

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**  
**Faculté de Technologie**  
**Département de Génie des Procédés**



# Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : PHARMACIE INDUSTRIELLE**

Intitulé du mémoire

Optimisation d'un procédé de nettoyage d'une ligne de production  
multiproduit de forme sèche

Présenté par :

BENABDI Rania Hanane

BOUMALI Manel

Encadré par :

AIT MESBAH Zohra

Année universitaire 2024/2025

## RESUME

L'optimisation d'un nettoyage industriel au niveau d'une industrie pharmaceutique vise à éliminer efficacement les résidus et à prévenir la contamination croisée. Mais cette opération reste complexe lorsqu'il s'agit d'une ligne multi produit pour garantir son efficacité et répondre aux exigences réglementaires. L'objectif de ce travail, réalisé à PHARMAL DAR EL BEIDA, est la révision de la procédure de nettoyage d'une ligne multi produit de forme sèche, déjà existante, après changement de détergent et son actualisation par rapport aux nouvelles exigences réglementaires.

Dans cette étude, nous avons défini le pire cas (worst case) produit et les points critiques du matériel de production puis nous avons vérifié la fiabilité des méthodes d'analyse du pire cas par UV et HPLC et des résidus de détergent par la méthode de dosage des ammoniums quaternaires. Nous avons également proposé un prélèvement par écouvillon et nous avons évalué l'efficacité du détergent. Les essais que nous avons réalisés au laboratoire étaient satisfaisants, mais ils doivent être complétés à échelle industrielle pour les introduire dans la nouvelle procédure pour une validation.

Mots clés : Procédure de nettoyage, réglementation, prélèvement direct, pire cas (worst case), analyse de résidus, détergent.

## ABSTRACT

The optimization of industrial cleaning in a pharmaceutical company aims to effectively eliminate residues and prevent cross-contamination. However, this operation remains complex when dealing with a multi-product line, as it must ensure efficiency and comply with regulatory requirements.

The objective of this work, carried out at PHARMAL DAR EL BEIDA, is to revise the cleaning procedure of an existing multi-product dry forms line following a change of detergent, and to update it in accordance with the new regulatory requirements.

In this study, we defined the worst-case product and the critical points of the production equipment. We then verified the reliability of the analytical methods for the worst-case using UV and HPLC, and for detergent residues using the quaternary ammonium assay method. We also proposed a direct swab sampling method and evaluated the detergent's effectiveness. The tests we conducted at the laboratory scale were satisfactory but need to be extended to the industrial scale to be included in the new procedure for validation.

Keywords: Cleaning procedure, validation, regulatory compliance, multi-product line, worst-case product, direct sampling, detergent residues, quaternary ammonium, HPLC, UV analysis, cleaning efficiency.

## ملخص

تهدف عملية تحسين تنظيف المعدات الصناعية في قطاع الصناعة الصيدلانية الى إزالة البقايا بفعالية ومنع حدوث التلوث التبادلي غير أن هذه العملية تضل معقدة عند التعامل مع خط إنتاج متعدد المنتجات إذ يجب ضمان فعاليتها والامتثال للمتطلبات التنظيمية

يتمثل هذا العمل الذي أنجز في شركة فارمال بدار البيضاء في مراجعة إجراء تنظيف خط إنتاج متعدد المنتجات للأشكال الجافة بعد

تغيير المنظف وتحديثه وفقا للمتطلبات التنظيمية الجديدة والنقاط الحرجة في معدات الإنتاج ثم قمنا بتحديد اسوأ حالة ممكنة من حيث المنتج باستخدام طريقة معايرة موثوقية طرق التحليل الخاصة بأسوأ حالة باستخدام تقنيتي HPLC و UV

وقمنا بتحليل بقايا المنظف باستخدام الأمونيوم الرباعي كما إقترحنا طريقة مباشرة لأخذ العينات بواسطة المسحه،أظهرت التجارب المخبرية التي قمنا بها نتائج مرضية لكنها تحتاج إلى استكمال على النطاق الصناعي ليتم اعتمادها ضمن الإجراء الجديد من أجل التحقق والتصديق

**الكلمات المفتاحية:** إجراء التنظيف، التحقق من الصحة، المتطلبات التنظيمية، خط إنتاج متعدد المنتجات، أسوأ حالة (حالة حرجة) بقايا المنظف، الأمونيوم الرباعي، تحليل HPLC، تحليل UV، فعالية التنظيف.

## REMERCIEMENTS

En premier lieu nous remercions Allah tout puissant qui nous a donné le courage, la force et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons tout d'abord à remercier, nos très chers parents qui nous ont guidé durant les moments les plus pénibles de ce long chemin, qui ont été à nos côtés et nous ont soutenus durant toute notre vie, qui ont sacrifié toute leur vie afin de nous voir devenir ce qu'on est.

Nous adressons nos vifs remerciements à notre Promotrice **Madame AIT MESBAH** pour l'aide qu'elle nous a apporté et pour son encadrement, son accompagnement et sa disponibilité tout au long de ce travail,

Nous exprimons aussi notre reconnaissance et gratitude au chef de notre option « pharmacie industrielle » Mme **HADJ ZIANE Amel** pour son effort à nous garantir la continuité et l'aboutissement de ce programme de Master, c'est avec un grand plaisir nous remercions infiniment, pour nous avoir assuré une formation de qualité.

Nous tenons également à remercier toute l'équipe de l'entreprise **SAIDAL de Dar El Beida**, pour leur accueil, en particulier Madame **DOUBAILI Fadila** pour l'aide qu'elle nous a apportée et les conditions agréables qu'elle nous a mises à notre disposition.

Nous voudrions aussi remercier l'équipe du CRD en particulier, Madame **LATROUS Salama** et Monsieur **AMARA Samir** pour leur patience et le temps qu'ils nous ont consacrés.

Nous remercions également les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer notre modeste travail.

Enfin nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à la bonne réalisation de ce travail.

## **DÉDICACES**

*« La vie n'est qu'un éclair et un jour de réussite, est un jour très cher ».*

*À mon cher père **Djamel**, à ma chère mère **Aicha**, Affables, honorables, aimables, Vous représentez pour moi les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent, que Dieu vous protège et vous garde.*

*À mes chers frères **Fateh** et son épouse **Meriem**, **Hakim** et son épouse **Sarah**, **Mustapha** et **Salim**.*

*À ma très chère cousine **Nesrine**, à qui je souhaite une longue vie pleine de bonheur.*

*À mes chers neveux **Chahine**, **Eline** et **Racim** qui sont la source de bonheur et de joie et à qui je souhaite une longue vie.*

*À toute ma famille **BENABDI** et **DRICI**, spécialement mes chères tantes et mes chers oncles.*

*À ma binôme **Manel** et mes amies **Yousra**, **Dounia** et **Rahil**.*

*À tous mes enseignant(e)s, particulièrement notre chère promotrice Madame **AIT MESBAH**, à qui je souhaite une longue vie pleine de succès et de bonheur, que Dieu la protège et la préserve.*

*À toutes ces personnes évoquées, je dédie ce modeste travail en signe d'amour et de profonde gratitude.*

**Rania Hanane**

## **DEDICACE**

*À la mémoire de **ma mère** et de **ma tante Hadjira**,*

*Ces deux femmes exceptionnelles qui ont marqué ma vie à jamais.*

*Votre force, votre amour et votre courage continuent de m'inspirer chaque jour. Même absentes, vous êtes présentes dans mon cœur, dans mes pensées et dans chaque pas que je fais. Ce travail vous est dédié, en hommage à tout ce que vous m'avez transmis. Reposez en paix*

*À **ma sœur** et sa petite famille, ta présence m'a toujours apporté réconfort et stabilité. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles, pour tes mots, ton écoute, ta douceur. Ce projet, je le partage avec toi, car tu en fais partie.*

*À mes frères, **Sofian, Majid et Youcef***

*Vous êtes ma force silencieuse. Vous avez toujours cru en moi, vous m'avez soutenue sans jamais compter. Grâce à vous, j'ai pu avancer : vos sacrifices, vos encouragements, votre générosité, même dans les moindres gestes, m'ont portée jusqu'ici. Et au-delà de tout, merci pour vos sourires, vos blagues, votre complicité. Vous avez mis de la lumière sur mon chemin. Ce diplôme, c'est aussi le vôtre.*

*À **Réda**, merci d'être là pour moi, toujours présent et soutenant.*

*À mes amis : **Houda, Aya et Hiba** merci pour votre amitié sincère*

*À **Rania** ma binôme, merci pour ta collaboration, ton engagement et ton soutien tout au long de ce travail. Ce projet, nous l'avons construit ensemble.*

*Toute ma gratitude à ceux qui ont, de près ou de loin, contribué à ce projet.*

**Manel**

# Table de matières

## REMERCIEMENTS

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION GENERALE .....	1
I. La contamination .....	3
I.2. Les Sources de la contamination .....	4
I.3. PREVENTION DE LA CONTAMINATION .....	5
II. Maitrise curative de la contamination : Le nettoyage .....	8
II.1. Définition .....	8
II.2. Types de nettoyage.....	8
II.3. MECANISME DE NETTOYAGE .....	9
II.4. Paramètres influençant le nettoyage .....	12
II.5. Facteurs influençant le nettoyage [3] [12] .....	14
II.6. Choix des agents de nettoyage .....	15
II.6.1. Détergents .....	15
II.7. 2. DESINFECTANT : .....	20
III.1. LA QUALITE ET L'ASSURANCE QUALITE : .....	23
III.2. LA VALIDATION ET LE PROCEDE DE NETTOYAGE : .....	24
III.3. Objectifs de la validation du nettoyage .....	24
III.4. Types de validation : .....	24
III.5. PRÉREQUIS A LA VALIDATION DE NETTOYAGE : .....	25
III.6. Déroulement de la validation du nettoyage.....	26
III.6.1. Groupage des équipements et sélection du « worst case » .....	27
III.6.2. Méthodes de prélèvement .....	30
III.6.3. Critères d'acceptation .....	31
III.6.4. Méthodes d'analyse .....	32
III.6.5. Validation de la durée de nettoyage .....	34
I. Matériel et méthodes .....	36
I.2.1. Sélection du pire cas produit (worst case) par une approche matricielle .....	37
I.2.2. Sélection du pire cas matériel .....	40
I.2.3. Définition des étapes de la procédure de nettoyage .....	40

<b>I.2.4. Choix du détergent .....</b>	<b>44</b>
<b>I.2.5. Étude expérimentale de l'efficacité de la méthode de nettoyage .....</b>	<b>45</b>
<b>I.2.5.1. Mise au point de méthodes d'analyse .....</b>	<b>45</b>
<b>I.2.5.1.1. Analyse de traces de worst case par spectrométrie UV .....</b>	<b>46</b>
<b>Étude de la sensibilité de la méthode UV .....</b>	<b>46</b>
- Étude de la fidélité de la méthode.....	46
- Étude de la linéarité de la méthode et effet placebo .....	47
<b>I.2.5.1.2. Analyse de traces de worst case par chromatographie liquide HPLC .....</b>	<b>47</b>
- Application de la méthode au dosage du produit fini .....	48
- Etude de la linéarité et de la sensibilité de la méthode HPLC .....	49
<b>I.2.5.1.3. Analyse des traces de détergent par la méthode du dosage biphasique .....</b>	<b>49</b>
<b>I.2.5.1.4. Méthode de prélèvement directe .....</b>	<b>52</b>
<b>Evaluation de l'efficacité de la nouvelle procédure de nettoyage .....</b>	<b>53</b>
<b>I. Sélection du pire cas produit (worst case) par une approche matricielle .....</b>	<b>56</b>
<b>II. Sélection du pire cas matériel .....</b>	<b>63</b>
<b>III. Choix du détergent .....</b>	<b>65</b>
<b>IV. Mise au point de méthodes d'analyse .....</b>	<b>67</b>
<b>IV.1. Recherche de résidus par spectrométrie UV .....</b>	<b>67</b>
<b>IV.2. Application de la méthode HPLC au dosage du produit fini (gélule Célecoxib) .....</b>	<b>73</b>
- Etude de la sensibilité de la méthode HPLC (recherche de résidu) .....	74
<b>VI.3. La recherche de traces de détergent .....</b>	<b>75</b>
<b>VI.5. Méthode de prélèvement directe .....</b>	<b>77</b>
<b>V. Les résultats de la nouvelle procédure de nettoyage .....</b>	<b>80</b>
<b>Procédure de nettoyage proposée .....</b>	<b>84</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>90</b>

## Liste des figures

Figure I.1 : Diagramme d'Ishikawa sur les sources de contamination .....	5
Figure II.1 : Schématisation de l'action du détergent sur une souillure .....	9
Figure II.2 : Mécanisme de déplacement de la souillure .....	10
Figure II.3 : Schématisation du phénomène d'émulsification .....	11
Figure II.4 : Cercle de Sinner .....	14
Figure II.5 : Types de souillures .....	14
Figure II.6 : Composition des détergents .....	16
Figure II.7 : Représentation générale d'un tensioactif .....	16
Figure II.8 : Choix du détergent en fonction de la souillure .....	19
Figure III.1 : Concept de qualité totale .....	23
Figure III.2 : Principe de la validation du nettoyage .....	30
Figure IV.1 : Les équipements de la ligne de production de formes sèches .....	35
Figure IV.2 : Étapes de nettoyage selon l'ancienne procédure .....	40
Figure IV.3 : Procédure de nettoyage et changements apportés .....	42
Figure IV.4 : Écouvillon (Swab de marque Rustmomed) .....	49
Figure IV.5 : Efficacité de la nouvelle procédure de nettoyage .....	52
Figure V.1 : Zones critiques du matériel .....	64
Figure V.2 : Formule chimique du Célecoxib .....	64
Figure V.3 : Linéarité et sensibilité de la méthode UV .....	67
Figure V.4 : Balayage UV de la petite gamme de sensibilité .....	68
Figure V.5 : Balayage UV du témoin de la gamme standard (1/10) .....	71
Figure V.6 : Balayage UV du témoin de la gamme gélule (1/50) .....	71
Figure V.7 : Linéarité et effet du placebo .....	72
Figure V.8 : Chromatographie de la solution standard et de la solution examinée .....	73
Figure V.9 : Linéarité par HPLC .....	74
Figure V.10 : Chromatographie de la petite dilution (sensibilité 0,1/50) .....	75
Figure V.11 : Observation des essais des détergents A = MIPNOD, B = SURFADINE, C = témoin blanc .....	76
Figure V.12 : Gabarit de 10 × 10 cm <sup>2</sup> et méthode de prélèvement direct .....	77
Figure V.13 : Différents types d'écouvillons utilisés pour les prélèvements directs .....	79
Figure V.14 : Méthode de prélèvement direct sur différents matériels de production .....	79
Figure V.15 : Analyse des eaux de rinçage par spectrométrie UV (balayage) .....	81

## Liste des tableaux

Tableau III.1 : Avantages et inconvénients d'une méthode de groupage .....	28
Tableau IV.1 : Description des produits .....	35
Tableau IV.2 : Critères de solubilité .....	37
Tableau IV.3 : Critères de nettoyabilité .....	37
Tableau IV.4 : Critères de toxicité .....	38
Tableau IV.5 : Préparation des mélanges pour le dosage biphasique .....	50
Tableau IV.6 : Observations après dosage .....	51
Tableau V.1 : Résultats de la solubilité .....	56
Tableau V.2 : Résultats du questionnaire .....	57
Tableau V.3 : Résultats de la nettoyabilité .....	59
Tableau V.4 : Résultats de la toxicité .....	60
Tableau V.5 : Score final .....	61
Tableau V.6 : Caractéristiques et état du matériel .....	62
Tableau V.7 : Propriétés de quelques détergents à usage pharmaceutique .....	64
Tableau V.8 : Résultats de l'étude de la sensibilité de la méthode UV .....	67
Tableau V.9 : Résultats de l'étude de la répétabilité de la méthode UV .....	69
Tableau V.10 : Résultats de l'étude de la reproductibilité de la méthode UV .....	69
Tableau V.11 : Résultats de l'effet placebo sur la linéarité de la méthode UV .....	70
Tableau V.12 : Résultats de l'étude de la sensibilité et de la linéarité de la méthode HPLC .....	74
Tableau V.13 : Résultats des taux de recouvrement .....	77
Tableau V.14 : Résultats des tests physico-chimiques des eaux de rinçage .....	80
Tableau V.15 : Résultats du prélèvement direct .....	81

### Liste des abréviations

BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
5M	Main d'œuvre, Matériel, Matière, Méthodes, Milieu
GMP	Good Manufacturing Practices
DQ	Design Qualification
QI	Qualification d'installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
Ppm	Partie Par Million
UV	Ultra-Violet
DL50	Dose létale 50
NOAEL	Dose sans effet nocif observable
MACO	Report maximal admissible du produit précédent au produit suivant (produit pire cas)
TDD précédent	Dose quotidienne thérapeutique standard du produit étudié (mg/j)
TDD du produit suivant	Dose quotidienne thérapeutique maximale pour le prochain produit (mg/j)
MBS	Taille minimale du lot pour le produit suivant (où le MACO peut se retrouver)

## INTRODUCTION GENERALE

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualité des médicaments repose sur une exigence fondamentale, la maîtrise du risque de contamination, qu'il soit d'origine chimique, microbiologique ou particulière.[1]. Ces exigences, encadrées par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), garantissent que chaque produit délivré au patient est sûr, efficace et conforme aux normes de santé publique.[2]

Parmi les mesures de maîtrise mises en œuvre, le nettoyage des équipements de production occupe une place centrale. Il ne s'agit pas d'une simple opération de routine, mais d'un procédé critique dont l'efficacité doit être démontrée, validée et tracée [3]. Cette exigence est d'autant plus importante dans les sites multiproduits, où le risque de contamination croisée est majeur.[4]

La validation du nettoyage consiste ainsi à fournir une preuve documentée que la méthode appliquée réduit les résidus de produit ou d'agent nettoyant à des niveaux acceptables, selon des critères établis, scientifiques, réglementaires et analytiques. [5]

Notre étude, réalisée au niveau de l'unité de production PHARMAL DAR EL BEIDA s'inscrit dans cette démarche qualité et porte sur la révision de la procédure de nettoyage d'une ligne de production de formes sèches, après changement de détergent et son actualisation aux nouvelles exigences réglementaires. En effet, la nouvelle procédure doit présenter tous les éléments nécessaires et tangibles pour confirmer sans équivoque, que le nettoyage est efficace.

L'objectif de ce travail est de :

- ✓ Proposer une nouvelle méthode de nettoyage intégrant un nouveau détergent, selon l'approche basée sur le pire cas (worst case)
- ✓ Valider des méthodes analytiques pour la recherche de résidus (produit pire cas et détergent)
- ✓ Proposer une méthode de prélèvement directe en complément de la méthode indirecte
- ✓ Evaluer l'efficacité de la nouvelle méthode de nettoyage à échelle laboratoire

Ce travail illustre concrètement l'application des exigences réglementaires à une situation industrielle réelle, tout en contribuant à l'amélioration continue des procédés de fabrication.

# ***CHAPITRE I : LA CONTAMINATION***

## **I. La contamination**

On entend par la contamination « l'introduction non intentionnelle des impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport ». [1]

La contamination conduit donc à une imperfection dans la qualité du produit final ; par conséquent, le médicament ne satisfait plus aux critères fondamentaux du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché, notamment : qualité, efficacité et sécurité [1]. Toutefois, la contamination, qu'elle soit particulière ou croisée, constitue un véritable cauchemar pour les industries pharmaceutiques. [2]

### **I.1. Types de contaminations**

#### **I.1.1. Contamination particulière**

La contamination particulière inclut toutes les matières qui ne font pas partie des compositions utilisés dans la fabrication de produits (toutes substances distinctes des principes actifs ou des excipients). Ces contaminants proviennent des équipements eux-mêmes (mauvais nettoyage des résidus de produit précédent), du personnel, de l'air ambiant, du procédé de fabrication.[3]

#### **I.1.2. Contamination microbiologique**

La contamination microbienne est causée par des êtres vivants comme les levures, les moisissures, les bactéries et les virus qui, lorsqu'ils se trouvent dans des conditions propices (température, humidité, pH, apport nutritif...), se reproduisent et se propagent rapidement pour envahir diverses surfaces.[3]

#### **I.1.3. Contamination chimique**

La contamination chimique peut provenir des résidus de principes actifs, des excipients, des produits intermédiaires et des agents de nettoyage à divers niveaux de concentration. La plupart des contaminations chimiques proviennent d'une contamination croisée.

#### **I.1.4. Contamination croisée**

La contamination croisée se réfère à la transmission de contaminants d'un produit à un autre via un ou plusieurs vecteurs, comme les mains des opérateurs, l'eau ou une surface contaminée. Selon les Bonnes pratiques de fabrication, la contamination croisée est définie comme :

« La contamination d'un produit par un autre », ou encore « La contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit ».

Dans la contamination croisée, deux cas figurent :

- ✓ Contamination « successive » : lorsque les deux produits A et B sont fabriqués dans les mêmes équipements et dans les mêmes locaux.
- ✓ Contamination « simultanée » : lorsque les deux produits A et B sont fabriqués en même temps mais dans des équipements et locaux différents [2,4]

## **I.2. Les sources de la contamination**

La contamination dans un environnement de production pharmaceutique peut avoir plusieurs origines. Les principales sources identifiées sont : le personnel, le matériel utilisé, les matières premières, les fluides, ainsi que l'environnement. Ces axes sont également au cœur des actions de prévention mises en place pour limiter les risques de contamination.

### **I.2.1. Le personnel**

Le personnel représente une source majeure de contamination, notamment par :

- ✓ La peau ou les mains, en l'absence de port de gants propres.
- ✓ La chute de cheveux.
- ✓ La bouche et le pharynx, via la parole, la toux ou les éternuements.
- ✓ Les vêtements ou les chaussures, surtout s'ils sont humides ou portés pendant de longues périodes.

### **I.2.2. Les contenants des matières premières**

La contamination peut survenir au cours des étapes de production, de transport, de pesée ou de transfert. Elle peut résulter d'un transfert de particules ou d'impuretés depuis les parois des contenants (ex. : sacs plastiques ou en papier) vers les matières premières elles-mêmes.

### **I.2.3. Le matériel utilisé en production**

Un matériel mal nettoyé ou réutilisé sans désinfection adéquate peut introduire des contaminants à toutes les étapes de la production, s'il est en contact direct avec les produits ou les matières.

### **I.2.4. Les fluides utilisés dans le procédé de fabrication**

Les installations de distribution de fluides non désinfectées ou non purgées peuvent favoriser le développement de micro-organismes, créant ainsi un risque de contamination microbiologique.

### **I.2.5. L'environnement**

L'environnement de production peut être une source de contamination en cas de non-respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), d'absence de dispositifs de protection contre les nuisibles

(rongeurs, insectes, etc.) ou d'une mauvaise conception des locaux (circulation croisée, non séparation des zones selon les niveaux de propreté requis...).

Les moyens de lutte contre la contamination

Pour limiter les risques, deux types de traitements sont mis en œuvre :

- ✓ Le traitement préventif, qui comprend l'application rigoureuse de la méthode des 5M (Main-d'œuvre, Matériel, Matière, Méthode, Milieu), ainsi que la gestion et le contrôle des flux de matières et de personnel.
- ✓ Le traitement curatif, reposant principalement sur des opérations de nettoyage. [4,5]

### I.3. Prévention de la contamination

#### I.3.1. Application des 5M en production

Une représentation graphique (diagramme) en forme de poisson créée par le professeur Kaoru Ishikawa pour matérialiser de manière structurée le lien entre les causes et leurs effets.

On entend par 5M : Main d'œuvre, Matériel, Matière, Méthodes, Milieu. La figure I.1 montre l'application de la méthode des 5M au sujet de la contamination. [5]

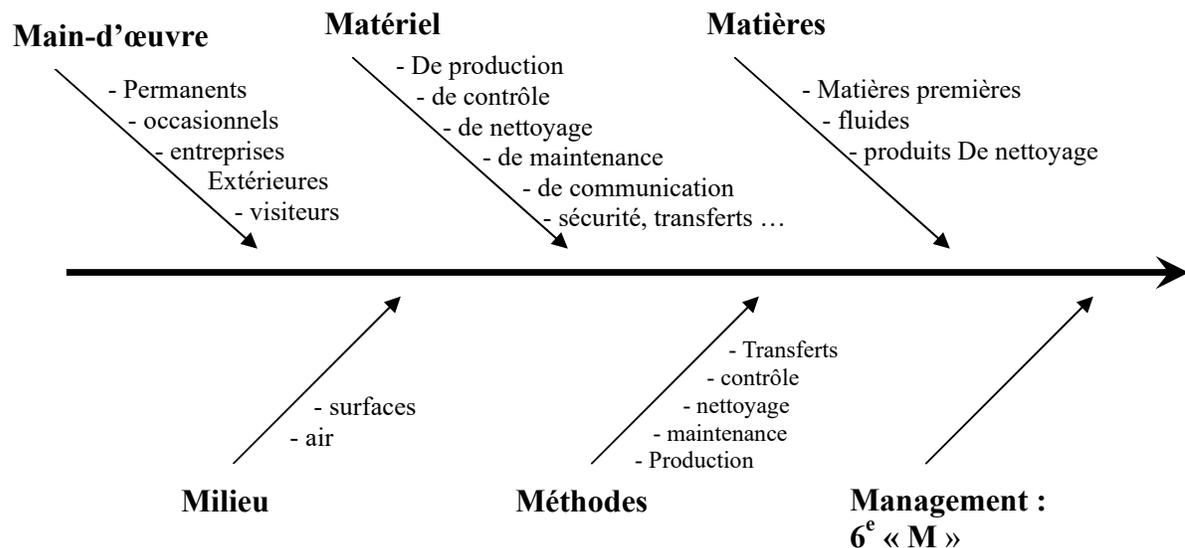


Figure I.1 Diagramme d'Ishikawa sur les sources de contamination [5]

Selon le chapitre 2 des BPF, le personnel constitue un élément central dans l'assurance de la qualité des médicaments. Il est impératif que chaque membre du personnel bénéficie d'une formation adaptée aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), incluant à la fois des rappels théoriques et pratiques sur les principes de l'assurance qualité (AQ), ainsi qu'une formation spécifique aux tâches qui lui sont confiées.

Le respect strict des règles d'hygiène est également indispensable : lavage soigneux des mains, compréhension claire des procédures avant l'entrée en zone de production, et interdiction de manger, boire, fumer, mâcher ou conserver de la nourriture dans les zones de fabrication.

(Guide des BPF, ANSM, 2024)

Le chapitre 3 des BPF traite de l'environnement de production, précisant que les locaux et le matériel doivent être conçus, implantés, construits, adaptés et entretenus de manière à convenir aux opérations à réaliser, en minimisant les risques de contamination. (Guide des BPF, ANSM, 2024)

Quant au chapitre 4, il souligne le principe fondamental de l'assurance qualité : toutes les opérations doivent être formalisées par écrit, incluant les méthodes de production, de nettoyage, de contrôle et de maintenance. Ces procédures doivent être conformes aux exigences réglementaires et appliquées rigoureusement.

(Guide des BPF, ANSM, 2024)

Par ailleurs, les matières premières doivent être clairement identifiées, et des mesures strictes doivent être mises en place pour prévenir tout risque de contamination croisée, notamment lors de leur manipulation ou de leur transfert en zone de production.

En complément de la méthode des 5M (Main-d'œuvre, Méthode, Matériel, Milieu, Matière), un sixième "M" est ajouté : le Management, qui englobe la prise de décisions essentielles au bon fonctionnement global du processus de fabrication. Ce concept élargi est parfois désigné sous le nom de « méthode des 6M ».

### **I.3.2. Gestion des flux matières et personnels**

Les flux de matières et de personnel doivent être rigoureusement séparés et contrôlés.

Aucun croisement ne doit se produire entre le flux des matières premières et celui des produits finis, afin de limiter tout risque de contamination croisée.

Les vestiaires doivent être physiquement distincts des zones de production pour éviter toute introduction de contaminants.

Par ailleurs, un système de filtration et de renouvellement de l'air doit être mis en place, afin de garantir une qualité d'air conforme aux exigences, notamment dans les zones en contact direct avec les matières premières.

## ***CHAPITRE II : LE NETTOYAGE***

## **II. Maîtrise curative de la contamination : Le nettoyage**

Le nettoyage représente l'un des piliers fondamentaux du traitement curatif visant à réduire les risques de contamination.

Il constitue une étape essentielle et incontournable dans tout procédé de fabrication pharmaceutique.

Les locaux ainsi que les équipements entrant en contact direct avec les produits doivent faire l'objet d'un nettoyage et d'une désinfection rigoureux, conformément à des procédures écrites, précises et validées, afin de prévenir toute contamination croisée.

Le matériel doit être identifié de manière claire, à l'aide d'étiquettes indiquant son statut « nettoyé » ou « non nettoyé » et stocké dans des zones adaptées selon son état de propreté.[6]

### **II.1. Définition**

Le nettoyage est une opération qui consiste à séparer et éliminer des éléments de souillures sur une surface donnée.

L'objectif du nettoyage est d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants afin de maîtriser du mieux possible le risque de contamination croisée.

Quelques points sont importants à souligner en termes de nettoyage

- ✓ Plus la souillure est petite plus l'adhésion à la surface sera forte.
  - ✓ Plus l'étape de nettoyage intervient dans un délai important après la production plus la souillure est difficile à éliminer.
  - ✓ -La rugosité du matériel a un impact important sur la difficulté à réaliser le nettoyage.
- [2, 3]

### **II.2. Types de nettoyage**

On distingue trois types de nettoyage : manuel, semi-automatique, et automatique.

#### **II.2.1. Nettoyage manuel**

Le nettoyage manuel : implique d'éliminer les résidus par une action mécanique, parfois combinée à l'action chimique de produits. Cette méthode exige l'implication du personnel, qui doit être spécifiquement formé et habilité pour effectuer ces tâches.

Son principal avantage est de pouvoir cibler des zones critiques du matériel difficilement accessibles par d'autres méthodes. Cependant, son inconvénient majeur est le \*\*manque de

reproductibilité\*\*. Pour pallier cela, le mode opératoire doit être le plus détaillé possible. Il est également essentiel de s'assurer que les opérateurs suivent scrupuleusement la procédure de nettoyage, qui doit spécifier la concentration de la solution de lavage, la température de l'eau et de la solution de lavage, ainsi que le temps de nettoyage. [2,8]

### II.2.2. Nettoyage semi-automatique

Le nettoyage semi-automatique : vise à limiter l'intervention de l'opérateur, réduisant ainsi les risques d'accidents lors de la manipulation des détergents. Il combine une succession d'opérations manuelles et automatiques, comme la préparation des solutions détergentes, le démontage partiel pour installer un système de lavage, ou le prérinçage manuel [8].

### II.2.3. Nettoyage automatique (Clean-In-Place - CIP)

Le nettoyage automatique : consiste à nettoyer un équipement sans démontage préalable, par aspersion ou circulation de fluide. L'opérateur n'intervient pas directement dans ce processus, mais il en surveille le bon déroulement et vérifie les données brutes enregistrées. Le terme Clean-In-Place (CIP) est couramment utilisé pour désigner cette méthode.

Ces méthodes automatisées s'appuient sur des techniques d'aspersion (pression exercée par les fluides en circulation) et d'ultrasons (alternance de surpression et de dépression). Bien qu'innovantes, elles nécessitent des installations lourdes et sont coûteuses, tant pour l'utilisation quotidienne que pour la maintenance [9]

## II.3. MECANISME DE NETTOYAGE

La détergence est un processus physico-chimique par lequel les salissures ou souillures sont détachées de leur support et mises en solution ou en dispersion. Ce processus repose sur trois phénomènes essentiels le mouillage, le déplacement de la souillure et son anti-re déposition [10]

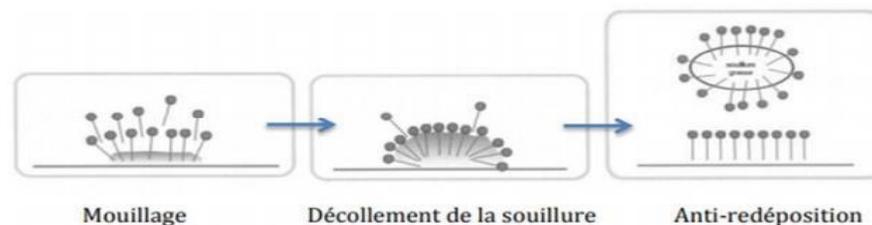


Figure II.1 Schématisation de l'action du détergent sur une souillure

### II.3.1. Pouvoir mouillant et détachement des souillures

Le pouvoir mouillant de la solution détergente, assuré par les tensioactifs, permet de rompre les interactions (forces électrostatiques, liaisons hydrogène, interactions de Van der Waals et interactions hydrophobes) entre les souillures et la surface. En réduisant la tension superficielle, les tensioactifs augmentent l'angle de contact entre la solution et la surface, favorisant ainsi une meilleure adhésion du liquide. Ces agents de surface s'organisent en micelles autour des salissures, facilitant leur solubilisation dans la solution et leur détachement de la surface.

### II.3.2. Déplacement des souillures

Une fois fragmentées, les souillures sont émulsionnées et/ou solubilisées. Cette action permet la formation de micelles qui emprisonnent les salissures dans la solution de nettoyage (voir figure II.2). Plus la concentration en tensioactifs augmente, plus l'émulsification des souillures est efficace, jusqu'à atteindre la concentration micellaire critique (CMC). Au-delà de cette concentration, les micelles se forment spontanément.

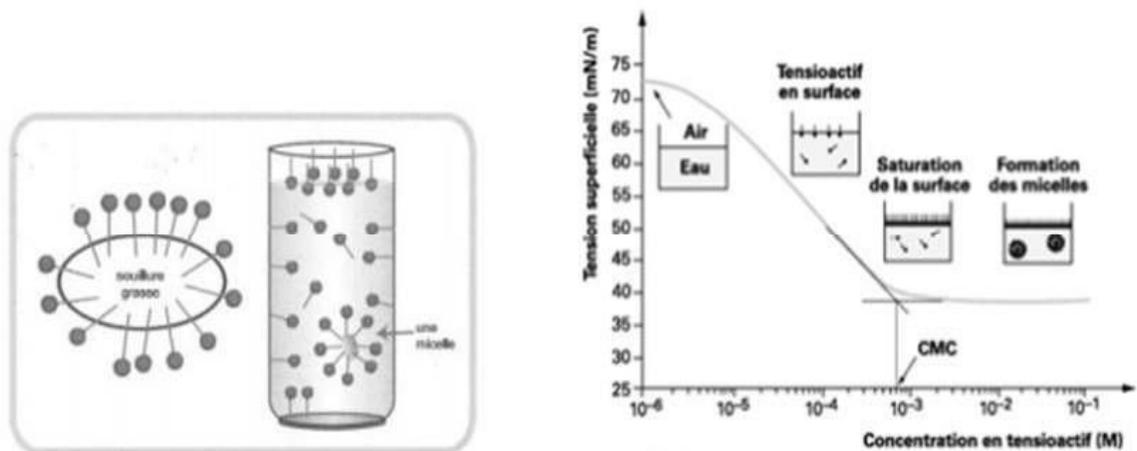


Figure II.2 Mécanisme de déplacement de la souillure

### II.3.3. Maintien des souillures à l'écart de la surface à nettoyer

Une fois détachées du support, les souillures doivent être empêchées de se redéposer sur la surface. Le détergent joue alors un rôle essentiel dans le mécanisme d'anti-re déposition. Les

micelles formées, contenant les souillures, ainsi que la surface à nettoyer, portent des charges de même signe. Cette similitude de charges entraîne une répulsion électrostatique entre la surface et les micelles, ainsi qu'entre les micelles elles-mêmes. Grâce à ce phénomène, les souillures restent en suspension dans la solution de lavage et ne se redéposent pas sur la surface (voir figure II.3).

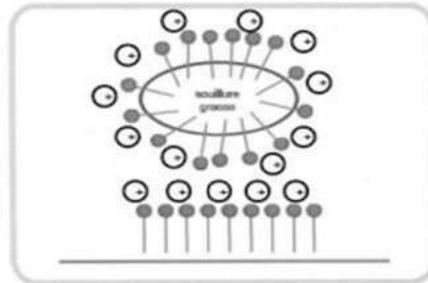


Figure II.3 Schématisation du phénomène d'émulsification

## **II.4. Paramètres influençant le nettoyage**

Le nettoyage repose sur l'interaction de quatre facteurs essentiels permettant d'obtenir un équipement visuellement propre et sec, conforme aux limites spécifiées pour les résidus de principe actif, d'agent de nettoyage, ainsi qu'en termes de contamination microbienne.

Les quatre facteurs clés du nettoyage sont les suivants :

### **II.4.1. L'action chimique**

Elle repose généralement sur l'utilisation d'un détergent. L'efficacité de cette action dépend du type de détergent utilisé et de sa concentration. Toutefois, dans certains cas spécifiques, un nettoyage peut être réalisé sans recours à un détergent.

#### **II.4.2. L'action mécanique**

Ce facteur joue un rôle crucial à toutes les étapes du nettoyage. Il permet de maintenir un contact constant entre la surface à nettoyer et la solution détergente, tout en générant les forces nécessaires pour détacher les souillures.

Dans le cas du nettoyage manuel, l'action mécanique exercée par l'opérateur (force physique) est particulièrement déterminante. Cela souligne l'importance de former adéquatement les opérateurs afin de garantir l'efficacité et la reproductibilité des opérations de nettoyage.

Tout apport supplémentaire en énergie mécanique permet de réduire à la fois la température de fonctionnement et la durée du cycle de nettoyage.

L'action mécanique peut être générée de différentes façons : par l'agitation de la pièce lors d'un nettoyage par immersion, l'agitation directe des souillures, la vitesse de circulation de la solution, ou encore la pression avec laquelle cette dernière est projetée sur la surface à nettoyer.

#### **II.4.3. Température de lavage**

La température joue un rôle déterminant dans le processus de nettoyage. Elle permet notamment de :

- ✓ Réduire la tension superficielle, ce qui améliore l'adsorption des tensioactifs aux interfaces.
- ✓ Accélérer la cinétique des réactions chimiques telles que la saponification et l'hydrolyse.
- ✓ Ramollir les substances grasses, huiles ou cires, facilitant ainsi la pénétration du détergent.
- ✓ Optimiser l'action séquestrant de certains adjuvants, en particulier les phosphates.

La température de nettoyage est généralement comprise entre 40 °C et 80 °C, selon les procédés utilisés.

#### II.4.4. Temps d'action

L'efficacité du nettoyage dépend également du temps de contact entre la surface et la solution de nettoyage. Toutefois, une durée excessive peut entraîner des effets indésirables, comme la corrosion des surfaces. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique définit un temps de séjour maximal pour chaque étape du nettoyage.

Ces quatre paramètres (action chimique, action mécanique, température et temps) sont représentés dans le **cercle de Sinner**. Ils sont interdépendants et constituent ensemble les piliers d'un nettoyage efficace. Il est donc essentiel de trouver le bon équilibre entre ces facteurs pour garantir la performance du procédé de nettoyage. [3,9]



Figure II.4 Cercle de Sinner [7]

#### II.5. Facteurs influençant le nettoyage [3,12]

##### II.5.1. Nature et type de la surface à nettoyer

Le substrat à nettoyer peut-être constituer d'un ou plusieurs éléments métalliques, de formes variées, avec ou sans revêtement (comme la peinture). Ses caractéristiques physiques telles que la taille, la masse, l'état de surface (rugosité, porosité, présence ou non d'un revêtement protecteur) influencent fortement le choix du système de nettoyage.

La compatibilité du détergent avec le matériau est un critère essentiel. Le verre et l'acier inoxydable sont généralement faciles à nettoyer, tandis que les matériaux plastiques présentent plus de difficultés en raison de leur surface rugueuse et moins homogène.

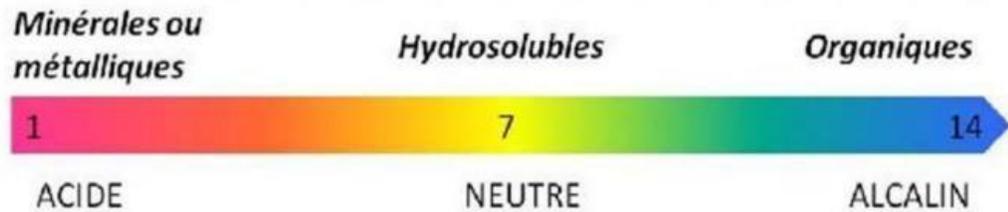


Figure II.5 Type de souillures [7]

### II.5.2. Nature et type de la souillure à éliminer

Les souillures sont généralement classées en trois grandes catégories : organiques, minérales, et hydrosolubles.

Leur nature physique (liquide ou solide, taille des particules, polarité...) détermine le choix du détergent ainsi que la méthode de nettoyage appropriée.

- ✓ Pour éliminer des souillures d'origine organique, on privilégiera des solutions alcalines.
- ✓ En revanche, pour traiter des salissures de type sels minéraux, on utilisera des solutions acides.

Ainsi, une bonne compréhension de la surface à traiter et des contaminants présents est indispensable pour garantir l'efficacité du nettoyage. [3,12]

## II.6. Choix des agents de nettoyage

### II.6.1. Détergents

Selon la norme ISO 862, un détergent est défini comme un « produit dont la composition est spécialement étudiée pour le nettoyage selon un processus mettant en œuvre les phénomènes de détergence ».

Il s'agit d'un mélange de substances chimiques, principalement composé d'agents de surface, auxquels s'ajoutent divers composants complémentaires (adjuvants, etc.). [13]

#### a. Composition d'un détergent [14]

Les formules détergentes sont multiples, mais la plupart se composent de deux grandes catégories de substances, en plus du solvant de dilution :

80 à 95 % de sels minéraux (acides ou alcalins),

5 à 20 % de composants organiques tels que tensioactifs, séquestrant, dispersants, agents chélatants, enzymes, agents anticorrosion, etc. [10]

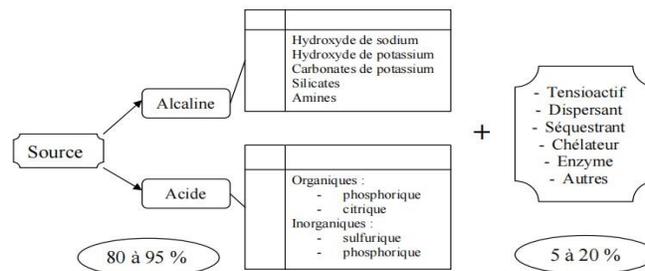


Figure II.6 Composition des détergents [15]

### 1. Tensioactifs

#### 1.1. Définition

Les tensioactifs sont des composés amphiphiles dotés d'une forte activité aux interfaces air/eau ou huile/eau. Ils possèdent une partie hydrophile (polaire) qui aime l'eau, et une partie hydrophobe (apolaire et lipophile) qui la repousse.

L'ajout de tensioactifs dans les solutions de nettoyage permet de réduire la tension superficielle de l'eau et de former des micelles autour des souillures, facilitant ainsi leur solubilisation et leur élimination. [5]

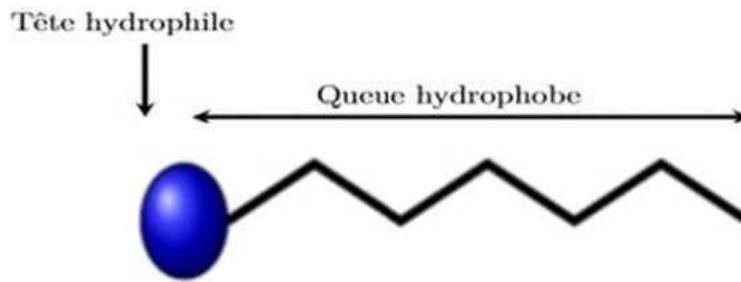


Figure II.7 Représentation générale d'un tensioactif [16]

## 1.2. Types des Tensioactifs

Les tensioactifs sont constitués de deux groupements distincts :

- ✓ Un groupement lipophile (hydrophobe et apolaire), généralement de nature hydrocarbonée (chaîne alkyle ou alkylbenzène), soluble dans les corps gras.
- ✓ Un groupement hydrophile (polaire), composé d'hétéroatomes tels que l'oxygène, le soufre, le phosphore ou l'azote, portés par des fonctions chimiques comme les alcools, acides, sulfates, sulfonates ou amines.

Un bon tensioactif doit répondre à plusieurs critères [17]

Posséder un bon pouvoir mouillant

- ✓ Être efficace pour éliminer les souillures.
- ✓ Présenter une bonne solubilité dans l'eau.
- ✓ Être peu sensible à la dureté de l'eau.
- ✓ Avoir de bonnes propriétés dispersantes.

### b. Types de détergents

Les détergents se répartissent en deux grandes catégories selon leur nature chimique : les détergents alcalins et les détergents acides. [8]

#### 1. Détergents alcalins

Composés de bases ou de sels minéraux alcalins, ces détergents présentent un pH supérieur à 10.

Les substances les plus couramment utilisées dans leur formulation sont :

- ✓ Hydroxyde de sodium,
- ✓ Hydroxyde de potassium,
- ✓ Carbonates de potassium [2].

Les détergents alcalins sont particulièrement efficaces pour l'élimination des résidus huileux, des graisses et des protéines.[3]

Ils représentent environ 80 % des opérations de nettoyage effectuées dans l'industrie [18].

## 2. Détergents acides

Destinés à éliminer les dépôts minéraux, ces détergents favorisent leur dissolution grâce à leur pH inférieur à 4. [3]

Leur utilisation est principalement réservée aux surfaces en acier inoxydable, en raison de leur pouvoir corrosif.

L'acidité des détergents acides provient de deux types d'acides [3] :

Acides minéraux : très efficaces pour leurs propriétés détartrantes et désincrustantes. Les plus fréquemment utilisés sont :

- ✓ Acide chlorhydrique,
- ✓ Acide nitrique,
- ✓ Acide phosphorique,
- ✓ Acide sulfurique,
- ✓ Acide sulfamique.

Ces acides étant fortement corrosifs et oxydants, des agents anticorrosion doivent être ajoutés à la formulation.

Acides organiques (ex. : acide citrique, acide formique) :

Moins agressifs que les acides minéraux, certains présentent également un bon pouvoir séquestrant, ce qui les rend intéressants pour des usages plus doux ou complémentaires.

Les détergents, même utilisés à faible concentration dans l'eau, confèrent à la solution des propriétés physico-chimiques essentielles au processus de nettoyage :

- ✓ Pouvoir mouillant : diminution de la tension superficielle, facilitant la pénétration du liquide sur la surface ;
- ✓ Pouvoir solubilisant : mise en solution des résidus hydrosolubles ;
- ✓ Pouvoir émulsifiant : dispersion et stabilisation des corps gras en microgouttelettes dans l'eau, facilitant leur élimination.
- ✓ Dispersant et séquestrant : mise en suspension des matières solides (poussières, fibres, tartres).

Mais il ne désintègre pas la salissure. L'opération qui conditionne l'efficacité d'un lavage est l'évacuation de la solution souillée.[9]

### c. Critères de choix de détergent

#### 1. Selon a nature et l'aspect de la souillure :

La figure décrit le type de détergent à utiliser en fonction de la nature de la souillure (lipides, protéines, glucides, minérale ; fraîche, sèche).

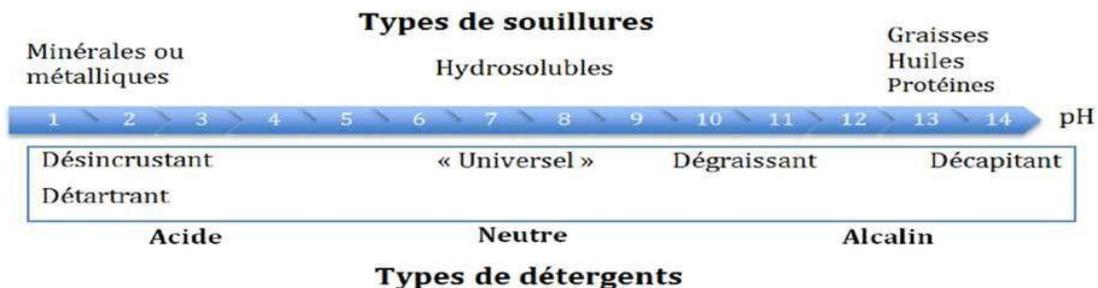


Figure II.8 choix du détergent en fonction de la souillure [11]

2. Nature du support : (Acier inoxydable, aluminium, silicone, plastiques, ...). Le détergent doit être compatible avec les surfaces à nettoyer.
3. Des conditions de nettoyage : un détergent non moussant pour le nettoyage automatique, un détergent peu moussant en cas de nettoyage manuel. [9]

4. L'impact écologique : Il est préférable que le détergent soit biodégradable et qu'il soit conforme à la législation sur les rejets.
5. Coûts : liés à la mise en œuvre du détergent qui doit être raisonnable. [11]
6. L'efficacité : le détergent ayant la plus haute efficacité pour nettoyer la souillure la plus difficile à éliminer. [19]
7. La température : le détergent doit aussi être stable à des températures élevées. [3]
8. Toxicité : le détergent doit être le moins toxique que possible pour le personnel. [9]
9. DéTECTABLE : Un bon détergent doit pouvoir être dosable à de faibles concentrations. Ce paramètre est requis dans le cas de la validation du nettoyage. [3]

## **II.6. 2. Désinfectant :**

Lorsque des objectifs sont fixés en matière de contamination microbienne, il faut mettre en œuvre un procédé antimicrobien. On distingue deux types de procédés :

### **a. Désinfection et Stérilisation**

1. Désinfection : Il s'agit d'une opération à effet momentané, visant à éliminer ou tuer les micro-organismes et/ou à inactiver les virus indésirables, en fonction des objectifs définis.
2. Stérilisation : Elle consiste à détruire totalement ou à éliminer tous les micro-organismes présents sur des milieux inertes contaminés. L'objectif est d'atteindre un état de stérilité.

### **b. Critères de choix d'un désinfectant**

Le choix d'un désinfectant dépend du besoin spécifique et du niveau d'activité recherché :

- ✓ Bactéricide,
- ✓ Fongicide,
- ✓ Virucide,
- ✓ Sporicide [9, 20]

D'autres critères de sélection rejoignent ceux déjà évoqués pour les détergents (compatibilité avec les surfaces, efficacité en présence de souillures, stabilité, toxicité, etc.).

Dans un souci de gain de temps, de simplification des étapes et de réduction des coûts, certaines formulations combinent l'action détergente et désinfectante. [9]

**b. Mécanisme d'action d'un désinfectant**

L'efficacité d'un désinfectant repose sur une condition essentielle :

La surface à traiter doit être préalablement nettoyée de manière rigoureuse. En effet, la présence de matière organique ou de résidus peut inhiber l'action du désinfectant, réduisant ainsi considérablement son efficacité. [11]

L'évaluation de la désinfection repose sur la mesure de la réduction de la population microbienne présente sur les surfaces. [22]

## ***CHAPITRE III : LA VALIDATION DE NETTOYAGE***

### III.1. LA QUALITE ET L'ASSURANCE QUALITE :

#### III.1.1. La Qualité :

Selon la norme internationale ISO 8402, la qualité se définit comme « l'ensemble des caractéristiques d'une entité (produit ou service) qui déterminent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » [24]

#### III.1.2. L'Assurance Qualité :

L'Assurance Qualité (AQ) est un concept global englobant l'ensemble des actions susceptibles d'influencer, directement ou indirectement, la qualité d'un produit, depuis la réception des matières premières jusqu'à la distribution des produits finis. Elle vise à garantir une conformité constante aux exigences, s'inscrivant dans une démarche de qualité totale ou de zéro défaut. [25]

#### III.1.3. Le Contrôle Qualité :

Le Contrôle Qualité regroupe l'échantillonnage, l'établissement de spécifications, la réalisation d'analyses ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération. Ces activités ont pour objectif de s'assurer que toutes les vérifications nécessaires ont été effectuées et que les matières premières, articles de conditionnement et produits finis ne sont utilisés ou commercialisés qu'après confirmation de leur conformité aux critères de qualité établis.[25,26]

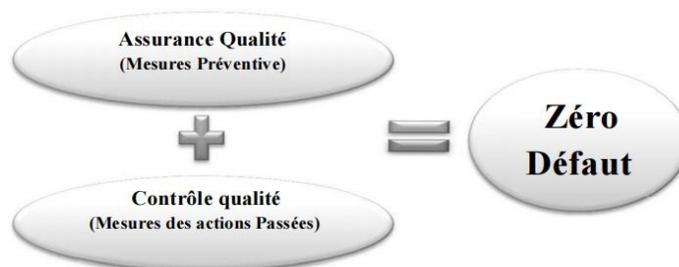


Figure III.1 Concept de qualité totale. [17]

## **III.2. LA VALIDATION ET LE PROCEDE DE NETTOYAGE :**

### **III.2.1. Définition de la validation :**

La validation consiste à apporter la preuve, conformément aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qu'un processus, une procédure, un équipement, une matière première, un article de conditionnement, un produit, une activité ou un système permet effectivement d'obtenir les résultats attendus. [9]

### **III.2.2. Définition de la validation du procédé de nettoyage [25,27]**

La validation d'un procédé de nettoyage consiste à démontrer, de manière scientifique et documentée, que le nettoyage des équipements de production permet d'atteindre le niveau de propreté requis. Elle vise à garantir la réduction de toute contamination à un niveau conforme aux spécifications prédéfinies, et ce, de manière reproductible.

### **III.3. Objectifs de la validation du nettoyage [29,30]**

**Exigence liée au patient :** elle garantit la sécurité et la pureté du médicament administré.

- a. Exigence réglementaire : la validation du nettoyage est imposée par les autorités sanitaires dans le cadre de la production pharmaceutique.
- b. Outil de contrôle qualité : elle permet de maîtriser l'efficacité des procédés de nettoyage appliqués en interne.
- c. Optimisation économique : elle contribue à réduire les coûts de nettoyage à travers divers leviers tels que la diminution de la consommation de solvants, la réduction du temps de nettoyage, une meilleure disponibilité des équipements, l'extension de leur durée de vie et une amélioration de la sécurité des opérateurs.

### **III.4. Types de validation :**

#### **III.4.1. Validation des équipements : la qualification [31,32]**

- ✓ Design Qualification (DQ) : vérification documentaire attestant que l'équipement ou l'installation est conçu conformément aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

- ✓ Installation Qualification (IQ) : vérification sur site que l'équipement est installé correctement et en conformité avec les spécifications définies dans la DQ (vérification dite « statique »).
- ✓ Operational Qualification (OQ) : vérification sur site que l'équipement fonctionne correctement et selon les critères attendus, en conformité avec la DQ (vérification « dynamique »).
- ✓ Performance Qualification (PQ) : vérification sur site du bon fonctionnement global de l'équipement dans des conditions réelles, intégrant les procédures, le personnel et les matières premières, pour en démontrer la reproductibilité.

#### **III.4.2. Validation du procédé :**

- ✓ Validation prospective : réalisée avant la mise en production de routine ou à la suite de modifications significatives du procédé pouvant influencer les caractéristiques du produit
- ✓ Validation simultanée (ou concomitante) : effectuée en parallèle de la production de routine. Cette approche est fréquente, notamment dans les cas où la validation intervient après l'application de la procédure de nettoyage.[32,33]
- ✓ Validation rétrospective : concerne des procédés appliqués à des médicaments déjà commercialisés. Elle repose sur l'analyse des données historiques de fabrication, de contrôle qualité et de libération des lots. [35]
- ✓ Revalidation : correspond à la répétition de la validation initiale afin de vérifier que les éventuelles modifications apportées au procédé ne compromettent ni sa performance ni la qualité du produit final.[19]

Ces incidents ont contribué à faire évoluer les exigences réglementaires et ont conduit à la reconnaissance officielle de la validation du nettoyage comme une étape essentielle pour garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques.

#### **III.5. PRÉREQUIS A LA VALIDATION DE NETTOYAGE :**

Une première étape essentielle dans toute démarche de validation du nettoyage est la vérification et la validation des prérequis. Ce n'est qu'après leur confirmation que l'on peut initier le développement et la mise en œuvre effective de la validation du procédé.

Les principaux prérequis sont les suivants :

- a. Définition du niveau de propreté à atteindre : Avant d'entamer toute validation, il est indispensable de définir les critères de propreté requis, en tenant compte du niveau de risque pour le produit, pour l'opérateur, ainsi que pour l'environnement [38]
- b. Qualification des locaux et des équipements : Cette étape permet d'identifier les zones critiques à surveiller, telles que les tuyauteries, les vannes, ou d'autres éléments difficiles d'accès et à fort risque de rétention de résidus.
- c. Formation et qualification du personnel : Le personnel impliqué dans les opérations de nettoyage doit être formé, qualifié et sensibilisé aux exigences liées à la validation.
- d. Qualification du matériel et des agents de nettoyage : Les matériaux utilisés (chiffons, brosses, etc.) ainsi que les agents de nettoyage (détergents, solvants) doivent être qualifiés pour garantir leur efficacité et compatibilité avec les surfaces à traiter.
- e. Clarté et précision des procédures de nettoyage : Les procédures doivent être rédigées de manière claire, détaillée et reproductible, afin d'assurer une exécution uniforme par les opérateurs.

### **III.6. Déroulement de la validation du nettoyage [30]**

#### **a. Cas des sites multiproduits :**

La validation du nettoyage sur un site multiproduits représente un défi plus complexe. Il est généralement impossible de valider toutes les combinaisons possibles entre les produits, les équipements et les détergents. Il convient donc de réduire le nombre de cas à valider en sélectionnant des scénarios représentatifs. L'approche consiste à identifier un cas le plus critique (worst case) en termes de difficulté de nettoyage, de toxicité ou de risque de contamination croisée.

#### **b. Cas des sites mono-produit :**

Pour un site mono-produit, l'approche est plus simple : un seul produit est concerné, ce qui permet de valider une méthode unique de nettoyage applicable à l'ensemble des équipements

concernés. Cette stratégie peut également être adoptée dans les sites multiproduits disposant d'équipements dédiés ou traitant un nombre limité de spécialités pharmaceutiques.

### III.6.1. Groupage des équipements et sélection du « worst case » [30]

#### a. Méthodologie :

- Étape 1 – Association composé/équipement :  
Les équipements similaires peuvent être regroupés afin de limiter le nombre de validations à effectuer. L'équipement sélectionné pour la validation doit être celui jugé le plus critique, en tenant compte de plusieurs facteurs :
  - ✓ Accessibilité aux surfaces à nettoyer
  - ✓ Conception et géométrie de l'équipement
  - ✓ Capacité de démontage
  - ✓ Fonction et mode de fonctionnement
  - ✓ Matériaux de fabrication
- Étape 2 – Sélection du composé le plus difficile à éliminer :  
Il s'agit d'identifier, selon des critères de nettoyabilité, la substance active ou résiduelle la plus difficile à éliminer. Une échelle de difficulté de nettoyage est préalablement établie pour permettre une sélection objective
  - ✓ Visuellement propre après nettoyage à l'eau sans frottant
  - ✓ Visuellement propre après nettoyage à l'eau en frottant
  - ✓ Visuellement propre après nettoyage au détergent en frottant
  - ✓ Visuellement propre après nettoyage au détergent en frottant
- Étape 3 Intégration de la toxicité

Lorsqu'un principe actif est retenu comme traceur, sa toxicité potentielle doit être prise en compte pour déterminer les limites acceptables de résidus. Deux valeurs peuvent être utilisées à cette fin :

- ✓ DL50 (Dose Létale 50) : Il s'agit de la dose unique d'une substance qui entraîne la mort de 50 % d'un groupe d'animaux d'essai. Elle est généralement exprimée en mg/kg de poids corporel [40].

- ✓ DTmin (Dose thérapeutique minimale) : Utilisée lorsque la DL50 est élevée ou non pertinente, la DTmin représente la plus faible dose utilisée à des fins thérapeutiques, permettant ainsi de calculer une limite de sécurité pharmacologique.

### 1. Choix du « worst case »

Le « worst case », ou pire cas, désigne le produit ou la substance présentant les caractéristiques les plus critiques en matière de nettoyage. Il est sélectionné pour représenter la situation la plus défavorable à traiter par la procédure de nettoyage, de manière à garantir que celle-ci soit efficace dans tous les autres cas moins contraignants.

La sélection du « worst case » repose sur trois critères principaux :

- Nettoyabilité : le produit le plus difficile à éliminer, selon l'échelle de classification établie (cf. Étape 2), est retenu comme candidat prioritaire.
- Solubilité : le composé présentant la solubilité la plus faible, donc le plus difficile à dissoudre et à éliminer, est considéré comme critique.
- Toxicité : le produit ayant la valeur de DL50 la plus faible (ou la dose thérapeutique minimale la plus basse) est priorisé, car il présente un risque plus élevé en cas de résidus.

Le produit retenu sur la base de ces critères sera utilisé comme référent dans la validation du nettoyage. La démonstration de l'élimination efficace de ce produit garantit, par extrapolation scientifique et réglementaire, que les autres produits (moins critiques) seront également éliminés de manière satisfaisante.

Avantages et inconvénients d'une méthode de groupage : [15]

Tableau III.1 Avantages et inconvénients d'une méthode de groupage

Avantages	Inconvénients
Réduire le nombre d'essais à réaliser lors des validations	Faire du sur nettoyage dans certains cas

Mieux connaître les procédés d'un site, car la méthodologie de groupage oblige à faire un état des lieux précis de l'équipement et le produits	Le groupage des équipements peut être difficile à effectuer
Harmoniser / uniformiser les procédés de nettoyage	Le raisonnement doit être solide et chaque décision justifiée
Possibilité de ne pas revalider la totalité d'un procédé de nettoyage lorsqu'un nouveau produit est introduit sur le site et ne constitue pas un « pire des cas »	Revalider l'ensemble du procédé si le nouveau produit fabriqué est plus critique que le « pire des cas »
Gain de temps et d'argent	

## 2. Sélection des points de prélèvement

La sélection des points de prélèvement constitue une étape essentielle dans la validation du nettoyage. Ces points correspondent à des zones critiques identifiées comme étant les plus susceptibles de retenir des résidus de produit ou de détergent, en raison de la conception géométrique de l'équipement.

Exemples typiques de ces zones incluent :

- ✓ Le fond de cuve, où les écoulements peuvent être insuffisants,
- ✓ Les organes d'agitation ou zones de raccordement, souvent complexes à nettoyer.

Ces points sont déterminés de manière spécifique pour chaque équipement, en concertation avec des experts techniques ayant une connaissance approfondie des matériels concernés. Leur sélection repose sur des critères scientifiquement justifiés, notamment :

- ✓ L'accessibilité au nettoyage,
- ✓ Le contact direct avec le produit,
- ✓ La représentativité des surfaces vis-à-vis du nettoyage.

Ainsi, les prélèvements sont réalisés sur les zones les plus critiques afin d'assurer que la procédure de nettoyage est efficace sur l'ensemble de l'équipement, même dans ses parties les plus difficiles à traiter.

### **III.6.2. Méthodes de prélèvement [2]**

#### **a. Méthodes directes par écouvillonnage**

Cette méthode consiste à prélever les résidus présents sur les surfaces à l'aide d'écouvillons stériles. Elle est couramment utilisée en microbiologie, où les écouvillons sont ensuite immergés dans des milieux de culture adaptés pour favoriser la croissance des micro-organismes prélevés.

L'un des principaux avantages de l'écouvillonnage est sa capacité à accéder à des zones difficiles d'application, telles que les coins, recoins, ou parties complexes des équipements, qui peuvent être des points de rétention critiques. Cette méthode permet ainsi une évaluation ciblée et précise de la propreté microbiologique et chimique des surfaces.

#### **b. Méthodes indirectes**

La méthode indirecte est généralement utilisée en complément des méthodes directes, ou bien lorsqu'il est impossible de réaliser un prélèvement direct, notamment lorsque la surface accessible est trop petite ou difficile d'accès.

Cette méthode consiste à utiliser une solution de rinçage dans laquelle les résidus contaminants présents sur les surfaces internes de l'équipement sont solubilisés. La dernière solution de rinçage est ensuite prélevée à un point précis de l'équipement, dans un volume défini, pour être analysée.

Cette technique est particulièrement adaptée pour les équipements comportant des tubulures fines ou des géométries complexes où un écouvillonnage direct serait difficile, voire impossible.

Chaque méthode de prélèvement présente des avantages et des limites qu'il convient de prendre en considération. Il n'existe pas de méthode universelle, ni de méthode intrinsèquement

supérieure : elles sont souvent complémentaires et doivent être choisies en fonction des spécificités de l'équipement et des objectifs de la validation.

### III.6.3. Critères d'acceptation

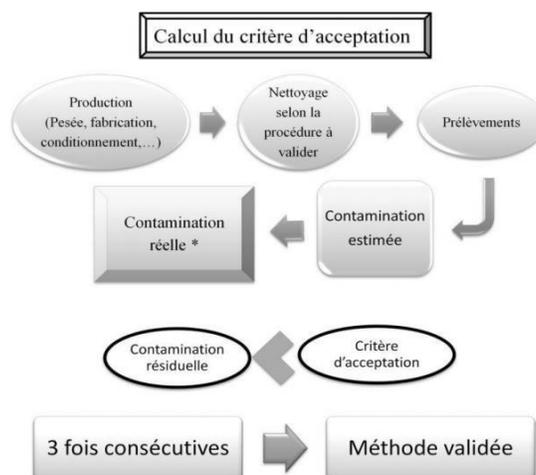


Figure III.2 Principe de la validation nettoyage

Aucune exigence réglementaire précise ne définit les critères d'acceptation pour la validation du nettoyage. Il revient donc à chaque entreprise de déterminer et justifier les limites les plus adaptées à son activité, en s'appuyant sur la littérature scientifique et les progrès des techniques analytiques.

#### a. Critère du visuellement propre

La méthode visuelle, historiquement la seule utilisée, reste encore aujourd'hui un élément clé des programmes de validation de nettoyage. Elle consiste à vérifier que l'équipement est exempt de toute trace visible à l'œil nu après l'opération de nettoyage, garantissant ainsi une propreté apparente conforme aux exigences.

L'inspection visuelle est fortement dépendante de l'acuité visuelle de l'opérateur, L'éclairage de la pièce où lieu l'inspection, les ombres dues à la configuration de l'équipement

#### b. Critère de 10 ppm :

Le critère des 10 ppm est un seuil empirique qui stipule qu'il ne doit pas y avoir plus de 10 parties d'un produit A pour un million de parties d'un produit B. En d'autres termes, cela signifie qu'on ne doit pas retrouver plus de 10 mg de produit A dans 1 kg de produit B. Ce critère est généralement exprimé en milligrammes. [41]

c. Critère du millième (ou 0,1 %)

Selon ce principe, après nettoyage, le produit suivant (produit B) ne doit pas être contaminé par le produit précédent (produit A) à un niveau dépassant 1/1000 (soit 0,1 %) de sa dose thérapeutique. Ce critère vise à garantir une contamination croisée négligeable, assurant ainsi la sécurité du produit final.[9]

### **III.6.4. Méthodes d'analyse :**

a. Choix de la méthode analytique

La méthode analytique sélectionnée peut être spécifique, ciblant uniquement le traceur d'intérêt, ou globale, visant à quantifier la contamination totale. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit faire l'objet d'une validation préalable, qui doit être complétée avant le lancement de la validation du nettoyage. [42]

1. Analyse physico-chimique

Les méthodes physico-chimiques sont des techniques rapides et non spécifiques, utilisées principalement pour détecter la présence de résidus d'agents de nettoyage. Elles permettent souvent une vérification simple et immédiate au moment du prélèvement. Parmi ces méthodes:

- ✓ PH: Le pH mesure l'activité des ions hydrogène en solution, indiquant si un milieu est acide ( $< 7$ ) ou basique ( $> 7$ ). À 25°C, l'eau pure a un pH neutre de 7. Une valeur de pH supérieure à 7 suggère la présence de résidus alcalins (manque d'ions  $H^+$ , formation d'ions hydroxyde  $HO^-$ ), tandis qu'un pH inférieur à 7 indique des résidus acides (libération d'ions  $H^+$ ).

- ✓ Conductivité électrique : Cette mesure exprime la capacité d'une solution à conduire un courant électrique via le mouvement des ions dissous. Plus la concentration ionique est élevée, plus la conductivité est importante. La conductivité reflète ainsi la présence de sels, acides ou bases dissous dans l'eau de rinçage.
- ✓ Spectrophotométrie UV-visible : Cette méthode quantitative repose sur l'absorption de radiations lumineuses par certaines molécules contenant des chromophores. Elle permet d'étudier l'interaction lumière-matière et d'identifier la présence et la concentration de substances spécifiques.
- ✓ Carbone Organique Total (COT) : Le test de COT mesure la quantité totale de carbone organique dans un échantillon, fournissant un indicateur non spécifique des résidus organiques pouvant favoriser la prolifération bactérienne. Le principe consiste à oxyder le carbone organique en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), qui est ensuite quantifié par conductimétrie. Plusieurs méthodes d'oxydation peuvent être utilisées, telles que l'emploi de persulfates, la combustion catalytique, ou l'exposition à la lumière ultraviolette.
- ✓ Chromatographie liquide haute performance (HPLC) : Méthode spécifique et sensible permettant la séparation, l'identification et la quantification précise des composants présents dans un échantillon. La HPLC est particulièrement utilisée pour analyser les principes actifs et autres substances ciblées lors de la validation de nettoyage. Elle nécessite une validation rigoureuse de la méthode analytique afin d'assurer la fiabilité des résultats.[9]

## 2. Analyses microbiologiques :

Les méthodes d'analyses microbiologiques employées sont incluses dans la pharmacopée en vigueur, ils ne requièrent pas une validation. [43]

### **III.6.5. Validation de la durée de nettoyage**

#### a. Temps de latence entre la fin de la production et le nettoyage :

Généralement 48h

Cette durée, doit être définie et validée, en effet, des changements de nature de la souillure, comme un assèchement, une humidification ou un développement bactérien peuvent intervenir dans le cas de temps de latence trop longs.

b. Temps entre le nettoyage et la reprise de la production : Pas plus de 15j en général

Il serait intéressant que cette durée soit la plus longue possible pour permettre de stocker les équipements durant de longues périodes d'inutilisation (par exemple, durant les arrêts de production de la fermeture estivale) sans que cela n'oblige à faire à nouveau un deuxième nettoyage avant leur utilisation.

***CHAPITRE IV : MATERIELS ET  
METHODES***

## Introduction

Notre stage, réalisé à PHARMAL, filiale de Dar el Beida du Groupe SAIDAL, a porté sur la revue de la méthode de nettoyage appliquée au niveau de l'atelier des formes sèches (comprimés et gélules), avec une attention particulière sur l'évaluation de paramètres critiques tels que le temps de contact et la température. L'étude s'est également intéressée à l'effet du changement de détergent sur l'efficacité du nettoyage. Dans ce contexte, des méthodes de prélèvement direct et d'analyse ont été proposées pour la recherche des traces de principe actif (worst case) et de détergent.

## I. Matériel et méthodes

### 1.1. Matériel

Les équipements utilisés dans la production de formes sèches sont résumés dans la figure IV.1 ci-dessous.

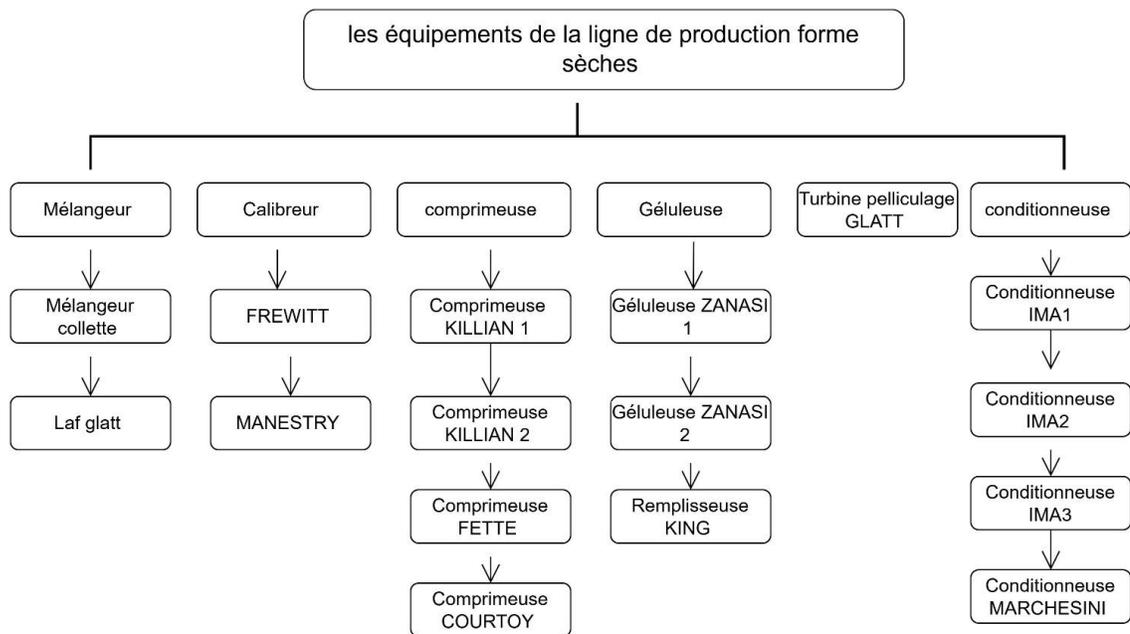


Figure IV.1 Les équipement de la ligne de production de la forme sèches

Tableau IV.1 Descriptions des produits

Principe actif (PA)	La forme
Acébutolol 200mg	Comprimé pelliculé
Metformine HCl 850 mg	Comprimé pelliculé
Griséofulvine 250 mg	Comprimé sécable
Fumarate ferreux 200 mg	Comprimé
Mébéverine HCl 100 mg	Comprimé pelliculé
Esoméprazole 20 mg	Gélules
Indométacine	Gélules
Célécoxib 200mg	Gélules
Paracétamol 500 mg	Comprimé sécable
Prednisone 5 et 20 mg	Comprimé sécable
Oméprazole 20mg	Gélules
Paracétamol 300 mg - Pseudoéphédrine HCl 50 mg - Triprolidine HCl 2,5 mg	Comprimé

Pour les appareils de mesure, nous avons utilisé :

- ✓ pH-meter (METROHM 744)
- ✓ Conductimètre, Seven Excellence (Hanna instruments EC 214)
- ✓ Spectrophotomètre UV-Visible (Shimidzu UV 1700 pharma spectre)
- ✓ Chromatographe liquide à haute performance HPLC (SHIMADZU)
- ✓ Balance de précision (Mettler Toledo)
- ✓ Ultrason ISOLAB Laborgeräte GmbH

Tous les réactifs utilisés pour les analyses physico-chimiques sont de grade pharmaceutique et sont listés comme suit :

Chloroforme, Acétate de sodium, Bleu de bromophénol, Acide acétique glacial, Ethanol 96%, eau purifiée et distillée, acétonitrile, dihydrogénophosphate de potassium (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) et méthanol.

Le petit matériel et verrerie utilisés pour la réalisation de notre étude sont :

- ✓ Plaque en acier inoxydable de 20x20cm<sup>2</sup>
- ✓ Vortex (MX-S)
- ✓ Agitateur mécanique RS-3
- ✓ Séchoir
- ✓ Ecouvillons (rustmomed) et coton tiges (Coti Flex)
- ✓ Pipettes graduées, tubes à essai, béchers

## **I.2. Méthodes**

### **I.2.1. Sélection du pire cas produit (worst case) par une approche matricielle**

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), lorsqu'il s'agit de procédures de nettoyage applicables à des produits et procédés similaires, il est acceptable de sélectionner une gamme représentative de ces produits et procédés. Une seule étude de validation peut alors être réalisée en s'appuyant sur la méthode du pire cas, qui prend en compte les points critiques du procédé. [41]

Le choix d'une validation par la méthode « worst case » ou « pire des cas » est important, dans une entreprise fabriquant de nombreux produits différents passant par des d'équipements communs. Il serait trop long d'effectuer une validation du nettoyage de tous les produits fabriqués.

Il faut donc choisir le « pire des produits » fabriqué pour chaque équipement à valider, c'est-à-dire le produit qui présente le plus grand risque de contaminer le produit suivant et de causer un effet chez le patient. En ce qui concerne les critères de choix des produits worst cases, les BPF indiquent que, les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité et la toxicité. Ainsi, le produit "worst case" est celui dont le principe actif présente le plus grand nombre de conditions défavorables.

Des notes sont ainsi attribuées aux produits selon les critères définis et le score final permettra la définition du worst case. Il est donc nécessaire de créer un tableau récapitulatif de tous les produits fabriqués sur le site, en appliquant un barème précis pour chaque critère.[42]

Pour notre étude, nous avons suivi la démarche suivante :

## Critère de solubilité

Il s'agit de la solubilité du principe actif dans l'eau et les informations sont retrouvées dans la Pharmacopée Européenne 11e Édition [43]. Les notes attribuées sont résumées dans le Tableau IV.2 ci-dessous

Tableau IV.2 Critère de solubilité

NOTE DE SOLUBILITE	TERMES DESCRIPTIFS	SOLUBILITE
1	Très soluble	$> 1 \text{ g/cm}^3$
2	Facilement soluble	$0,1 - 1 \text{ g/cm}^3$
	Soluble	$0,033 - 0,1 \text{ g/cm}^3$
3	Assez soluble	$10 - 33 \text{ mg/cm}^3$
	Peu soluble	$1 - 10 \text{ mg/cm}^3$
4	Très peu soluble	$0,1 - 1 \text{ mg/cm}^3$
	Pratiquement insoluble	$< 0,1 \text{ mg/cm}^3$

## Critère de nettoyabilité

La nettoyabilité n'est pas définie par la bibliographie, elle est plutôt notée par une observation des opérateurs, leur savoir-faire et leur expérience. Nous avons réalisé cette étude sur la base d'un questionnaire, que nous avons soumis aux opérateurs les plus expérimentés dans le domaine du nettoyage. Les questions posées portent sur :

- ✓ Nettoyage se fait avec eau normale
- ✓ Nettoyage se fait avec une eau chaude
- ✓ Détergent suffit pour enlever les salissures
- ✓ Détergent doit être complété par un frottement
- ✓ Type de difficulté
- ✓ Difficulté de nettoyage par rapport à des zones critiques

Tableau IV.3 Critère de nettoyabilité

Note de nettoyabilité	Criticité de nettoyage	Descriptif
1	Très facile à nettoyer	Visuellement propre après nettoyage à l'eau
2	Facile à nettoyer	Visuellement propre après nettoyage à l'eau mais en frottant
3	Difficile à nettoyer	Visuellement propre après nettoyage au détergent + eau chaude
4	Très difficile à nettoyer	Visuellement propre après nettoyage au détergent mais en frottant + eau chaude

#### Critère de toxicité

Les principes actifs sont classés en fonction de leur toxicité en se basant sur la dose létale 50 (DL50), La DL50 (dose létale médiane) est une mesure standard utilisée pour évaluer la toxicité aiguë d'une substance : elle correspond à la dose, exprimée en mg/kg de poids corporel chez le rat, qui provoque la mort de 50 % des animaux testés. Plus la DL50 est faible, plus la substance est toxique.[44]

Tableau IV.4 Critère de toxicité

Note de toxicité	Toxicité	DI 50
1	Légèrement toxique	5 - 15 g/kg
2	Moyennement toxique	0,5 - 5 g/kg
3	Très toxique	50 - 500 mg/kg
4	Très très toxique	< 50 mg/kg

Nous avons appliqué cette démarche sur tous les produits de forme sèche fabriqués par PHARMAL Dar El Beida. Le score final va permettre la sélection du worst case.

### **I.2.2. Sélection du pire cas matériel**

Il s'agit de définir les zones ou emplacements du matériel soumis au nettoyage où la perte de maîtrise peut entraîner un risque de contamination et/ou un risque inacceptable pour la sécurité (opérateur, produit, équipement, environnement).

Les points critiques de nettoyage sont généralement des zones à fortes concentrations de contaminants du fait de la géométrie de l'équipement (ex. fond de cuve, vannes de vidanges, organes d'agitation), les zones difficiles à nettoyer ou d'accès difficile (ex. flexible, d'aspiration, grilles, tamis). Le fait de se placer dans les conditions les plus défavorables permet de garantir lors de l'inspection que si les zones les plus critiques sont propres alors les zones les moins critiques le sont aussi.[45]

Nous avons fait l'inventaire de tout le matériel utilisé dans l'atelier des formes sèches et nous avons relevé des informations utiles sur leurs caractéristiques et leurs utilisations comme listées ci-dessous :

- ✓ Date de mise en service (ancienneté)
- ✓ Géométrie
- ✓ Accès difficile
- ✓ Fréquence d'utilisation
- ✓ Degrés d'usure
- ✓ Maintenance répétée
- ✓ Contact directe avec les MP
- ✓ Démontable
- ✓ Joints en contact avec MP

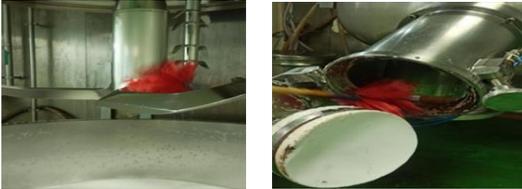
Ainsi, sur la base du score, l'équipement le plus critique sera sélectionné pour l'étude.

### **I.2.3. Définition des étapes de la procédure de nettoyage**

Pour chaque forme pharmaceutique, l'unité PHARMAL a mis en place des procédures de nettoyage à suivre afin d'obtenir une propreté suffisante de ses ateliers et garantir la qualité et la sécurité de ses produits. En fonction du choix du détergent (action chimique), d'autres

paramètres restent à optimiser comme le temps ou durée de contact (détergent/surface), l'action mécanique relative au frottement (agitation), la température etc. [48]

Au niveau de l'atelier des formes sèches, nous avons suivi toutes les étapes du procédé de nettoyage, que nous avons présentées dans la Figure IV.2 ci-dessous.

	<p>Verser une quantité de détergent dans un décalitre</p>
	<p>Ajouter une quantité suffisante d'eau purifiée pour obtenir une concentration de détergent à 1% « 200 l d'eau purifiée avec 2 kg de détergent »</p>
	<p>Frotter mécaniquement à l'aide d'une brosse imprégnée de détergent sur des zones spécifiques de l'équipement</p>
	<p>Régler le temps et la vitesse ; Il s'agit de la durée et la vitesse de l'agitation auxquelles est soumis l'équipement</p>

	<p>Agiter et frotter la surface interne ; Cette étape consiste à provoquer un mouvement mécanique (agitation) combiné à une action de frottement manuel sur la surface interne de l'équipement</p>
	<p>Vider la cuve</p>
	<p>Remplir la cuve avec de l'eau purifiée, puis maintenir ce remplissage pendant une durée de 5 minutes</p>
	<p>Vider complètement la cuve après avoir effectué quatre rinçages. Après le dernier rinçage, réaliser un prélèvement d'eau pour les analyses physico-chimiques et microbiologiques.</p>

Figure IV.2 Etapes de nettoyage selon l'ancien procédure

Suite à un problème de non disponibilité de détergent sur le marché, PHARMAL a opté pour un changement de ce dernier, ce qui a engendré quelques ajustements au niveau même de la procédure de nettoyage tenant compte des recommandations du fournisseur.

Le logigramme présenté par la Figure IV.3 illustre les étapes de la procédure initiale de nettoyage ainsi que les changements effectués.

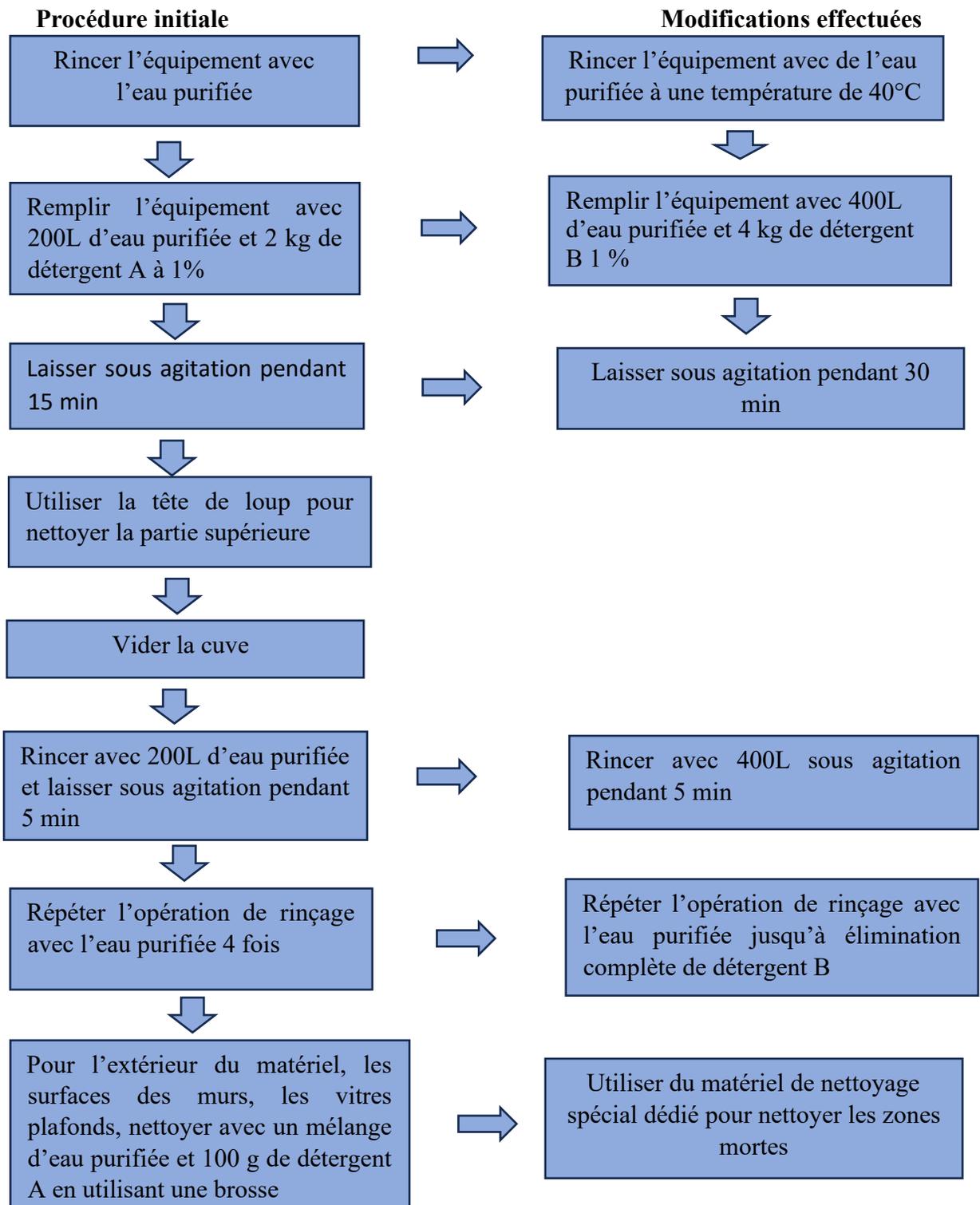


Figure IV.3 Procédure de nettoyage et changements apportés

#### **I.2.4. Choix du détergent**

Afin de palier à une non disponibilité du détergent, PHARMAL a jugé nécessaire de se doter de plusieurs détergents disponibles sur le marché pour ne pas se retrouver en rupture.

Le choix du détergent est une étape cruciale dans le nettoyage, son action principale est l'élimination de la salissure du matériel tenant compte de sa nature (lipophile hydrophile, acide base etc.). Par ailleurs, d'autres paramètres sont analysés comme sa toxicité, sa compatibilité avec la surface du matériel, son impact sur l'environnement et son prix.

Ces agents doivent être adaptés aux méthodes de nettoyage, ils doivent être achetés auprès de fournisseurs agréés qui doivent fournir une documentation complète sur :

- ✓ La composition minimum qualitative et un certificat d'analyse
- ✓ Les données de sécurités et d'environnement
- ✓ Le mode d'emploi
- ✓ La méthode de dosage
- ✓ La méthode de recherche des traces

Sur une gamme d'agents détergents à usage pharmaceutique proposée, nous avons étudié leurs fiches techniques et noter leurs caractéristiques relatives a :

- ✓ Matière active
- ✓ Action principale
- ✓ Biodégradabilité
- ✓ Compatibilité avec le matériel
- ✓ Compatibilité avec le worst case
- ✓ Toxicité

Le choix du détergent sera celui qui est le plus approprié à éliminer le worst case retenu dans notre étude.

## **I.2.5. Étude expérimentale de l'efficacité de la méthode de nettoyage**

### **I.2.5.1. Mise au point de méthodes d'analyse**

Dans le cadre du nettoyage, la vérification de l'efficacité de ce dernier doit se faire grâce aux contrôles. Au niveau de PHARMAL, les contrôles physico-chimiques et microbiologiques sont réalisés sur les eaux de rinçage et se résument à :

Contrôles physico-chimiques :

- ✓ Le pH
- ✓ La conductivité
- ✓ Un balayage par spectrophotométrie UV.

Contrôles microbiologiques :

- ✓ Recherche des Germes aérobies totaux UFC / ml
- ✓ Recherche des Levures et moisissures totales UFC /ml
- ✓ Recherche d'Escherichia colis
- ✓ Recherche des Psuedomonas aeruginosa

Lors de cette étude, nous avons contribué à la mise au point de méthodes analytiques pour la recherche de traces du produit worst case. En effet, il s'agit d'un produit fabriqué par PHARMAL et dont les méthodes de dosage sont déjà disponibles. Toutefois, afin de s'assurer de la pertinence de ces méthodes pour la recherche de traces après l'opération de nettoyage, nous avons procédé à l'évaluation de certains paramètres de validation afin de s'assurer de la fiabilité des résultats.

Par ailleurs, nous avons appliqué la méthode générale de dosage des ammoniums quaternaires pour la recherche de traces de détergent après l'opération de nettoyage. (METHODE n°1471IS27RT, 2006)

#### **II.2.5.1.1. Analyse de traces de worst case par spectrométrie UV**

L'analyse des traces du worst case par spectrophotométrie UV a été réalisée en suivant le même protocole décrit dans la méthode interne (REF MO.PUD.S/DLCQ) pour le contrôle du produit

fini. Nous avons évalué quelques paramètres de validation à savoir, la sensibilité, la fidélité (répétabilité et fidélité intermédiaire), la linéarité et l'effet placebo.[30]

### **Étude de la sensibilité de la méthode UV**

La sensibilité a été examinée à travers la détermination des limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ), afin de s'assurer que la méthode proposée est suffisamment sensible pour détecter des traces infimes du produit worst case sur les surfaces définies. Ce paramètre est indispensable dans le contexte de la validation de nettoyage, où les seuils d'acceptabilité sont généralement très bas.

#### Préparation des solutions standards de worst case

Solution mère : Dissoudre 0,16g de produit dans 100ml de diluant (mélange acétonitrile/ eau purifiée 75/25). Bien agiter pour assurer une dissolution totale du produit.

Solutions filles : A partir de la solution mère, faire des dilutions 0,4/10, 0,2/10, 0,1/10, 0,1/20, 0,1/50 de diluant.

Analyser les solutions et déterminer les absorbances à la longueur d'onde maximale du produit ( $\lambda_{max}$ ).

#### **- Étude de la fidélité de la méthode**

##### **Répétabilité**

L'étude de la répétabilité de la méthode a été réalisée sur une solution fille du produit, préparée à partir de la solution mère en faisant une dilution de (0,2/10) ml de diluant. La préparation est répétée 10fois.

##### **Fidélité intermédiaire**

Elle a été réalisée sur la même solution fille (0,2/10) ml, préparée par 3 opérateurs et analysée sur 3 jours successifs.

### - Étude de la linéarité de la méthode et effet placebo

La linéarité a été étudiée afin de vérifier que la réponse instrumentale est proportionnelle à la concentration de notre produit dans une gamme représentative des niveaux attendus lors du contrôle des surfaces nettoyées. Cette évaluation est essentielle pour garantir la fiabilité des résultats de la quantité résiduelle de produit qui persiste après nettoyage.

Par ailleurs, le produit recherché (pire cas) sur le matériel ou dans les eaux de rinçage, se trouve dans la matrice du produit fini. C'est pour cela qu'on a jugé nécessaire de vérifier l'effet du placebo (influence des excipients) dans l'analyse du worst case par la méthode UV proposée. [51]

### Préparation des solutions

#### Gamme d'étalonnage du produit worst case

Elle est préparée à partir de la solution mère à 0,16g/100ml en faisant les dilutions 1,2/10, 1/10, 0,8/10, 0,6/10, 0,4/10 et 0,2/10 ml dans le même solvant ((mélange acétonitrile/ eau purifiée 75/25)).

#### Gamme d'étalonnage du produit fini (worst case + excipients)

Elle est préparée en transférant le contenu du produit fini (gélule) dans une fiole de 250ml avec 80ml de diluant. Après une agitation mécanique de 15min suivie d'un passage aux ultras sons pendant 20min (afin de s'assurer de la dissolution complète du contenu) et retour à la température ambiante, la solution est complétée jusqu'au trait de jauge avec le diluant. Après homogénéisation, la solution est laissée au repos pendant 30 minutes.

Des dilutions de 1,2/50, 1/50, 0,8/50, 0,6/50, 0,4/50, 0,2/50 ml sont alors effectuées pour obtenir la gamme d'étalonnage du produit fini (qui va servir pour l'étude de l'effet du placebo).

Toutes les solutions des deux gammes produit worst case et produit fini sont alors analysées par UV pour déterminer les absorbances correspondantes à  $\lambda_{max}$  du produit analysé.

#### I.2.5.1.2. Analyse de traces de worst case par chromatographie liquide HPLC

Nous avons proposé la méthode HPLC, initialement développée pour le dosage du produit fini

(REF Pharmacopée européenne 2020, 10<sup>ème</sup> édition, british pharmacopée 2020, DPH.P.DT.046/version A), pour la recherche de résidus du worst case dans le cadre de la validation du nettoyage mais en évaluant deux critères de validation à savoir la sensibilité (détection de traces) et la linéarité (réponse de l'instrument) dans le domaine de concentrations faibles du produit recherché.

Nous avons en premier lieu appliqué la méthode HPLC pour le dosage du produit fini (comme essai) puis nous avons évalué la sensibilité et la linéarité de la méthode aux concentrations faibles.

#### - **Application de la méthode au dosage du produit fini**

##### **Préparation des solutions**

**Préparation de la phase mobile :** Une solution tampon a été préparée en pesant 2,7 g de dihydrogénophosphate de potassium ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) auxquels sont rajoutés 100 ml d'eau ultra pure. Cette solution est placée dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes, puis agitée à l'aide d'un agitateur mécanique pendant 15 minutes afin d'assurer une dissolution complète du sel.

A la solution tampon obtenue, sont ajoutés 300 ml de méthanol et 100 ml d'acétonitrile (grade HPLC). Après agitation et homogénéisation complète de la phase mobile on ajuste le pH à 3 avec quelques gouttes d'acide orthophosphorique

**Préparation de la solution standard :** 50 mg de substance active de référence (PA) ont été pesés avec précision, puis dissouts dans 100 ml de méthanol à 75 % (v/v). La solution obtenue a été agitée jusqu'à dissolution complète.

**Préparation de la solution échantillon (gélule) :** Une quantité équivalente à 270 mg de gélule a été prélevée et introduite dans une fiole jaugée contenant 100 ml de méthanol à 75 % (v/v). La solution a été placée dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes, agitée avec agitateur mécanique pendant 30 minutes afin d'assurer une extraction complète du principe actif.

##### **Conditions chromatographiques**

- ✓ Colonne : Supelcosil LC-DP 5 $\mu\text{m}$  (25cm \*4,6 mm)

- ✓ Débit de la phase mobile : 1,5 ml /min
- ✓ Détection par UV à  $\lambda$  215 nm
- ✓ Température de colonne 60°C
- ✓ Volume d'injection 25  $\mu$ L

Les solutions standard et échantillon sont alors injectées par HPLC et les surfaces des pics obtenus vont permettre de déterminer la teneur en PA (worst case) dans le produit fini (gélule) en appliquant la formule suivante :

$$\text{Teneur en principe actif PA} = \frac{S_{\text{examiner}}}{S_{\text{standard}}} * \frac{P_{\text{standard}}}{100} * \frac{100}{P_{\text{examiner}}} * \frac{4}{1} * 100$$

Avec :

$$S_{\text{examiner}} = 29994856$$

$$S_{\text{standard}} = 30800344$$

$$P_{\text{examiner}} = 270$$

$$P_{\text{standard}} = 50$$

#### - Etude de la linéarité et de la sensibilité de la méthode HPLC

Les mêmes solutions utilisées pour l'étude de la linéarité et la sensibilité par UV ont été analysées par HPLC. Les surfaces des pics chromatographiques ont été déterminées.



Figure IV.4 Chromatographe HPLC avec injecteur automatique

### **I.2.5.1.3. Analyse des traces de détergent par la méthode du dosage biphasique**

Les ammoniums quaternaires constituent une famille de tensioactifs cationiques couramment utilisés dans la formulation des détergents, en particulier pour leurs propriétés antimicrobiennes. Leur dosage est essentiel lors de la validation du procédé de nettoyage, notamment pour s'assurer de l'absence de résidus sur les surfaces des équipements.

La majorité des méthodes d'analyse recommandées par les pharmacopées pour le contrôle des détergents s'appuient sur des techniques instrumentales telles que, la chromatographie liquide HPLC, qui permet une séparation spécifique des composés et une quantification précise, notamment en présence de matrices complexes et la mesure du carbone organique total (COT), qui donne une indication globale sur la charge organique résiduelle, sans distinction entre les composés présents.

Toutefois, une méthode alternative plus simple, connue sous le nom du dosage biphasique des ammoniums quaternaires, est souvent proposée par les fournisseurs de détergents (METHODE n°1471IS27RT, 2006). Cette méthode repose sur une extraction dans un système à deux phases (généralement aqueuse et organique) suivie d'une réaction colorimétrique. Elle permet de détecter et quantifier les ammoniums quaternaires de manière rapide, sans recours à un matériel analytique sophistiqué.

Bien que cette méthode soit moins spécifique et moins sensible que l'HPLC, elle est très exploitée dans le cadre d'un contrôle de routine ou d'un dépistage rapide. Elle est décrite comme suit :

#### **Préparation des solutions**

**Préparation du réactif 8 :** C'est un mélange tamponné contenant un indicateur coloré ; il est préparé avec 52,01 g d'acétate de sodium, 10 mg de bleu de bromophénol et 4,45 g d'acide acétique glacial, le tout est dissout dans 500ml d'eau distillée. Homogénéiser la solution avant utilisation.

Ce réactif joue un rôle à la fois de tampon (maintien le pH) et d'indicateur coloré pour la détection des ammoniums quaternaires lors de la formation du complexe coloré dans la phase organique.

**Préparation de la solution mère du détergent :** Peser 1 g de détergent et dissoudre dans 100 ml d'eau distillée pour obtenir une solution à 1 % (m/v).

**Préparation de la solution intermédiaire de détergent à 100 ppm :** Prélever 1ml de la solution mère et diluer dans 100ml d'eau distillée.

**Préparation de la gamme d'étalonnage de détergent (solution étalon) :** A partir de la solution intermédiaire à 100ppm, préparer des solutions à 1, 2, 3, 4, 5 et 10 ppm en diluant respectivement 1, 2, 3, 4, 5 et 10ml de la solution intermédiaire dans 100ml d'eau distillée.

**Procédure :** Dans des tubes à essai, prélever les produits et les quantités correspondantes comme indiqués dans le Tableau IV.5 ci-dessous. Cet essai s'appuie sur une comparaison entre une eau purifiée (sans détergent), un témoin (contenant une quantité définie de détergent en ppm) et une eau de rinçage récupérée après nettoyage.

Tableau IV.5 Préparation des mélanges pour le dosage biphasique

Produit (ml)	A témoin	B échantillon	C témoin (étalon)
Chloroforme	2	2	2
Réactif 8	1	1	1
Eau purifiée	10	0	0
Eau de rinçage	0	10	0
Solution étalon (1, 2, 3, 4, 5 et 10 ppm)	0	0	10

Agiter bien les tubes, puis laisser reposer quelques minutes et observer sur un fond blanc comme indiqué dans le Tableau IV.6 ci-dessous

Tableau IV.6 Observation après dosage

Tube	A témoin	C étalon
Coloration supérieure	Violette	Grise
Coloration inférieure	Aucune	Bleue
Anneau d'émulsion	Aucune	Grise

L'application de la méthode aux différentes solutions de la gamme d'étalonnage (1ppm à 10ppm) va nous permettre de déterminer le seuil de détection (la sensibilité) de la méthode.

La méthode sera appliquée par la suite aux eaux de rinçage pour évaluer la quantité de détergent encore présente. Le rinçage doit se poursuivre jusqu'à décoloration de la phase chloroformique inférieure et disparition de l'anneau (identique au témoin A = eau purifiée).

Dans le cadre de notre étude, nous avons appliqué cette méthode pour deux détergents disponibles.

#### **I.2.5.1.4. Méthode de prélèvement directe**

Au niveau de PHARMAL DAR EL BEIDA, l'efficacité du nettoyage est vérifiée par des contrôles physico-chimiques et microbiologiques des eaux de rinçage. Nous avons jugé intéressant de compléter cette méthode indirecte par une méthode de prélèvement directe effectuée directement sur le matériel de production.

Pour tout prélèvement direct proposé, évaluer si le taux de recouvrement (récupération ou le rendement) est > au moins à 70%. Ce facteur sera par la suite introduit dans le calcul des quantités résiduelles de worst case recherché. [50]

Des essais ont été réalisés au niveau du laboratoire sur une plaque en inox simulant la surface du matériel. L'objectif est de proposer la meilleure méthode de prélèvement qui permet d'avoir un taux de récupération optimal du produit X et une reproductibilité des résultats.

Le protocole proposé est le suivant :

- ✓ Nettoyer la plaque en inox avec de l'eau purifiée, puis sécher à l'aide d'un séchoir

- ✓ Délimiter une surface de 100 cm<sup>2</sup> à l'aide d'un gabarit.
- ✓ Peser avec précision une quantité Q1 du produit à tester (cas « worst case »)
- ✓ Déposer le produit worst case sur la surface délimitée et laisser la plaque sécher
- ✓ Faire un prélèvement sur cette surface à l'aide d'écouvillon (présenté dans la figure IV.5) en utilisant une méthode appropriée (à valider) pour récupérer un maximum de produit
- ✓ Placer l'écouvillon dans un tube contenant un volume de solvant et bien agiter
- ✓ Déterminer la quantité récupérée par la méthode UV Q2 et déterminer le taux de récupération  

$$T (\%) = (Q2 / Q1) * 100$$
- ✓ Répéter l'opération 3 fois afin de vérifier la répétabilité de la méthode proposée.



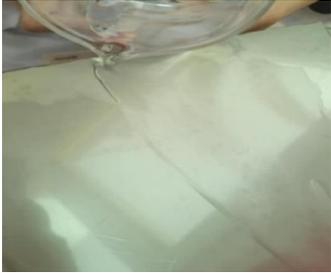
Figure IV.5 Ecouvillon (Swab de marque Rustmomed)

Afin d'optimiser la méthode de prélèvement directe, nous avons réalisé plusieurs essais en jouant sur plusieurs paramètres influençant comme, la surface de la plaque, la quantité déposée, le volume déposé, la méthode de dépôt, la méthode de prélèvement, utiliser un écouvillon ou deux, sec ou imbibé, utiliser un coton tige, etc. Et nous avons à chaque fois calculer le taux de recouvrement pour évaluer l'efficacité de notre méthode.

### **Evaluation de l'efficacité de la nouvelle procédure de nettoyage**

Après avoir vérifié la fiabilité des méthodes d'analyse pour la recherche de traces du produit worst case et du détergent ainsi que la méthode de prélèvement direct, nous avons appliqué au niveau du laboratoire la nouvelle procédure de nettoyage pour évaluer son efficacité.

Nous avons pour cela, utilisé la plaque en inox de 20\*20cm<sup>2</sup> pour simuler le matériel de production. La procédure suivie est décrite dans la figure IV.6 ci-dessous.

	<p>Sur une plaque en inox de surface de 400 cm<sup>2</sup> , nettoyée et séchée, déposer une quantité définie du produit worst case</p>
	<p>La plaque contaminée a été rincée avec de l'eau purifiée à 40 °C</p>
	<p>Préparer une solution de détergent à 1% (A et B) et pulvériser sur toute la surface puis frotter manuellement ; laisser la plaque en contact avec le détergent pendant 30 minutes</p>
	<p>La plaque est ensuite rincée avec 400 ml d'eau purifiée, l'opération de rinçage est répétée cinq fois, chaque rinçage ayant un temps de contact de 5 minutes</p>
	<p>Récupérer à la fin les eaux de rinçage pour les analyses (méthode de prélèvement indirecte)</p>

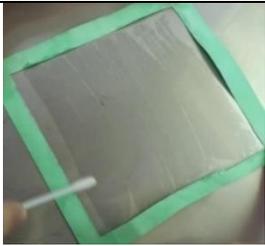
	<p>Une fois la plaque séchée, effectuer un prélèvement direct en suivant le protocole proposé et faire l'analyse des résidus.</p>
---	---

Figure IV.6 L'efficacité de la nouvelle procédure de nettoyage

Les eaux de rinçage ainsi que les résidus des prélèvements directs ont été analysés au niveau du laboratoire de physico-chimie. Les résultats sont reportés dans les tableaux V.14, V.15.

## ***CHAPIRE V : RESULTATS ET DISCUSSION***

Cette partie est consacrée à la présentation des résultats obtenus pour chacune des méthodes et leur discussion.

### I. Sélection du pire cas produit (worst case) par une approche matricielle

Pour sélectionner le produit pire cas, nous avons commencé par lister tous les produits fabriqués dans l'atelier formes sèches de PHARMAL DAR EL BEIDA.

Pour tous les produits, les trois critères solubilité, nettoyabilité et toxicité ont été étudiés ; Les produits les moins solubles, les plus difficiles à nettoyer ou les plus toxiques sont considérés comme les plus critiques. Les résultats de l'étude sont résumés dans les Tableaux V.1, V.2, V.3 et V.4.

Tableau V.1 Résultats de la solubilité

PRODUIT	Solubilité dans l'eau	Solubilité dans l'éthanol	Note de solubilité dans l'eau
Acébutolol 200mg	Facilement soluble	Facilement soluble	2
Metformine HCl 850 mg	Facilement soluble	Peu soluble	2
Griséofulvine 250 mg	Pratiquement insoluble	Peu soluble	4
Fumarate ferreux 200 mg	Peu soluble	Très peu soluble	3
Mébeverine HCl 100 mg	Très soluble	Facilement soluble	1
Esoméprazole 20 mg	Peu soluble	Soluble	3
Indométacine	Pratiquement insoluble	Assez soluble	4
Célécoxib 200mg	Pratiquement insoluble	Facilement soluble à soluble	4
Paracétamol 500 mg	Assez soluble	Facilement soluble	3

Prednisone 5mg et 20 mg	Pratiquement insoluble	Peu soluble	4
Oméprazole 20mg	Très peu soluble	Peu soluble	4
Paracétamol 300 mg/ Pseudoéphédrine HCl 50mg/ Triprolidine HCl 2,5 mg	Soluble	Soluble	2

### Discussion

La note de solubilité dans l'eau reflète la facilité avec laquelle chaque médicament peut se dissoudre dans un milieu aqueux, ce qui est crucial pour son efficacité thérapeutique. Les produits avec une note de 1 ou 2 sont facilement solubles et donc potentiellement mieux absorbés, tandis que ceux avec une note de 3 ou 4 présentent des défis de formulation liés à leur faible solubilité aqueuse. La solubilité dans l'éthanol complète cette information en indiquant la solubilité dans un solvant organique, utile pour certaines formulations pharmaceutiques.[49]

Mais dans notre étude, cette note va servir à évaluer la capacité de l'eau de dissoudre un produit pour l'éliminer d'une surface de matériel lors d'un nettoyage ; Les produits moins solubles sont considérés comme les pires candidats.

Tableau V.2 Résultats de questionnaire

PRODUIT	Eau normal	Eau chaude	Détergent + Frottement	Sans frottement	Difficulté de nettoyage	Quel type de difficulté	Résidus après nettoyage
Acébutolol 200mg		X	X		X		
Métformine HCl 850 mg / bte 30	X		X				
Griseofulvine 250 mg	X		X				

Fumarate ferreux 200 mg		X	X		X	Adhérence	X
Mébéverine HCl 100 mg	X		X		X	Adhérence	
Oméprazole 20 mg	X		X		X		
Indométacine		X	X		X	Adhérence	X
Célécoxib 200mg		X	X		X	Adhérence	X
Paracétamol 500 mg	X			X			
Prednisone 5 et 20 mg	X		X				
Oméprazole 20mg	X		X				
Paracétamol 300 mg - Pseudoéphédrine HCl 50 mg - Triprolidine HCl 2,5 mg	X			X			

### Discussion

Le nettoyage des produits pharmaceutiques est influencé par la nature du médicament et les conditions de lavage. Les produits présentant une forte adhérence (comme le fumarate ferreux, la mébéverine, l'indométacine, le célécoxib) sont plus difficiles à nettoyer et peuvent laisser des résidus, même après usage d'eau chaude, détergent et frottement. L'utilisation combinée de détergent et frottement mécanique est essentielle pour éliminer efficacement les résidus.

L'eau chaude améliore généralement le nettoyage par rapport à l'eau normale, mais le frottement reste un facteur clé. En l'absence de frottement, le nettoyage est souvent insuffisant.[45]

Sur la base des résultats du questionnaire, des notes du critère nettoyabilité sont attribuées aux produits et sont résumées dans le tableau V.3 ci-dessous.

Tableau V.3 Résultats de la Nettoyabilité

PRODUIT	NETTOYABILITE	NOTE DE NETTOYABILIE
Acébutolol 200mg	Difficile	3
Métformine HCl 850 mg / bte 30	Difficile	3
Griseofulvine 250 mg	Difficile	3
Fumarate ferreux 200 mg	Très difficile	4
Mébeverine HCl 100 mg	Très difficile	4
Esoméprazole 20 mg	Difficile	3
Indométacine	Très difficile	4
Célécoxib 200mg	Très difficile	4
Paracétamol 500 mg	Très facile	1
Prednisone 5 et 20 mg	Facile	2
Oméprazole 20mg	Difficile	3
Paracétamol 300 mg - pseudoéphédrine HCl 50 mg - Triprolidine HCl 2,5 mg	Très facile	1

### Discussion

La nettoyabilité est directement liée aux propriétés physico-chimiques des produits, notamment leur solubilité et leur tendance à adhérer aux surfaces. Les produits avec une note élevée (3 ou 4) nécessitent des protocoles de nettoyage renforcés, incluant l'utilisation d'eau chaude, détergents spécifiques et frottement mécanique, pour garantir une élimination complète des résidus. Les produits avec une note faible (1 ou 2) sont plus simples à nettoyer, ce qui facilite la gestion des opérations de production et réduit les risques de contamination croisée.

Tableau V.4 Résultats de la toxicité [46-50]

PRODUIT	DL50	NOTE DE TOXICITE
Acébutolol 200mg	6620 mg/k (rat)	1
Métformine HCl 850 mg / bte 30	1 g/kg (rat)	2
Griséofulvine 250 mg	> 10 g/kg (rat)	1
Fumarate ferreux 200 mg	3850 mg/kg (rat)	2
Mébeverine HCl 100 mg	1540 mg/kg (rat)	2
Esoméprazole 20 mg	1900 mg/kg/	2
Indométacine	2.42 mg/kg (rat)	4
Célécoxib 200mg	1288 mg/kg (rat)	2
Paracétamol 500 mg	1944 mg/kg (rat)	2
Prednisone 5 et 20 mg	1680mg/kg (rat)	2
Oméprazole 20mg	2210 mg/kg (rat)	2
Paracétamol 300 mg / Pseudoéphédrine HCl 50 mg / Triprolidine HCL 2,5mg	1944 mg/kg (rat) / 1000 mg/kg (rat) / 840 mg/kg(rat)	2

### Discussion

Les produits avec une faible DL50 (toxiques) demandent une attention particulière en termes de dosage, stockage, manipulation et élimination pour prévenir les risques d'intoxication aiguë. Les substances peu toxiques (DL50 élevée) sont plus sûres dans un contexte d'exposition accidentelle, mais cela ne dispense pas d'une surveillance rigoureuse.

La toxicité aiguë n'est qu'un aspect de la sécurité des médicaments ; Il faut également considérer la toxicité chronique, les effets secondaires, et les interactions médicamenteuses.

Sur la base des résultats obtenus, il en ressort le score final global définie par somme de notation des trois critères étudiés présenté dans le Tableau V.5 ci-dessous :

Tableau V.5 Score final

PRODUIT	NOTE DE SOLUBILITE	NOTE DE NETTOYABILIE	NOTE DE TOXICITE	SCORE DE CRITICITE
Acébutolol 200mg	2	3	1	6
Metformine HCl 850 mg / bte 30	2	3	2	12
Griséofulvine 250 mg	4	3	1	12
Fumarate ferreux 200 mg	3	4	2	24
Mébeverine HCl 100 mg	1	4	2	8
Esoméprazole 20 mg	3	3	2	18
Indométacine	4	4	4	64
Célécoxib 200mg	4	4	2	32
Paracétamol 500 mg	3	1	2	6
Prednisone 5 et 20 mg	4	2	2	16
Oméprazole 20mg	4	3	2	24
Paracétamol 300 mg/ Pseudoéphédrine HCl 50 mg / Triprolidine HCl 2,5 mg	3	1	2	6

## Discussion

Sur la base des résultats obtenus, nous pouvons déduire que le worst case est l'indométacine. Néanmoins, ce produit n'a pas été retenu car il a été transféré à la Filiale Zemirli. Donc le produit suivant classé worst case est le Célécoxib, il est donc retenu pour notre étude.

## II. Sélection du pire cas matériel

Nous avons commencé par lister le matériel de l'atelier des formes sèches et nous avons demandé des informations relatives à leur état auprès des services des maintenances. Celles-ci ont été reportées dans le tableau V.6 suivants :

Tableau V.6 Caractéristiques et état du matériel

Equipement	Ancien	Géométrie	Fréquence d'utilisation	Degré d'usure	Maintenance répétée	Contacte avec MP	Démontable	Joints	Zones difficiles
Mélangeur collette	X	Complexe	XXX	XX	X	X		X	X
Laf Glatt	X	Moyenne	X			X			
Calibreur Frewitt		Moyenne	XXX	X		X	X	X	
Manestry		Simple				X			
Comprimeuse 1		Moyenne	X		X		X	X	X
Comprimeuse 2		Moyenne	X		X		X	X	X
Comprimeuse Fette		Moyenne					X	X	X
Cortoy		Moyenne			X		X		X
Geleluse Zanasi 1		Moyenne	X		X		X	X	X
Zanasi 2		Moyenne					X	X	X
Remplisseuse		Moyenne							

Turbine		Simple				X			
Conditionneuse Ima1		Moyenne	XX		X				
IMA2		Moyenne	X		X				
IMA 3		Moyenne							
Conditionneuse Marchesini		Moyenne							

XXX : Très élevé

XX : Élevé

X : Modéré

### Discussion

Sur la base des spécifications techniques recueillies, le mélangeur Collette a été identifié comme l'équipement "pire cas" (worst case). Ce choix repose sur plusieurs critères, notamment la complexité de sa géométrie, la présence de zones difficiles d'accès, ainsi que le contact direct avec la matière première célecoxib, ce qui augmente le risque de contamination croisée et rend les opérations de nettoyage et de vérification plus exigeantes.

En effet, le mélangeur Collette, retenu pour évaluer l'efficacité de notre méthode de nettoyage, présente plusieurs zones critiques comme indiquées dans la figure V.1.

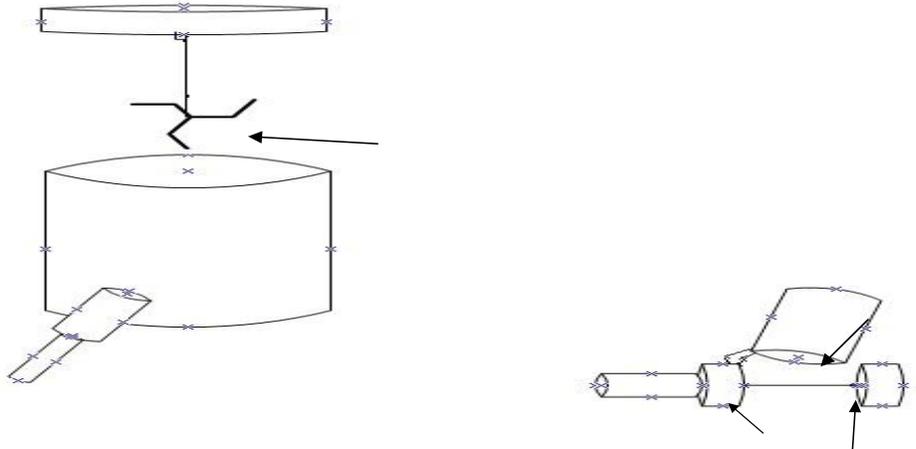


Figure V.1 les zones critiques de matériel

### III. Choix du détergent

Le choix du détergent a été déterminé sur son aptitude à éliminer efficacement le produit worst case à savoir Célecoxib. En effet, le Célecoxib, de formule chimique  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$

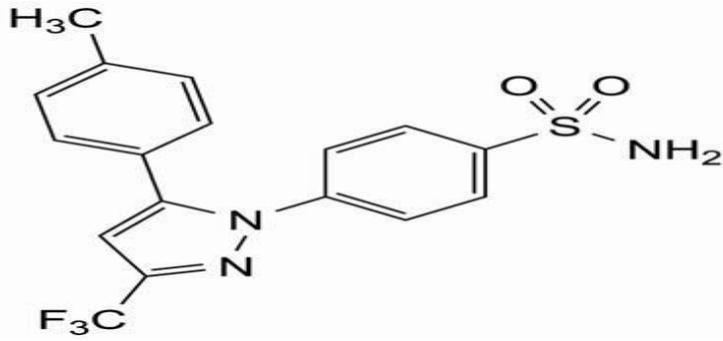


Figure V.2 La formule chimique de Célecoxib

Présente un caractère hydrophobe et les détergents à caractère alcalin seraient plus appropriés pour son élimination.

Sur une liste de détergents à usage pharmaceutiques, nous avons récolté des informations sur leurs caractéristiques que nous avons résumées dans le tableau V.7.

Tableau V.7 Propriétés de quelques détergents à usage pharmaceutique

Détergent	MIPNOD	SURFADINE	TOPAX 960	TOPAX 970	TOPAZ AC5	HOROLITHV
Matière active principale	N-(3-aminopropyl) N-dodécylpropane-1,3-diamine	N-(3-aminopropyl) N-dodécylpropane-1,3-diamine	N-(3-aminopropyl) N-dodécylpropane-1,3-diamine	N-(3-aminopropyl) N-dodécylpropane-1,3-diamine	Acide phosphorique (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ) Acide nitrique (HNO <sub>3</sub> ) Alkyl polyglucoside Eau déminéralisée	HNO <sub>3</sub> (acide nitrique) H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (acide phosphorique) ) Alkyl polyglucoside
Aspect	Liquide incolore à légèrement jaune	Liquide limpide incolore	Liquide limpide incolore à jaune clair	Liquide limpide	Liquide incolore jaune	Liquide incolore

Action principale	Nettoyage + Désinfection	Nettoyage et désinfection des surfaces et équipements	Nettoyage Organique + Peu Moussant	Nettoyage Organique + Désinfection	Détartrage	Détartrage (Minéraux)
Biodégradable	Oui	Oui	Oui	Oui	/	Partiel
Compatible inox	Oui	Oui	Oui	Oui	Moyennement	Non pour Métaux légers
Type chimique	Alcalin, non moussant	Désinfectant alcalin, légèrement moussant	Alcalin fort + Agents Complexant	Alcalin Désinfectant	Acide +Tensioactifs Non ioniques	Acide (Phosphorique+ nitrique)
La toxicité	Moyennement	Moyennement	Elevée	Elevée	Très toxique	Très toxique
Fabrication locale/importée	Importé	Local	Importé	Importé	Importé	Importé
Adapte au célecoxib	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non

## Discussion

Notre choix de détergent sera orienté sur :

Son caractère alcalin, pour solubiliser les résidus gras/lipophiles,

- ✓ Son caractère oxydant, pour la dégradation des résidus organiques, facilitant leur élimination.
- ✓ Sa biodégradabilité, pour préserver l'environnement.
- ✓ Sa nature non corrosive, pour ne pas altérer le matériel en inox.

Ainsi, sur la liste des détergents étudiés, notre choix s'est porté sur MIPNOD car il répond aux critères exigés mais il est aussi disponible sur le marché. Le SURFADINE sera proposé en remplacement en cas de rupture de stock du MIPNOD.

#### IV. Mise au point de méthodes d'analyse

Afin d'évaluer expérimentalement (au niveau du laboratoire) l'efficacité de notre nouvelle méthode de nettoyage, nous avons vérifié la fiabilité des méthodes d'analyse, la spectrométrie UV et la chromatographie HPLC pour la recherche des traces de résidus worst case et celles du détergent.

##### IV.1. Recherche de résidus par spectrométrie UV

Nous avons vérifié la sensibilité de la méthode, sa fidélité et enfin sa linéarité et les résultats sont résumés dans les tableaux V.8, V.9 et V.10 et V.11 et les figures V.3 et V.4

Tableau V.8 Résultats de l'étude de la sensibilité de la méthode UV

C (mg/ml)	A
0,0064	0,3306
0,0032	0,1637
0,0016	0,102
0,0008	0,0578
0,00032	0,023

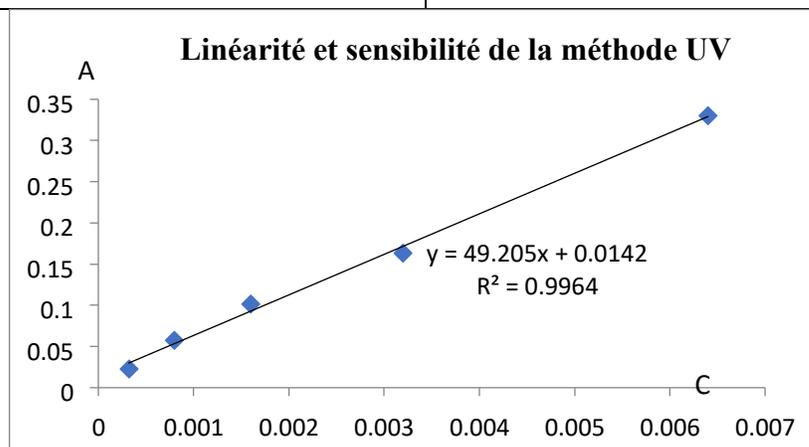


Figure V.3 linéarité et sensibilité de la méthode UV

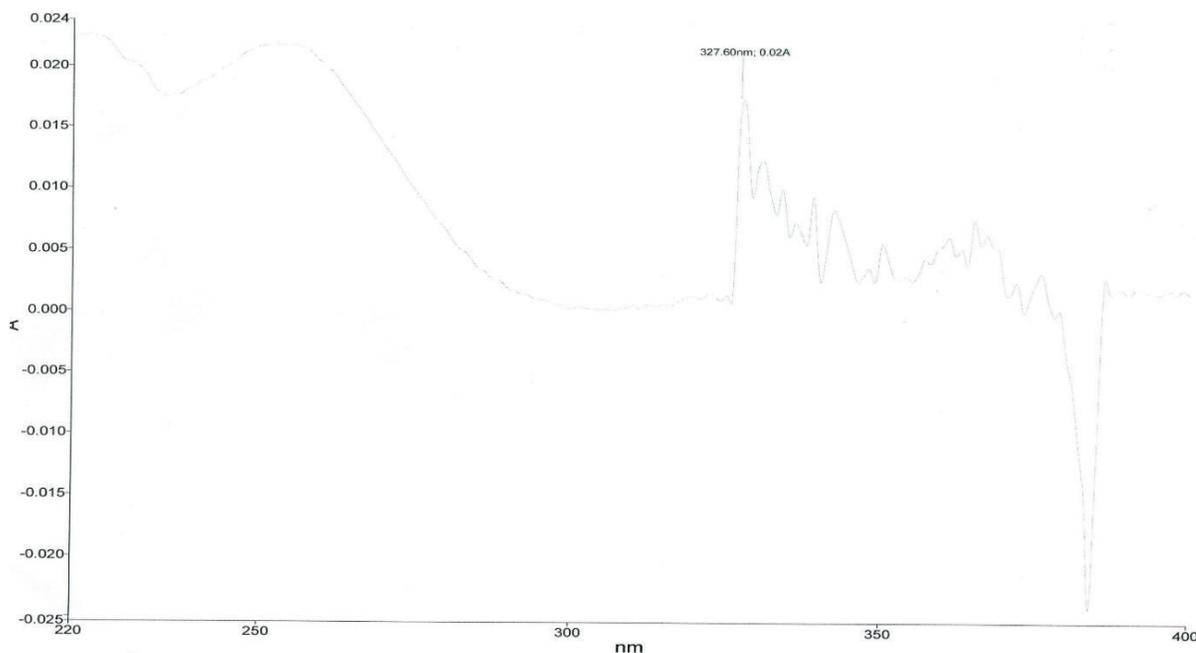


Figure V.4 le balayage par UV de la petite gamme de la sensibilité (0,1/50)

### Discussion

La courbe présente une excellente linéarité entre la réponse de l'absorbance (A) et la concentration (C) dans la gamme étudiée. Cela est confirmé par le coefficient de corrélation  $R^2=0,9964$ , très proche de 1. Une telle valeur indique que la méthode suit parfaitement la loi de Beer-Lambert sur cette plage de concentrations, ce qui garantit la fiabilité de la quantification dans la plage de concentrations faibles.

La plus petite valeur de concentration détectée est de  $LD = 0,00032$  mg/ml soit  $LD = 0,32$ ppm ce qui permet de déterminer la limite de quantification  $LQ = 3 * LD = 0,96$  soit 1ppm ; cette faible valeur indique que la méthode est sensible.

Pour l'étude de la fidélité de la méthode nous avons vérifié la répétabilité et la reproductibilité.

Tableau V.9 Résultats de l'étude de répétabilité de la méthode UV

N° de l'essai	Absorbances
Essai 1	0,1135
Essai 2	0,1005
Essai 3	0,1038
Essai 4	0,1064
Essai 5	0,1093
Essai 6	0,1088
Essai 7	0,1079
Essai 8	0,1208
Essai 9	0,1071
Essai 10	0,1099
Moyenne	0,1088
Ecart type	0,00548635
CV%	5,04259806

Tableau V.10 Résultats de l'étude de reproductibilité de la méthode UV

LES ÉCHANTILLONS	LES ABSORBANCES
Essai 1 (opérateur 1 et jour 1)	0,1111
Essai 2 (opérateur 2 et jour 2)	0,1142
Essai 3 (opérateur 3 et jour 3)	0,1117
Moyenne	0,11233333
Ecart type	0,00164418
CV%	1,4636632

### Discussion

Le faible coefficient de variation ( $CV = 5,04\%$ ) obtenu pour la répétabilité indique que la méthode représente une bonne capacité à fournir des résultats cohérents lorsqu'elle est appliquée par le même opérateur, avec le même équipement et dans des conditions constantes sur une courte période.

Aussi, le coefficient de variation obtenu pour la reproductibilité (CV = 1,46%) indique une excellente reproductibilité entre les opérateurs. Cela signifie que la méthode donne des résultats cohérents, quelle que soit la personne qui l'exécute. La méthode UV est considérée fidèle.

Afin d'évaluer la spécificité de la méthode UV, nous avons étudié l'effet du placebo sur la mesure des absorbances dans un large domaine de concentrations.

Tableau V.11 Résultats de l'effet placebo sur la linéarité de la méthode UV

C (mg/ml)	Dilution	A (MP)	A (PF)	A(MP)/ A(PF)
0,0032	0,2/10	0,1659	0,1861	89,14562063
0,0064	0,4/10	0,3202	0,3576	89,14562063
0,0096	0,6/10	0,5345	0,5346	89,14562063
0,0128	0,8/10	0,6136	0,6985	89,14562063
0,016	1,0/10	0,766	0,8382	89,14562063
0,0192	1,2/10	0,9161	1,0031	89,14562063

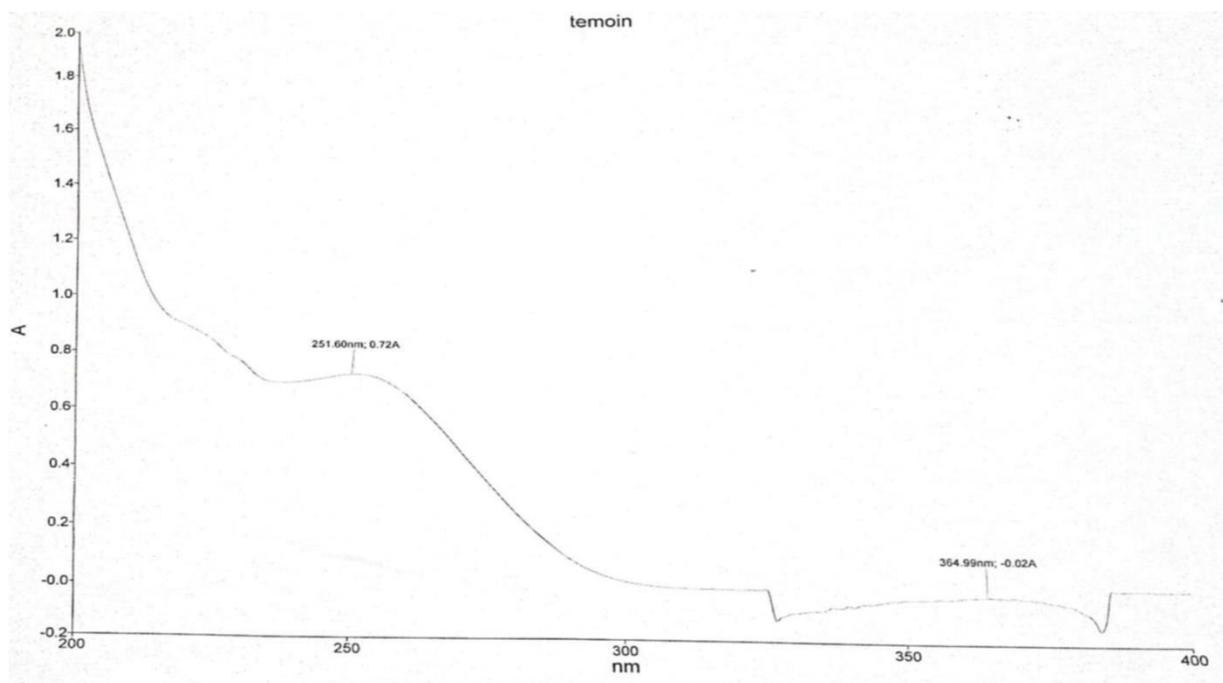


Figure V.5 le balayage par UV de témoin de la gamme de standard (1/10)

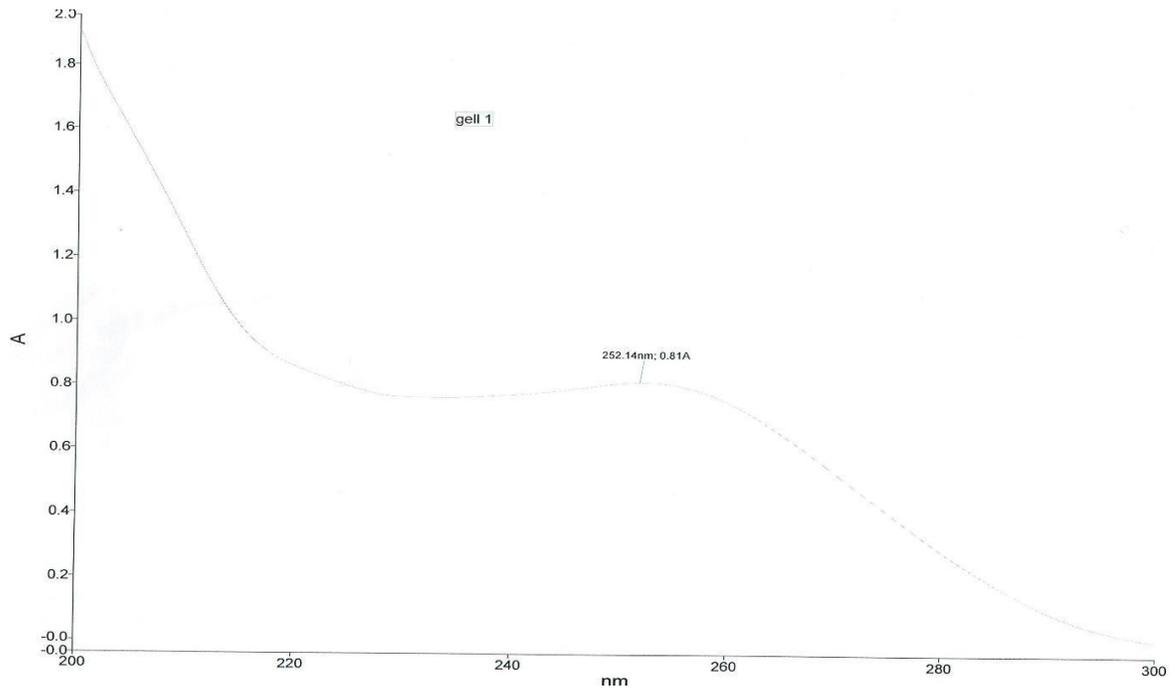


Figure V.6 le balayage par UV de témoin de la gamme de gélule (1/50)

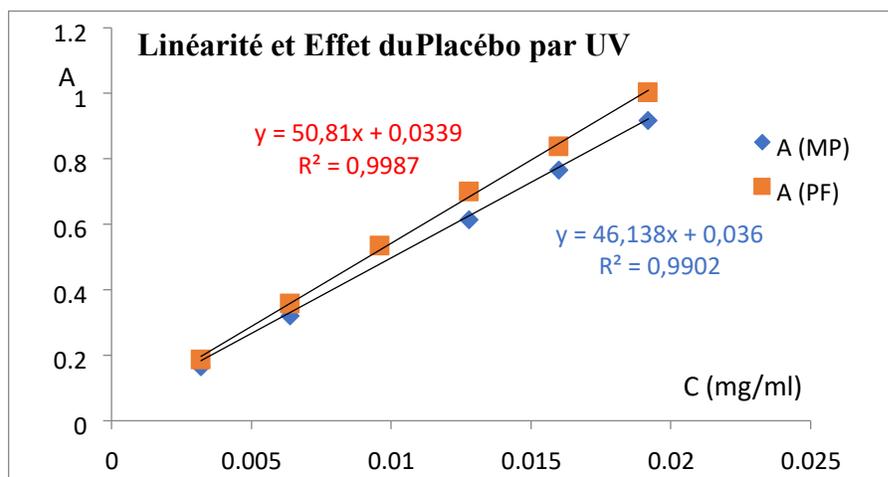


Figure V.7 linéarité et effet du placebo

## Discussion

Les courbes d'étalonnage ont été tracées en reportant les valeurs des absorbances en fonction des concentrations correspondantes aux solutions de PA (seul) et PF (PA+ excipients). Les deux

coefficients de corrélation obtenus, proches de 1 indiquent la bonne linéarité de la méthode UV dans la plage des concentrations considérées.

Par ailleurs, les valeurs élevées des rapports des absorbances  $A(MP) / A(PF)$  de 89% ( $> 80\%$ ) indiquent une faible influence des excipients sur la mesure des absorbances du principe actif (worst case) ; le méthode UV est considérée spécifique.

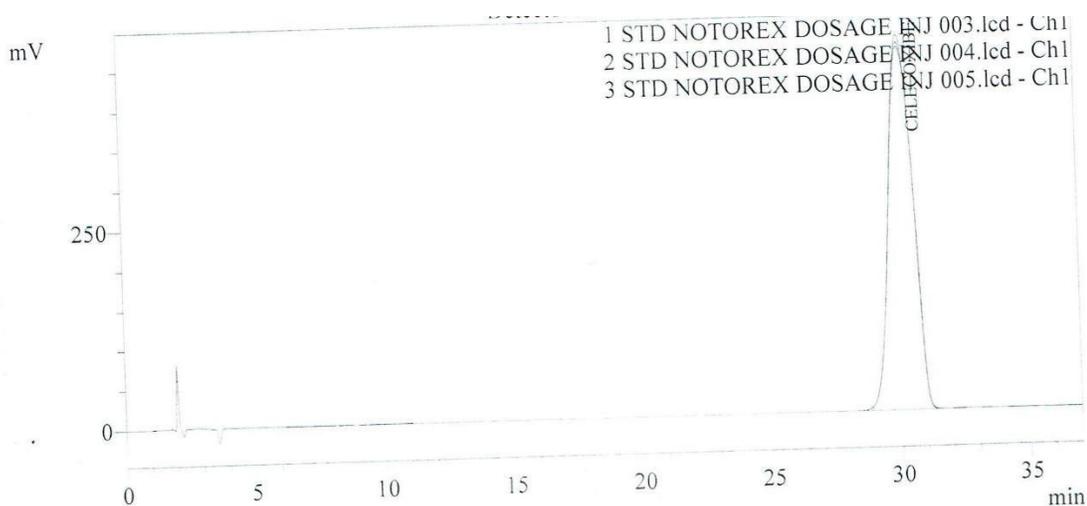
Ainsi, les résultats obtenus pour la linéarité, la fidélité, la sensibilité et la spécificité traduisent la bonne fiabilité de notre méthode UV pour une application dans la recherche de résidus worst case.

Une deuxième méthode chromatographique HPLC est aussi proposée pour la recherche de traces de worst case ; en effet, sur le pan réglementaire, une méthode de séparation telle que l'HPLC est plus spécifique et serait mieux considérée dans une procédure de validation de nettoyage.

Pour la méthode HPLC, nous l'avons appliqué en premier lieu pour un essai de dosage de gélule puis nous avons évalué, dans le cadre de notre étude, le critère sensibilité qui est le plus important ainsi que la linéarité dans le domaine de concentrations faibles.

#### **IV.2. Application de la méthode HPLC au dosage du produit fini (gélule Célecoxib)**

Les chromatogrammes obtenus sont présentés dans la figure V.8 ci-dessous



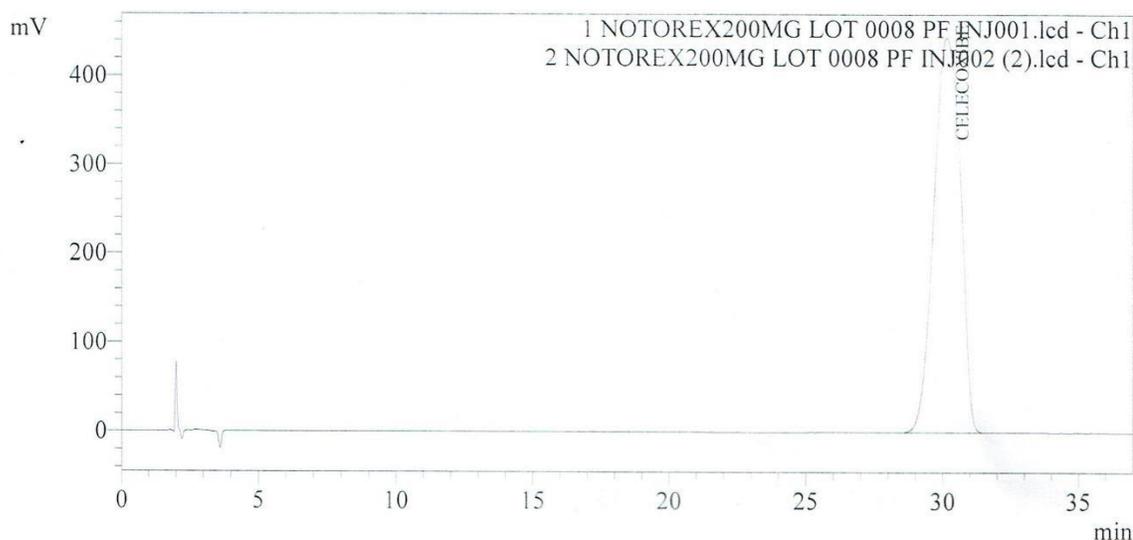


Figure V.8 le chromatogramme de solution standard et la solution examiner

A partir des surfaces des pics obtenus pour la MP (étalon) et le PF (échantillon) nous avons calculé la teneur et les résultats obtenus sont :

$$\text{Teneur en principe actif} = \frac{29994856}{30800344} * \frac{50}{100} * \frac{100}{270} * \frac{4}{1} * 100$$

$$\text{Teneur en principe actif} = 72,12 \%$$

Ces derniers sont conformes à la norme définie dans le dossier technique (70.37 à 77,77) %

- **Etude de la sensibilité de la méthode HPLC (recherche de résidu)**

Les résultats de la sensibilité et la linéarité par HPLC sont présentés dans la Figure V.9 et le tableau V.12 ci-dessous

Tableau V.12 Résultats de l'étude de la sensibilité et la linéarité de la méthode HPLC

C (mg/ml)	Surface du pic	Dilution
0,0096	499015	0,6/10
0,0064	324955	0.4/10
0,0032	172346	0,2/10
0,0016	90577	0,1/10

0,0008	50396	0,1/20
0,00032	19861	0,1/50

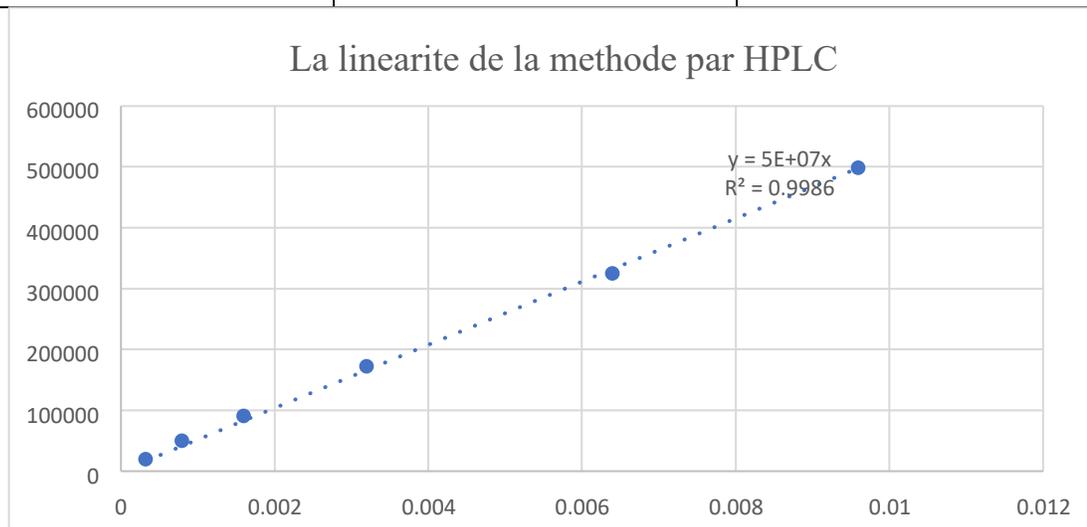


Figure V.9 la linéarité par HPLC

Le chromatogramme de la petite dilution de la sensibilité 0,1/50

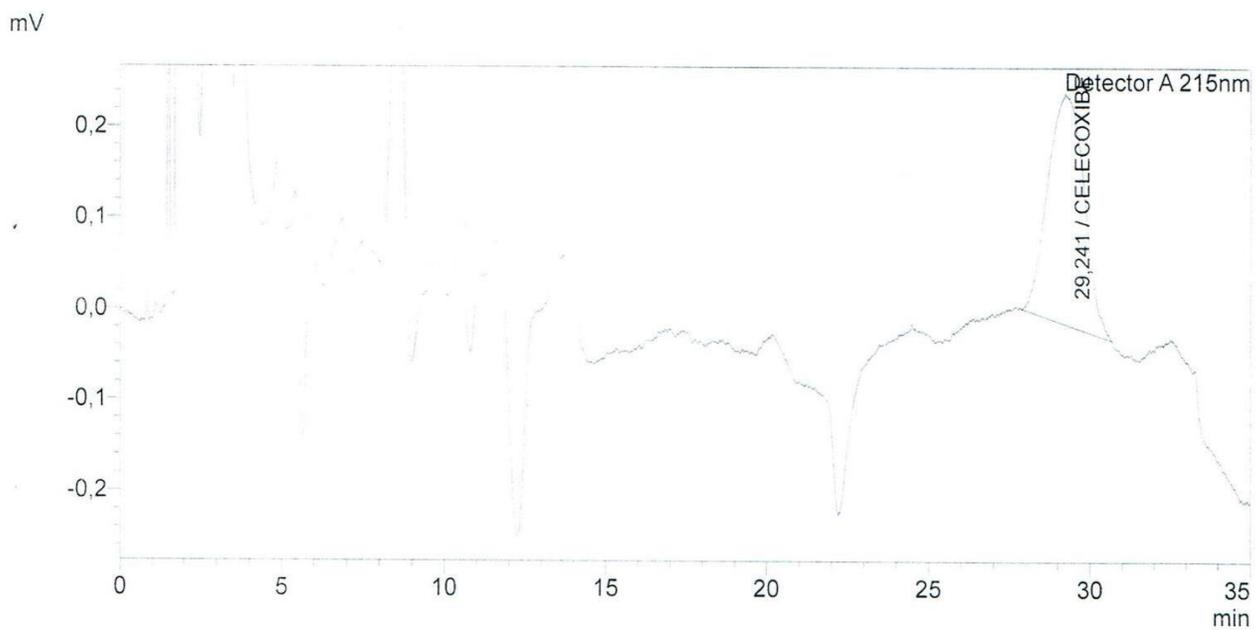


Figure V.10 La chromatogramme de la petite dilution de la sensibilité 0,1/50

## Discussion

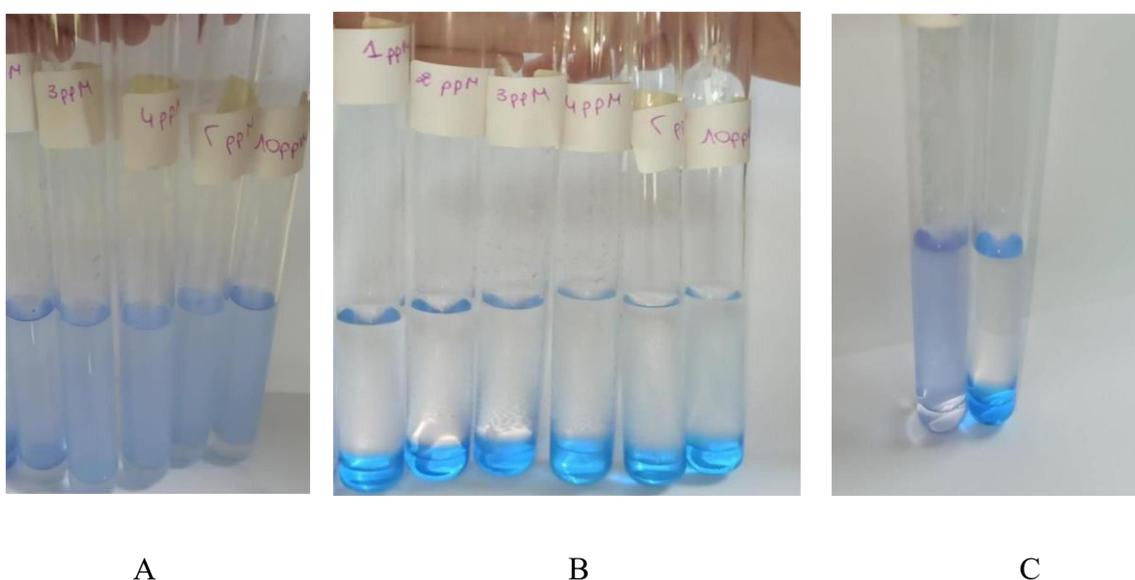
Le coefficient de corrélation  $R^2 = 0,9994$  est très proche de 1, ce qui indique que la réponse instrumentale est parfaitement proportionnelle à la concentration dans la gamme testée.

Les faibles limites de détection  $LD = 0,32$  ppm et de quantification  $LQ = 1$  ppm indiquent une bonne sensibilité de la méthode HPLC.

### VI.3. La recherche de traces de détergent

La dernière méthode proposée dans cette étude concerne la recherche de traces de détergent par la méthode du dosage biphasique ; celle-ci a été appliquée pour les deux détergents retenus à savoir.

MIPNOD et SURFADINE. Les résultats obtenus sont représentés dans la figure V.11.



## Discussion

En se référant aux observations du tableau IV.6 (cité dans la partie méthodes) nous pouvons tirer les interprétations suivantes :

Tableau IV.6 Observation après dosage

Tube	A témoin	C étalon
Coloration supérieure	Violette	Grise
Coloration inférieure	Aucune	Bleue
Anneau d'émulsion	Aucune	Gris

Concernant le détergent SURFADINE, les colorations sont en adéquations avec les observations du tableau et le seuil de détection est de 1ppm.

Mais pour le MIPNOD, nous ne retrouvons pas les couleurs citées dans le tableau attribuées à la présence de détergent, la méthode du dosage biphasique ne peut pas être appliquée dans ce cas. Néanmoins, nous pouvons utiliser la conductivité comme test renseignant sur la présence o

Méthode de prélèvement directe

#### VI.5. Méthode de prélèvement directe

Plusieurs essais ont été réalisés afin d'optimiser notre méthode de prélèvement directe. La méthode retenue et ayant présenté les meilleurs taux de récupération est décrite comme suit :

- ✓ Délimiter une surface de 10\*10cm<sup>2</sup> sur la surface du matériel grâce à un gabarit (figure V.12)
- ✓ Déposer une faible quantité de produit contenue dans un petit volume de solvant (dilution de 0,4ml/5ml de la solution standard) et laisser sécher
- ✓ Faire un prélèvement avec un seul écouvillon imbibé, en suivant successivement des mouvements horizontaux, verticaux et diagonaux, et en retournant le swab au cours du processus, dans le but de récupérer la quantité maximale de PA présente sur la surface
- ✓ Placer l'écouvillon dans un tube contenant 10ml de solvant (diluant), agiter pendant au moins 5min pour extraire de produit de la résine de l'écouvillon
- ✓ Préparer un blanc en utilisant un écouvillon dans 10ml de diluant traité comme l'essai.
- ✓ Analyser par spectrométrie, les solutions standard et essai, le blanc en utilisant le diluant pour ajuster le zéro.
- ✓ Calculer le taux de récupération.

En utilisant la méthode proposée, les résultats obtenus sont résumés dans le tableau V.13

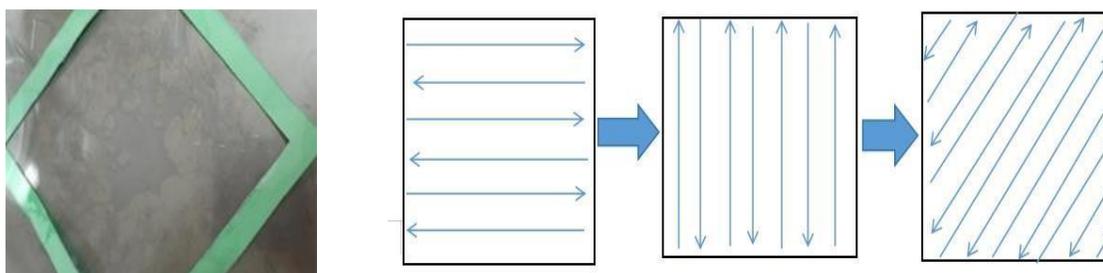


Figure V.12 Gabarit de 10\*10cm<sup>2</sup> et Méthode de prélèvement directe

Tableau V.13 Résultats des taux de recouvrement

N° essai	Absorbances		
Blanc (écouvillon)	0,1606	0,2872	0,2872
Standard	1,0463	0,9544	0,9544
Essai 1	0,9548	0,8417	0,9881
Essai 2	0,9909	0,8370	0,8840
Essai 3	0,9379	0,8651	0,9304
Moyenne des absorbances des essais	0,9612	0,8479	0,9341
Taux de recouvrement (%)	95,70%	73,48	84,74 %

Nous présentons un exemple de calcul du taux de recouvrement.

$$A \text{ essai corrigé} : 0,8479 - 0,2872 = 0,5607$$

$$C \text{ standard} : (16.11/100) * (1/10) = 0.0161 \text{ mg/ml}$$

$$C \text{ éch déposé} : (16.11/100) * (0,4/5) = 0,01288 \text{ mg/ml}$$

$$C \text{ essai prélevé} = (A \text{ essai corrigé} / A \text{ standard}) * C \text{ standard} \\ = (0,5607/0,9544) * 0,01611 = 0,00946 \text{ mg/ml}$$

$$C \text{ éch déposé} = 0,01288 \quad \rightarrow \quad 100 \% C$$

$$\text{essai prélevée} = 0,00946 \quad \rightarrow ?$$

$$T (\%) = (C_{\text{essai prélevé}} / C_{\text{échantillon déposé}}) * 100 = 73,44\%$$

## Discussion

Le taux de recouvrement représente l'efficacité avec laquelle la méthode de prélèvement direct par écouvillon permet de récupérer le principe actif (worst case) déposé sur une surface définie.

Dans notre cas et avec la méthode de prélèvement optimisée, nous avons obtenu un taux de recouvrement moyen de 84,64% >à 70% ce qui représente un bon résultat. La bonne reproductibilité de la méthode a été évaluée grâce au coefficient de variation CV qui est de 5,83 %et qui reste très satisfaisant.[52]

Ces résultats confirment que la méthode proposée est suffisamment performante pour détecter les traces de résidus de façon fiable.

Cette méthode sera ainsi appliquée au niveau du site de production des formes sèches en utilisant des écouvillons appropriés aux surfaces de prélèvement en suivant la procédure proposée, comme indiqué dans les figures V.13 et V.14 ci-dessous.

D'autre part, il est indispensable que l'opérateur chargé du prélèvement soit formé au mode opératoire, afin de garantir l'efficacité, la fiabilité et la reproductibilité de la méthode.



Figure V.13 Différents types d'écouvillons utilisés pour les prélèvements directs



Mélangeur

Calibreur



Géluleuse

Conditionneuse

Figure V.14 Méthode de prélèvement direct sur différent matériel de production

## V. Les résultats de la nouvelle procédure de nettoyage

Tableau V.14 Résultats des tests physico-chimiques des eaux de rinçage

Détergents	Aspect	UV ( $\lambda_{max}$ )	pH	Conductivité
MIPNOD	Limpide et incolore	0.039	6,19	3,087 $\mu\text{S}/\text{cm}$
SURFADINE	Limpide et incolore	0,049	6,30	3,035 $\mu\text{S}/\text{cm}$
Eau purifiée	Limpide et Incolore	0,001	6,81	1,632 $\mu\text{S}/\text{cm}$

### Discussion

Aspect : Les eaux de rinçage sont incolores et limpides et identiques à l'eau purifiée.

Le balayage par spectrométrie a donné des absorbances de 0,039 et 0,049 pour le MIPNOD et le SURFADINE respectivement alors que la valeur obtenue pour l'eau purifiée est quasi nulle ; ceci peut être attribué aux traces de composés qui subsistent après nettoyage néanmoins, ces valeurs restent faibles et acceptables.

pH : Les valeurs de pH obtenues pour les deux détergents sont dans les limites d'acceptation qui sont de 5 à 7 ; Le pH de l'eau purifiée, de 6,81 est légèrement plus neutre, ce qui est idéal.

Conductivité : Les conductivités mesurées pour les eaux de rinçage avec les deux détergents sont d'environ 3  $\mu\text{S}/\text{cm}$  ; elles sont inférieures aux limites qui sont  $<4,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ . L'eau purifiée présente une conductivité encore plus faible (1,632  $\mu\text{S}/\text{cm}$ ), conforme aux exigences de pureté.

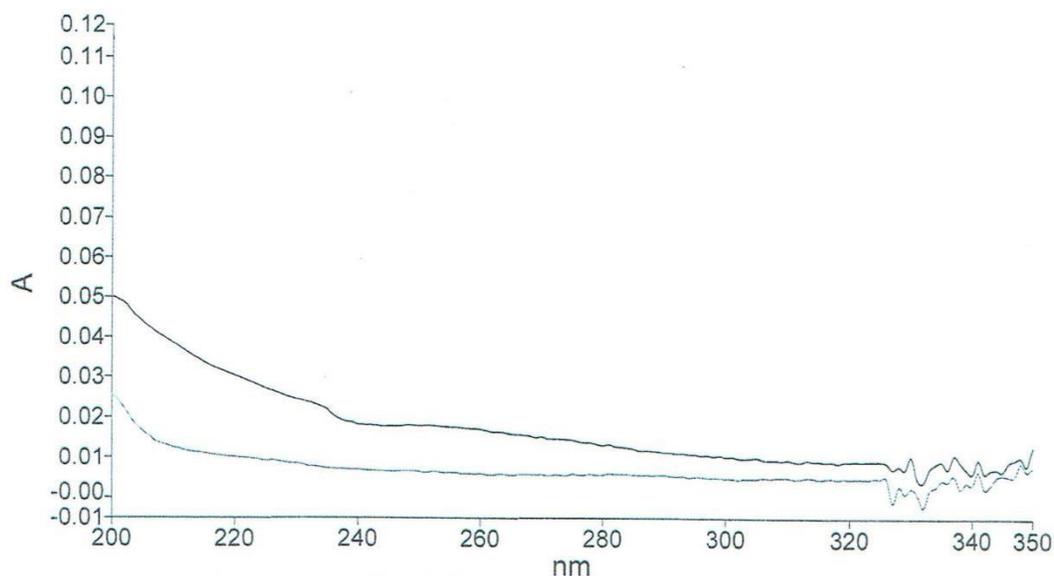


Figure V.15 Analyse des eaux de rinçage par spectrométrie UV (Balayage)

Tableau V.15 les résultats de prélèvement direct

Essai	MIPNOD	SURFADINE
10/10 $\text{cm}^2$	0,0220	0,0385

### Discussion

Surface 10 x10  $\text{cm}^2$  :

MIPNOD présente une absorbance de 0,0220, ce qui est faible et indique une faible présence de résidus organiques.

SURFADINE a une absorbance plus élevée (0,0385), suggérant un peu plus de résidus sur cette surface, mais la valeur reste faible.

### Détermination de la quantité résiduelle après opération de nettoyage

Un nettoyage n'est jamais parfait, il demeure une certaine quantité résiduelle après chaque opération de nettoyage ; Il faut donc fixer le critère d'acceptation pour statuer sur son efficacité.

L'évaluation de la quantité résiduelle maximale admissible (Maximum Allowable Carry Over (MACO) après nettoyage est une étape délicate et critique dans un processus de validation de nettoyage.

En effet, La FDA, dans le « Guide to Inspections of Validation Cleaning Processes » [26], ne fournit pas de spécification concernant les critères d'acceptation, compte tenu de la multitude de produits fabriqués et des différentes formes existantes. Cependant ce guide précise que les limites doivent être logiques, pratiques, réalisables et vérifiables.

Il revient donc à chaque entreprise de fixer des limites résiduelles acceptables en interne, basées sur la littérature et sur l'évolution des techniques analytiques.

Dans le cadre de notre étude, nous n'avons pas pu déterminer le MACO car nous n'avons pas pu avoir suffisamment d'informations relatives au site de production ; néanmoins, nous avons défini les étapes à suivre et nous avons donné un exemple de calcul du MACO sur un seul matériel à savoir le COLETTE.

Selon le « Guide to inspections of validation clearing processus », (FDA) propose en ce qui concerne les limites d'acceptation, quelques critères :

- ✓ Critère organoleptique ou visuel
- ✓ Critère du millième
- ✓ Critère de 10 ppm

Dans notre cas, nous avons choisi le critère du millième, et nous avons déterminé le MACO en se basant sur la dose thérapeutique puis le MACO sur la base de données toxicologiques.

1. MACO calculé sur la base de la dose thérapeutique

$$\begin{aligned} \text{MACO } (\mu\text{g}) &= \text{TDD précédent} \times \text{MB prochain} / \text{S} \times \text{TDD prochain} \\ &= (200 \text{ mg}) * (150 \text{ kg}) / (900 \text{ mg}) * (59446000 \text{ cm}^2) \end{aligned}$$

$$= 0,5607 \text{ mg/ cm}^2$$

Selon le critère d'acceptation du millième (1/1000)

$$\text{MACO} = (1/1000) * 0,5607 = 0,5607 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$$

MACO : Maximum Allowable Carry Over (quantité maximale admissible de résidu).

TDD précédent : Dose quotidienne thérapeutique du produit précédent (en mg/jour ou  $\mu\text{g/jour}$ ).

TDD prochaine : Dose quotidienne thérapeutique du prochain produit

MBS prochain : Minimum batch size (taille du plus petit lot de fabrication du produit suivant).

S : Surface totale commune entra A et B (COLETTE)

2. MACO calculé sur la base basée sur des données toxicologiques

$$\text{NOEL} = \text{DL50} \times \text{BW} / 2000$$

$$\text{MACO} (\mu\text{g}) = \text{NOEL} \times \text{MBS suivant} / \text{SF} \times \text{TDD suivant}$$

- ✓ DL50 : Dose létale médiane (généralement en mg/kg).
- ✓ BW : Poids corporel standard (souvent 70 kg pour un adulte).
- ✓ NOEL : Niveau sans effet observé (mg).
- ✓ SF : Facteur de sécurité (1000).

$$\text{NOEL} = 45,08\text{mg}$$

$$\text{MACO} = 45,08\text{mg} * 150 \text{ kg} / 1000 * 900 \text{ mg}$$

$$\text{MACO} = 7513,33\text{mg}$$

$$\text{MACO/Surface} = 0,1264 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$$

Généralement, le critère d'acceptation choisi est celui qui correspond à la plus petite valeur calculée obtenue ; Dans notre exemple, c'est la valeur calculée basée sur les données toxicologiques qui sera retenue, ce qui nous permet de se mettre dans les conditions les plus défavorables.

Ainsi, et sur la base des différents paramètres étudiés, nous pouvons proposer un brouillon de procédure de nettoyage pouvant servir à l'élaboration de la procédure finale du site de production des formes sèches.

### **Procédure de nettoyage proposée**

Vider la machine et faire sortir de la salle tous ce qui en relation avec le lot précédent, et éliminer les déchets visibles manuellement sur le sol et les espaces de travail.

#### **I. Nettoyage interne – Cuve et équipement**

##### 1. Rinçage préliminaire

- ✓ Utiliser de l'eau purifiée chauffée à 40 °C.
- ✓ Objectif : éliminer les résidus visibles de produit avant l'ajout du détergent.

##### 2. Préparation de la solution de nettoyage

- ✓ Remplir la cuve avec 400 L d'eau purifiée.
- ✓ Ajouter 4 kg de détergent **MIPNOD** (concentration de 1 %). (SURFADINE) en cas de la rupture de stock
- ✓ Homogénéiser la solution.

##### 3. Nettoyage manuel

- ✓ Nettoyer manuellement la partie supérieure de l'agitateur à l'aide d'une tête de loup.
- ✓ Insister sur les zones propices à l'accumulation de résidus.

##### 4. Nettoyage automatique par agitation

- ✓ Activer l'agitateur pendant 30 minutes.
- ✓ Objectif : garantir un contact complet de la solution avec toutes les surfaces internes.

- ✓ Nettoyer toutes les surfaces externes (cuves, tuyauteries, etc.) à l'aide d'une tête de loup

#### 5. Vidange

- ✓ Vider intégralement la solution détergente de la cuve.

#### 6. Rinçages successifs

Répéter quatre cycles de rinçage :

- ✓ Remplir la cuve avec 400 L d'eau purifiée.
- ✓ Agiter pendant 5 minutes.
- ✓ Vider complètement.

Objectif : Eliminer toute trace résiduelle de produit ou de détergent. Sur les dernières eaux de rinçage on préparer les échantillons pour le contrôle qualité (CQ).

## **II. Nettoyage externe – Cuves et surfaces d'atelier**

### 1. Préparation de la solution détergente

- ✓ Diluer 100 g de détergent **MIPNOD** dans un volume approprié d'eau purifiée Nettoyage manuel
- ✓ Étendre le nettoyage à l'ensemble de l'atelier (sols, murs proches, surfaces de contact) à l'aide de d'un balai trapèze et perche télescopique en allant du fond vers le bas. Deux passages doivent être effectuées au minimum

### 2. Traitement des zones difficiles d'accès

- ✓ Utiliser des outils adaptés (ex. : brosses fines, brosse coudée de petit diamètre) pour les zones mortes ou peu accessibles.

### **III. Inspection visuelle**

#### Objectif

Vérifier la propreté des surfaces : Absence de résidus visibles, mousse, cristaux, traces de détergent, coulures ou odeurs.

#### Contrôle visuel direct

- ✓ Réalisé par un opérateur qualifié.
- ✓ À une distance de 30 à 50 cm, sous un angle de 30 à 45°.
- ✓ Éclairage suffisant et homogène requis.

#### Contrôle visuel indirect

Pour les zones non accessibles à l'œil nu :

- ✓ Utiliser des caméras, endoscopes ou photos.
- ✓ Permet la documentation du nettoyage dans les zones critiques.

### **IV. Méthodes de prélèvement**

#### 1. Essuyage (swabbing)

- Utiliser un gabarit stérile de 10 cm × 10 cm (soit une surface de 100 cm<sup>2</sup>) pour standardiser la zone de prélèvement.
- Appliquer l'écouvillon sur la surface délimitée selon la méthode suivante :
  - ✓ 1er passage : en zigzag horizontal (de gauche à droite),
  - ✓ 2e passage : en zigzag vertical (de haut en bas),
  - ✓ 3e passage : en zigzag diagonal (dans les deux sens).

- Appliquer une pression modérée et constante à chaque passage pour maximiser la récupération des résidus.
- Cibler en priorité :
  - ✓ Les zones critiques (joints, coins, angles),
  - ✓ Les zones mortes ou difficilement accessibles (trappes, recoins).
- Transférer l'écouvillon dans un tube stérile contenant un solvant validé (ex. : eau purifiée ou solution d'extraction spécifique).

Objectif : Détecter les traces résiduelles de produit actif ou de détergent, dans le cadre de la validation de nettoyage.

#### 2. Eaux de rinçage

- ✓ Analyser les dernières eaux de rinçage.
- ✓ Deux types d'analyses :
  1. Chimiques (recherche de résidus de détergent ou de produit actif).
  2. Microbiologiques.

Après prélèvement :

- ✓ Sécher soigneusement les surfaces.
- ✓ Nettoyer avec l'alcool.
- ✓ Protéger les zones à l'aide de films stériles jusqu'à la reprise de la production.

## **V. Validation du procédé de nettoyage**

Objectif : Démontrer la robustesse, la reproductibilité et l'efficacité de la procédure.

Méthodologie : Réaliser trois cycles complets de nettoyage consécutifs.

Chaque cycle comprend :

- ✓ Inspection visuelle.

- ✓ Prélèvements (swabbing et eaux de rinçage).
- ✓ Analyses CQ (chimiques et microbiologiques).

### **Critères d'acceptation**

- ✓ Résultats conformes aux limites définies dans le plan de validation.
- Absence de contamination croisée ou de résidus.

## CONCLUSION GENERALE

Le nettoyage constitue un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique, tant en matière de qualité des produits que de sécurité du patient. Dans un environnement où plusieurs produits partagent des équipements communs, la maîtrise du risque de contamination croisée impose une approche rigoureuse, documentée et validée.

La validation des procédés de nettoyage est ainsi une étape incontournable dans toute stratégie de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Le travail présenté dans ce mémoire, réalisé au sein de l'unité PHARMAL DAR EL BEIDA, a répondu à une problématique concrète relative à une réévaluation de la procédure de nettoyage d'une ligne de formes sèches pour une optimisation.

Le changement de détergent était le point de départ qui a permis de revoir toutes les étapes de la méthode existante et apporter les améliorations nécessaires et être en conformité avec la réglementation. Malgré que l'ensemble des essais ont été réalisés au niveau du laboratoire, notre étude a permis de :

- ✓ Sélectionner rationnellement le « worst case » produit selon des critères objectifs (solubilité, toxicité, difficulté de nettoyage) ;
- ✓ Définir les zones critiques des équipements à fort risque de rétention ;
- ✓ Mettre en œuvre des méthodes d'analyse de traces résiduelles par spectrophotométrie UV et HPLC et de détergent ;
- ✓ Vérifier l'efficacité de la nouvelle méthode en utilisant le détergent substitut.

Tous les essais réalisés étaient satisfaisants mais concernant le choix du détergent, il est important de rappeler que la décision finale appartient à l'entreprise, qui doit prendre en compte la disponibilité (Sur le marché), le coût (achat, utilisation) ainsi que le risque (opérateur et environnement).

Les recommandations suivantes sont proposées :

- ✓ Utiliser le détergent SURFADINE comme alternative au MIPNOD, notamment en cas de rupture de stock.
- ✓ Compléter les méthodes de prélèvement direct par essuyage pour mieux évaluer la propreté des surfaces complexes.
- ✓ Utiliser conjointement la spectrophotométrie UV et l'HPLC pour la détection des traces de principe actif lors des validations.
- ✓ Appliquer la méthode du dosage biphasique pour détecter les traces d'ammonium quaternaire issues du détergent dans les contrôles de routine post-nettoyage.
- ✓ Employer des outils spécifiques pour le nettoyage des zones critiques, souvent difficiles d'accès avec le matériel standard.

En conclusion, ce travail a renforcé la maîtrise du processus de nettoyage au sein de l'unité de production des formes sèches. Il s'inscrit dans une dynamique d'amélioration continue. Ces résultats ouvrent la voie à de futures optimisations et à une meilleure sécurisation des procédés de fabrication pharmaceutique.

# **BIBLIOGRAPHIE**

## Références bibliographiques

- [1] Tréhel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Thèse de doctorat, 6 mars 2015.
- [2] Baricault A. Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage. Thèse de doctorat, 28 novembre 2014.
- [3] Laftine L. Validation de nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique. Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, 2010.
- [4] Le Guide de l'Ultrapropreté, 7<sup>e</sup> éd., BCMI ; 1 mars 2013. ISBN 2951011466.
- [5] Dandjinou M.I. Validation de nettoyage : enjeux et mise en place. Thèse de doctorat, 21 juin 2012.
- [6] Le Guide de l'Ultrapropreté, 6<sup>e</sup> éd. Paris : BCMI ; 2008–2009.
- [7] Wehrlé P. Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine ; 2007.
- [8] Oursel M-H, Bonissent D, Diversey J. La chimie de base du nettoyage. Salles Propres ; 2007.
- [9] Bolzan C. La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées. Thèse de doctorat, 9 décembre 2008.
- [10] Conte L. Validation des procédés de nettoyage : application à un cas concret dans l'industrie pharmaceutique. Université Henri Poincaré Nancy 1 ; 2003.
- [11] Laban F, Bouloumié C, Bousquet-Bedu M, et al. Choix et qualification des produits détergents et désinfectants. S.T.P. Pharma Pratiques. 1999.
- [12] Dion M. Prévention de l'infection et soutien à la chirurgie dans le monde entier : les défis de la sélection d'un système de nettoyage pour les équipements de laboratoire et de production pharmaceutique.
- [13] Verghese G. Selecting and validating detergents for CIP applications – An overview. STERIS Corporation ; nov. 2006.
- [14] Lavoué J, Begin D, Gerin M. Substitution des solvants par les nettoyants aqueux – Le dégraissage des métaux. Montréal : IRSST ; mars 2002.

- [15] Laban F, Cauwet M, Champault V, et al. Validation des procédés de nettoyage : rapport d'une commission SFSTP. S.T.P. Pharma Pratiques. 1996 ; 6(1).
- [16] Fameau A-L, Saint-Jalmes A, Cousin F, Douliez J-P. Acides gras : tensioactifs verts et propriétés moussantes originales. Techniques de l'ingénieur. 2012 ; réf. IN156 v1.
- [17] Nardello-Rataj V, Ho Tan Tai L. Formulation des détergents – Produits d'entretien des articles textiles. Techniques de l'ingénieur. 2006 ; réf. J2280 v1.
- [18] Bailly J. Stratégie de validation de nettoyage en industrie chimique et pharmaceutique. Thèse de doctorat, 19 mai 2004.
- [19] AFSSAPS. Ligne directrice n°15 : qualification et validation – Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel, n°2009/9 bis.
- [20] Ledoux C. Analyse de risques appliqués à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols. Thèse de doctorat, 27 octobre 2014.
- [21] Laban F. Bonnes pratiques de nettoyage. A3P Maroc ; juin 2005.
- [22] Durand F, Pitard S. Validation des procédés de désinfection. S.T.P. Pharma Pratiques. 2000 ; 10(5): 287–291.
- [23] Qualité et management par la qualité. CommentÇaMarche. Mai 2008. Disponible sur : <https://www.commentcamarche.com/contents/1008-qualite-et-management-par-la-qualite>
- [24] AFSSAPS. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel, n°2011/8 bis, fascicule spécial ; juillet 2011.
- [25] Haider S.I., Asif E.S. Cleaning Validation Manual : A Comprehensive Guide for the Pharmaceutical and Biotechnology Industries. Taylor & Francis ; 2010.
- [26] Food and Drug Administration (FDA). Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes; 1993.
- [27] Active Pharmaceutical Ingredients Committee. Guide to Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturing Plants; septembre 1999.
- [28] Hall W.E. Validation and verification of cleaning processes. In : Pharmaceutical Process Validation ; 2003.
- [29] Katz P. Validation et qualification dans un environnement régulé. Livre blanc. BINDER GmbH ; septembre 2016.

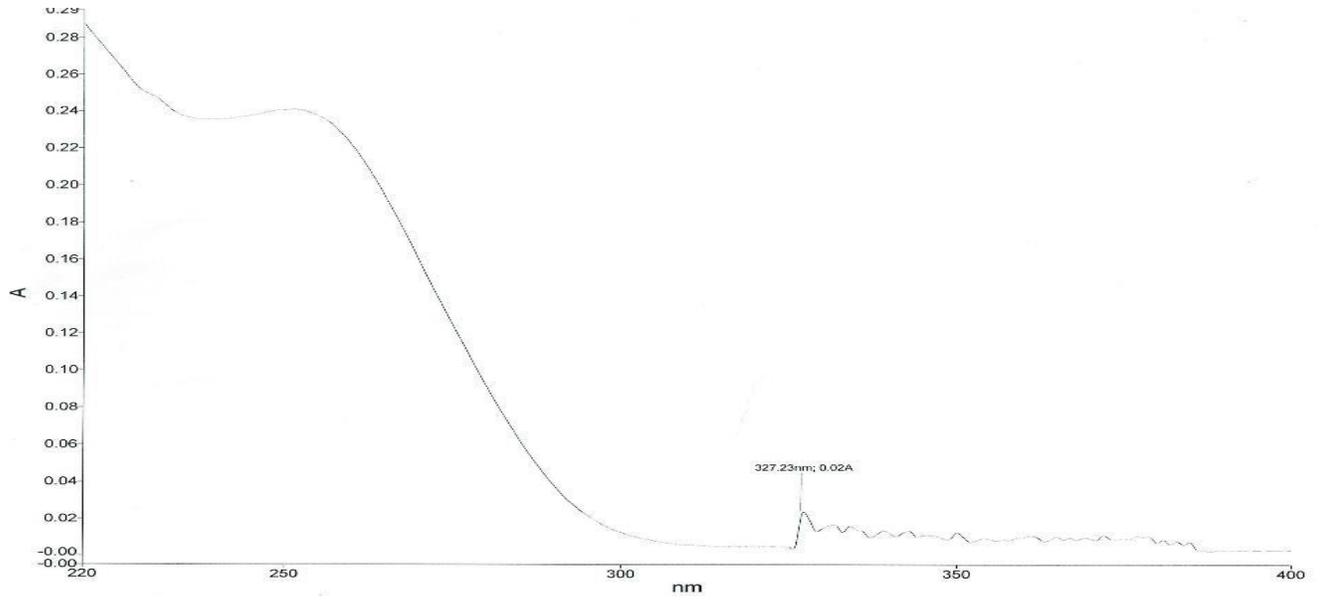
- [30] Tangri P, Rawat PS, Jakhmola V, Laksh M. Validation: a critical parameter for quality control of pharmaceuticals. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2012 ; 2(3) : 34–40.
- [31] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication – version consolidée. *Bulletin officiel*, n°2007/1 bis.
- [32] Vanhooydonck J-P. Validation de nettoyage : un point clef des BPF. *S.T.P. Pharma Pratiques*. 2000 ; 10(5) : 266–269.
- [33] International Conference on Harmonisation (ICH). History of ICH. Disponible sur : <http://www.ich.org> ; consulté le 29 février 2004.
- [34] Mourna H. Validation de nettoyage des équipements de production des formes pâteuses. Thèse de doctorat ; 2010.
- [35] Seneau A. Validation du nettoyage des équipements de production par dosage du carbone organique total. Thèse de doctorat, 2 décembre 2005.
- [36] Bousquet-Bedu M, Dumant A. Site pharmaceutique multiproduits : méthode de groupage en vue de simplifier la validation du nettoyage. *S.T.P. Pharma Pratiques*. 2000 ; 5 : 274–278.
- [37] Leblanc D.A. *Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing*; 2000.
- [38] Fourman GL, Mullen MV. Determining cleaning validation acceptance limits in pharmaceutical manufacturing operations. *Pharmaceutical Technology*. avril 1993.
- [39] Santé Canada. Médicaments et produits de santé Q2B : Validation des méthodes d’analyse – Méthodologie. Disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca>
- [40] International Conference on Harmonisation (ICH). *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (Q7)*, 4e version ; 2000.
- [41] ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication* ; 2015.
- [42] ANSM. *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication – Annexe 15. Version amendée* ; décembre 2016.
- [43] *Pharmacopée Européenne*, 11e éd.
- [44] Environmental Protection Agency (EPA). *Health Effects Test Guidelines – OPPTS 870.1100 – Acute Oral Toxicity*. Washington D.C. ; 1998.
- [45] Santé Canada. *Guide sur la validation des procédés de nettoyage (GUI-0028)*. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->

sante/conformiteapplication-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directive-validation-procedesnettoyage-guide-0028/document.html

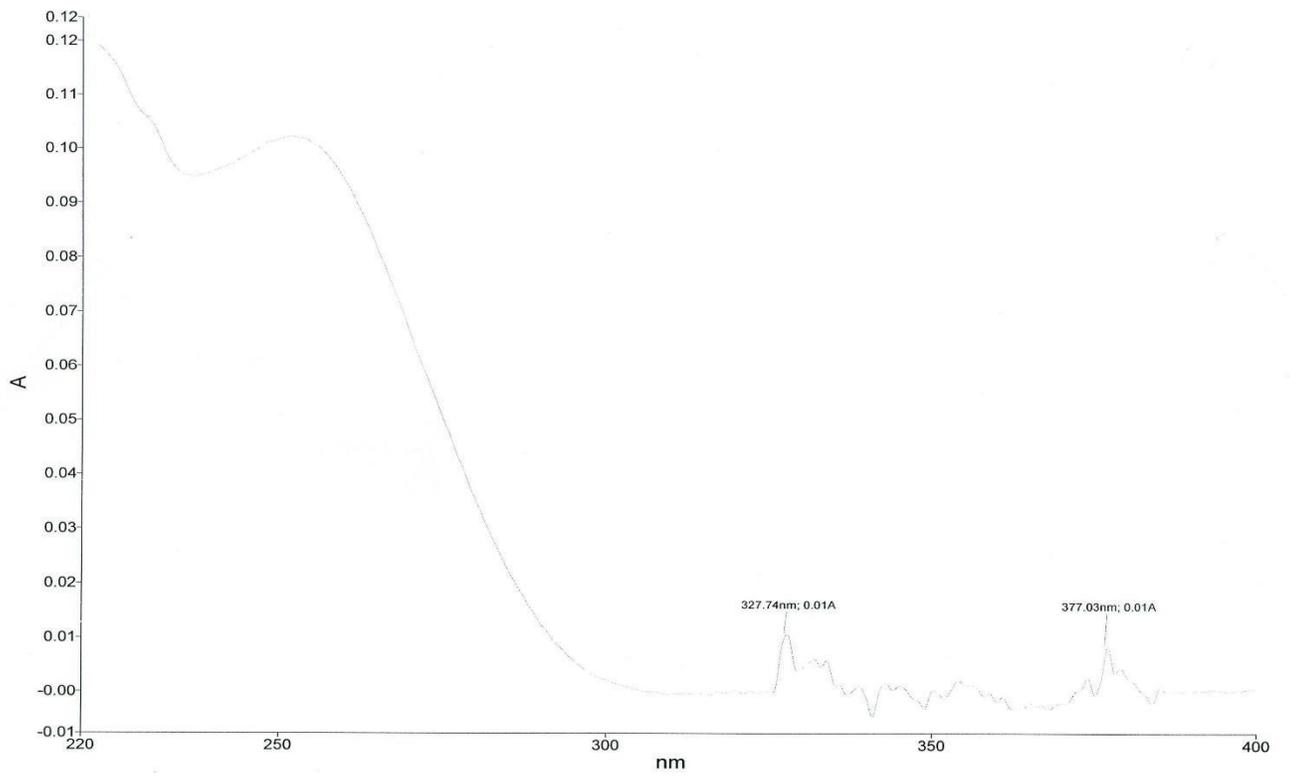
- [46] isher Scientific. Fiches de données de sécurité (FDS) : Cardital (Acébutolol 200 mg), Diaguanid (Metformine HCl 850 mg), Fongenal (Griséofulvine 250 mg), Fumacur (Fumarate ferreux 200 mg), Furozal (Furosémide 40 mg), Prozol (Oméprazole 20 mg), Paralgan (Paracétamol 500 mg), Rhumafed (Paracétamol 300 mg, Pseudoéphédrine HCl 50 mg, Triprolidine HCl 2,5 mg). Fisher Scientific, 2025.
- [47] LGC Standards. Fiche de données de sécurité (FDS) : Mebeverine (Mebeverine HCl 100 mg). LGC, 2025.
- [48] Cayman Chemical Company. Fiche de données de sécurité (FDS) : Mesopral (Ésomprazole 20 mg). Cayman Chemicals, 2025.
- [49] Science Lab. Fiche de données de sécurité (FDS) : Indomet (Indométacine 25 mg). Science Lab, 2025.
- [50] Safety Data Sheet (SDS) according to OSHA Hazard Communication Standard (HCS) – Celecoxib, prednisone. Version de 2025.
- [51] FDA. 21CFR: Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations, 2020.
- [52] Association pour les Produits Propres et Stériles (A3P). Guide pratique de la validation des procédés de nettoyage. 1<sup>re</sup> éd., 2014.

## **LES ANNEXES**

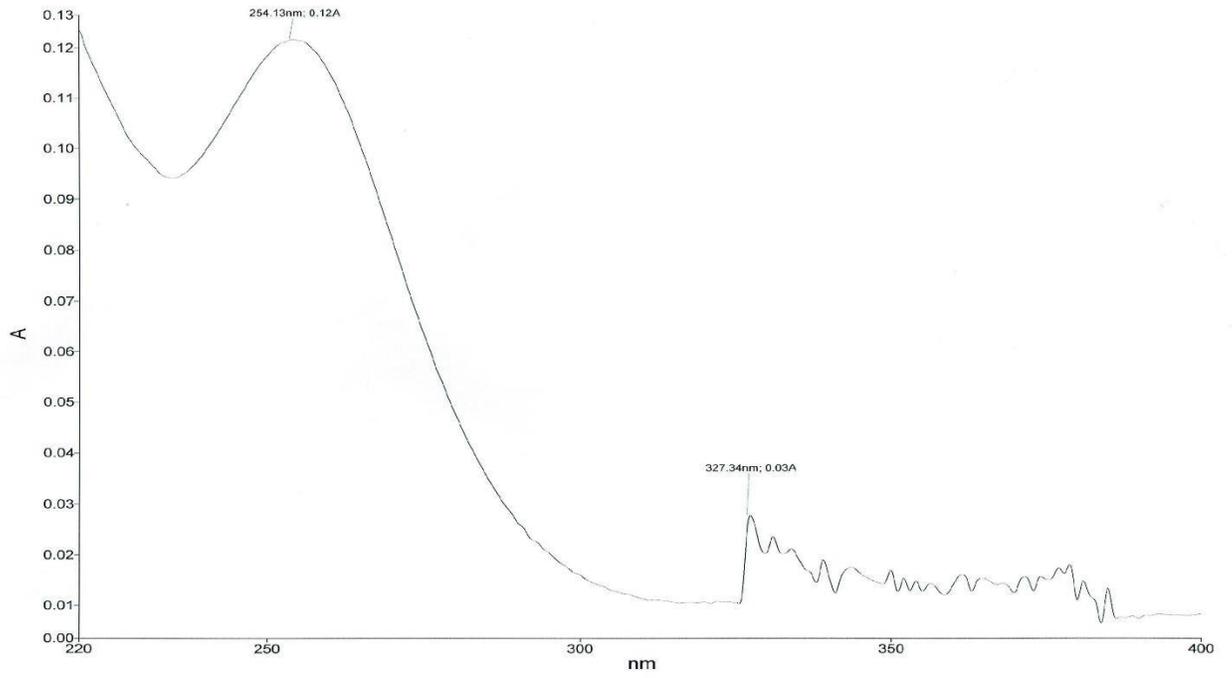
## Annexe



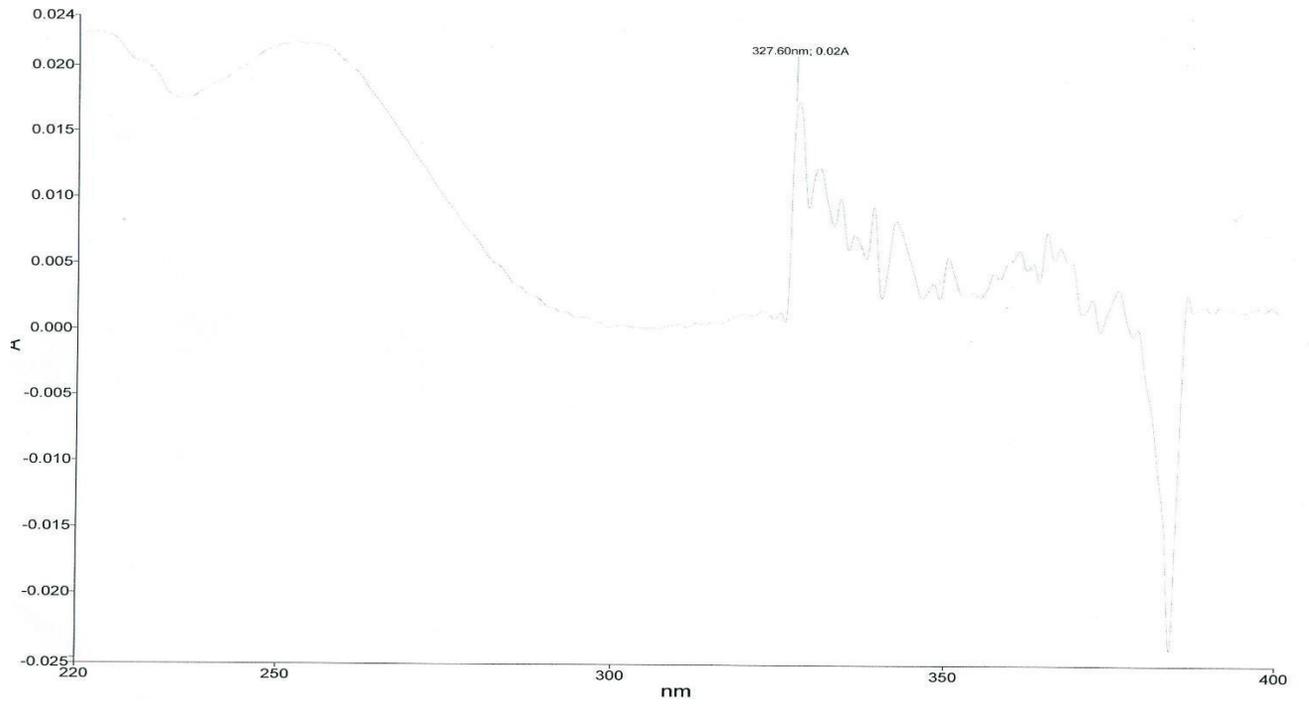
## 0,1/10



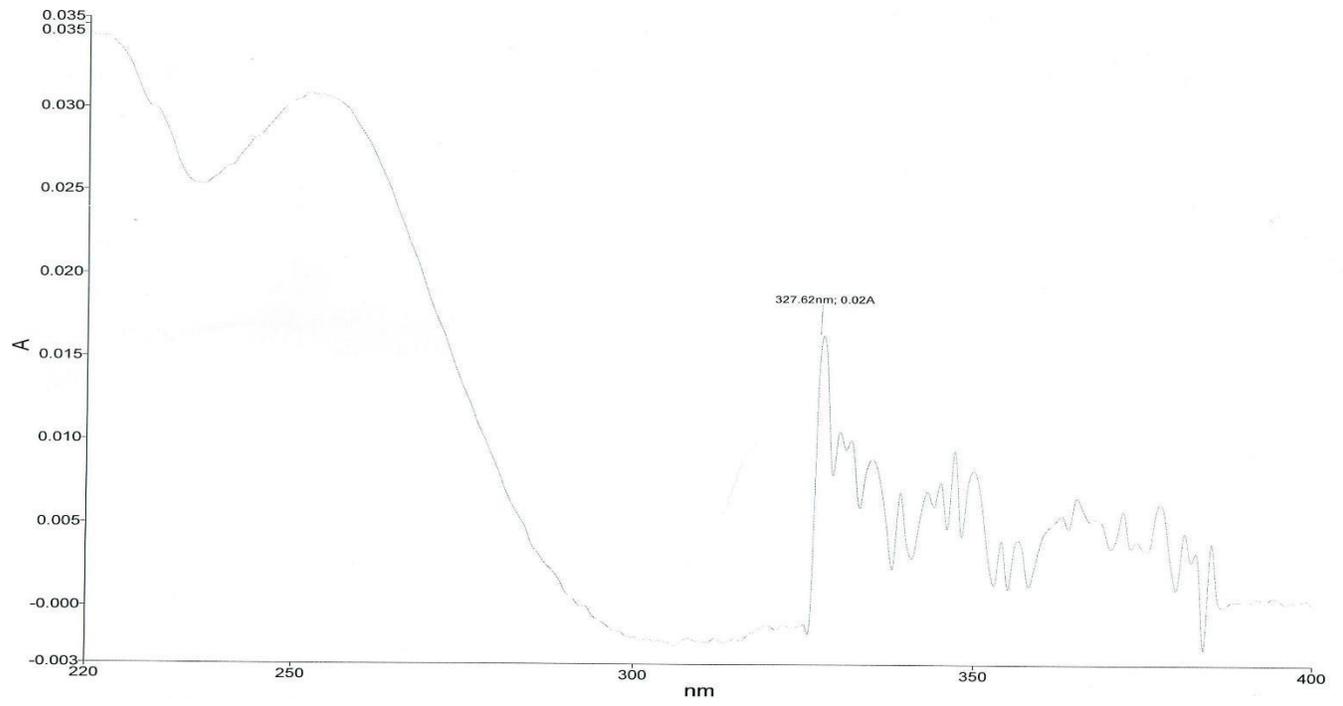
## 0,1/20



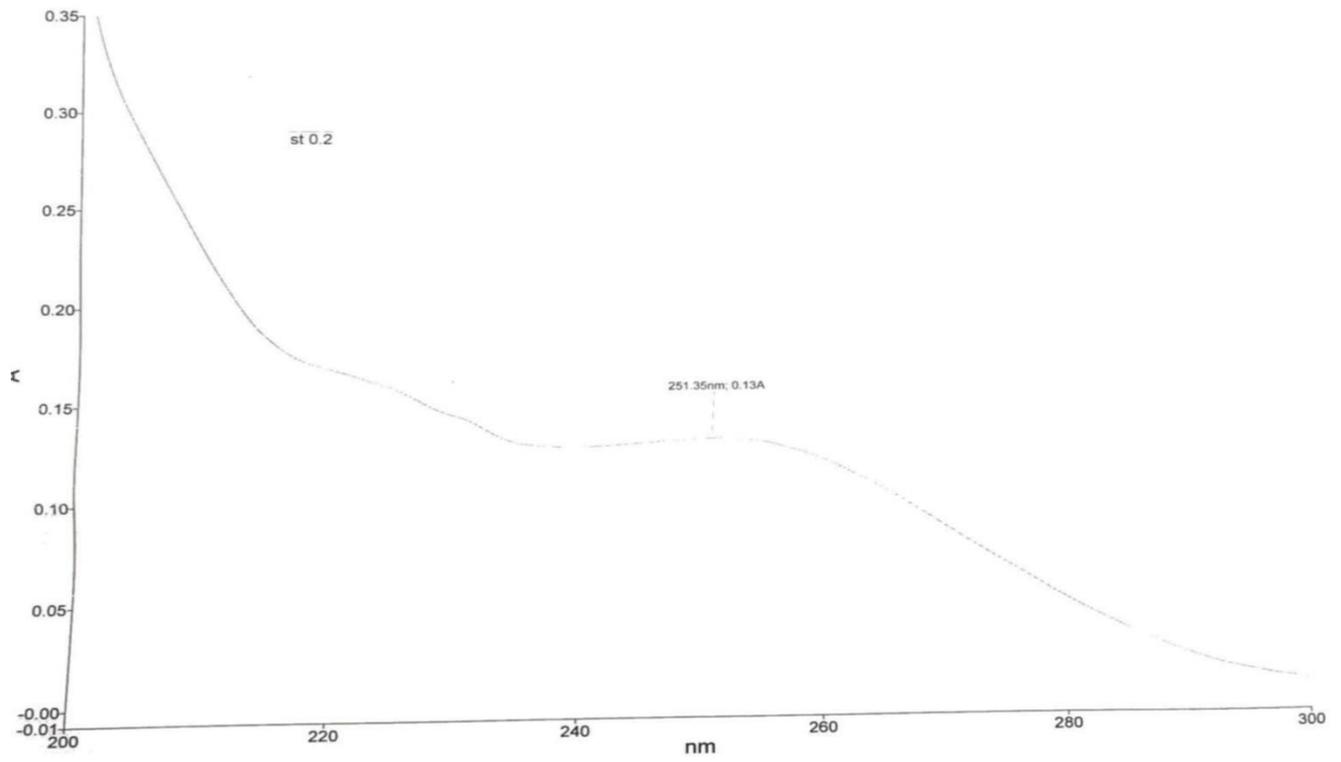
0,1/50

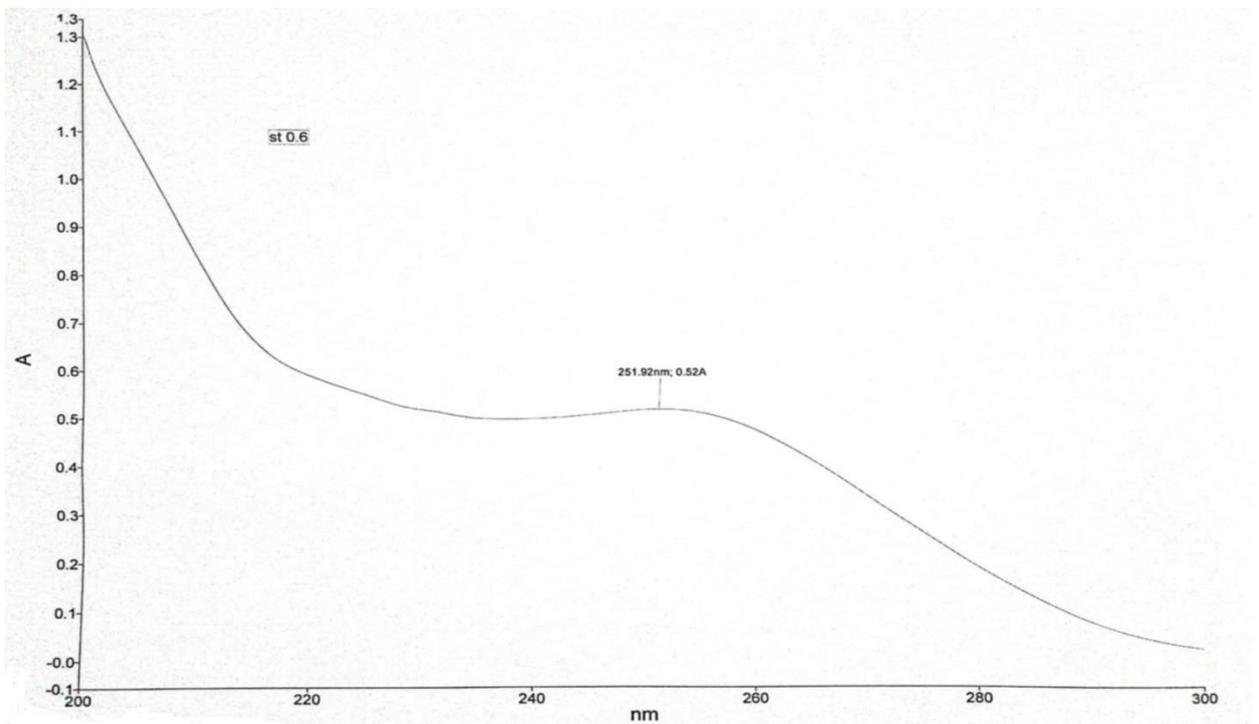
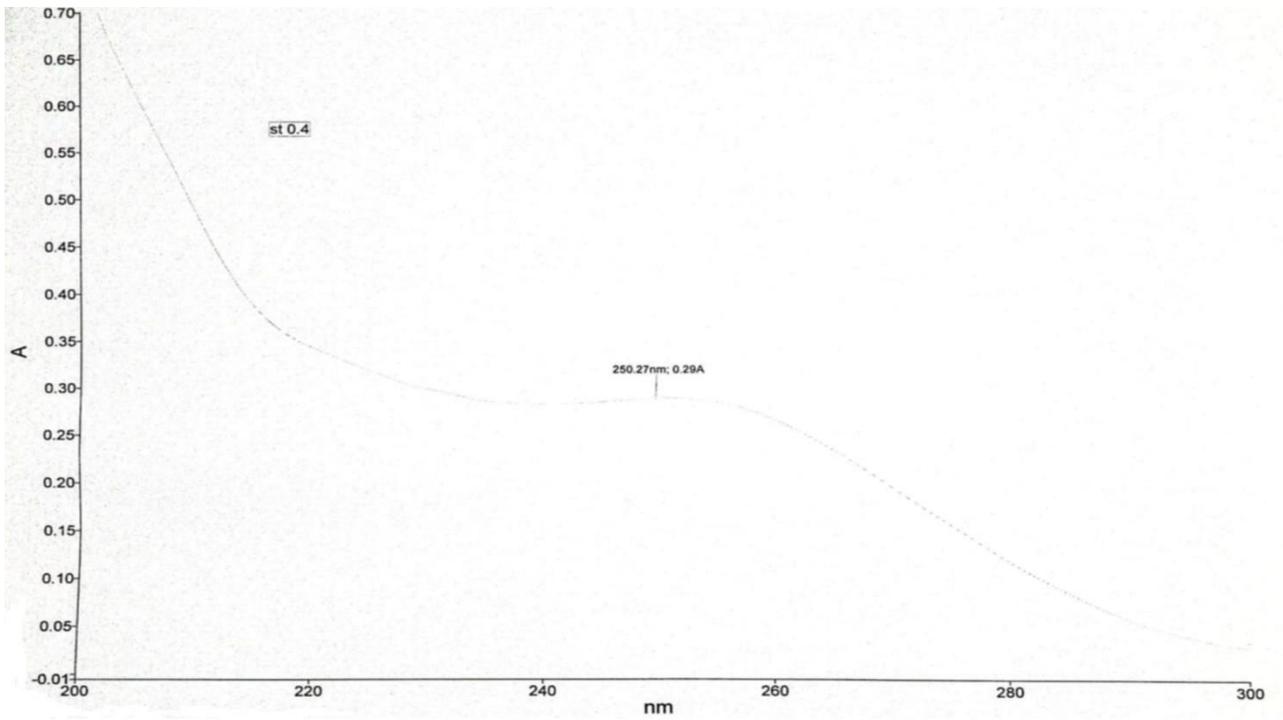


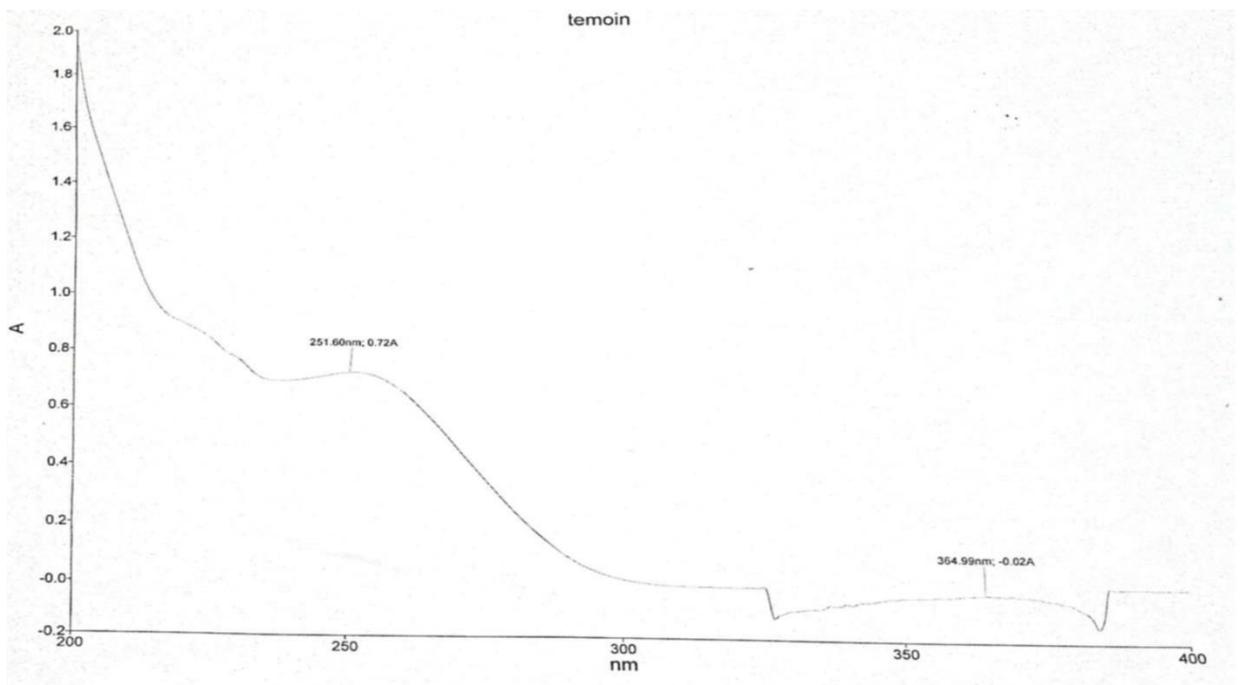
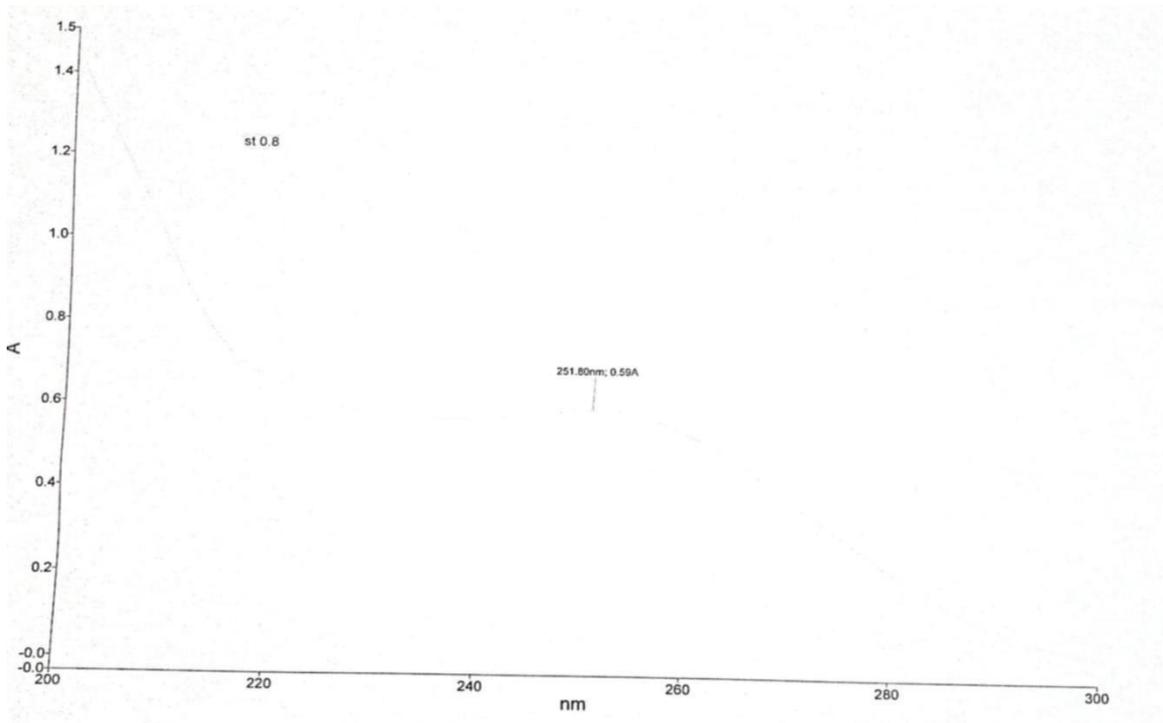
0,1/100

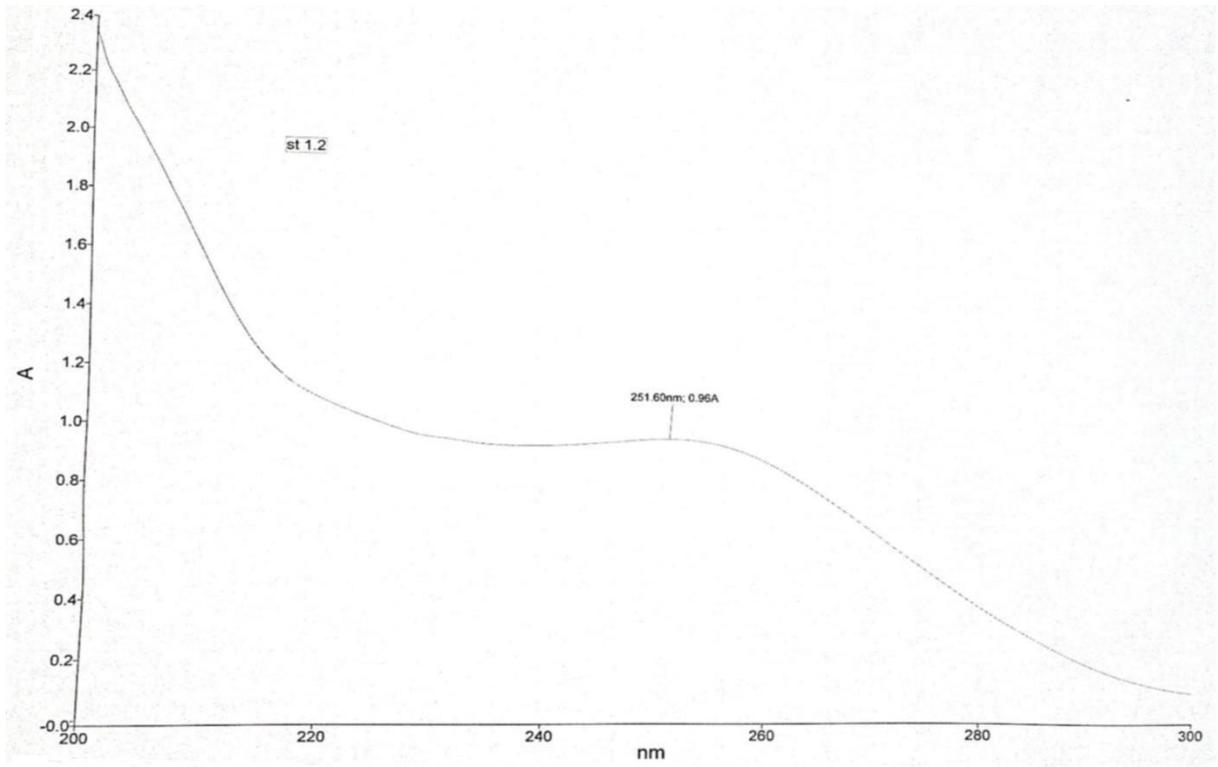


**Le balayage de la gamme de standard**

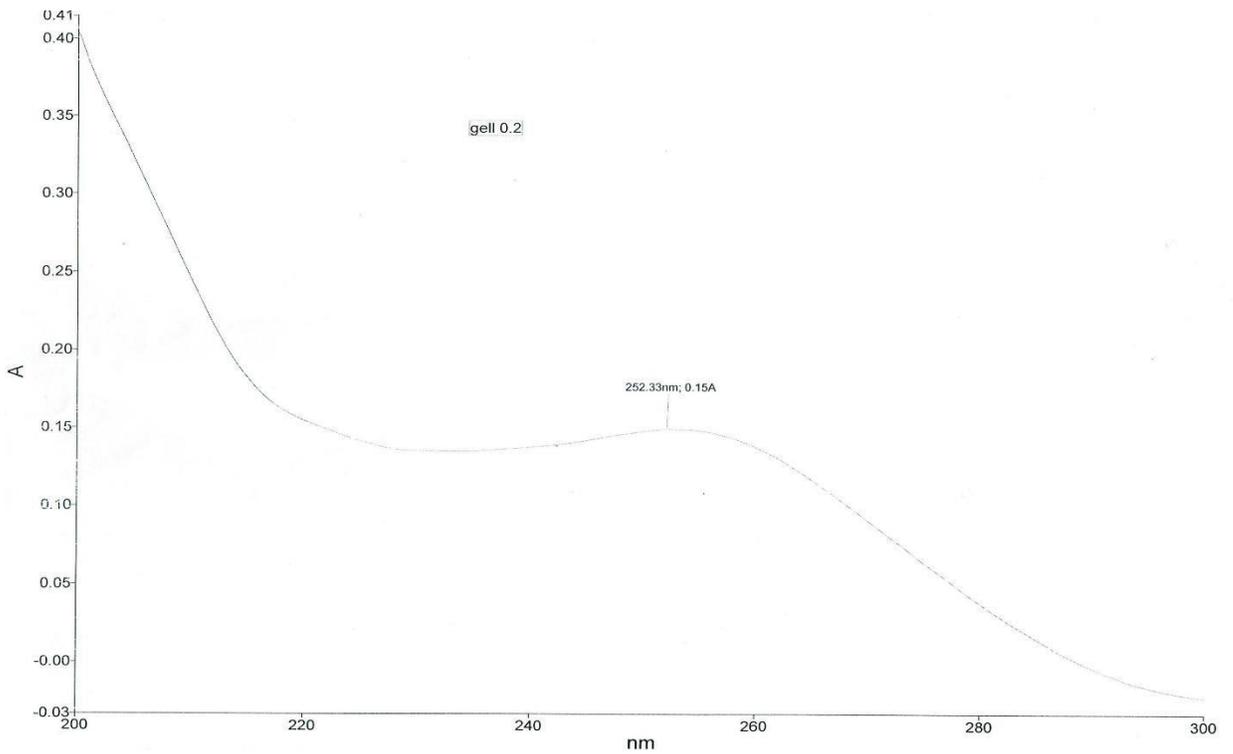


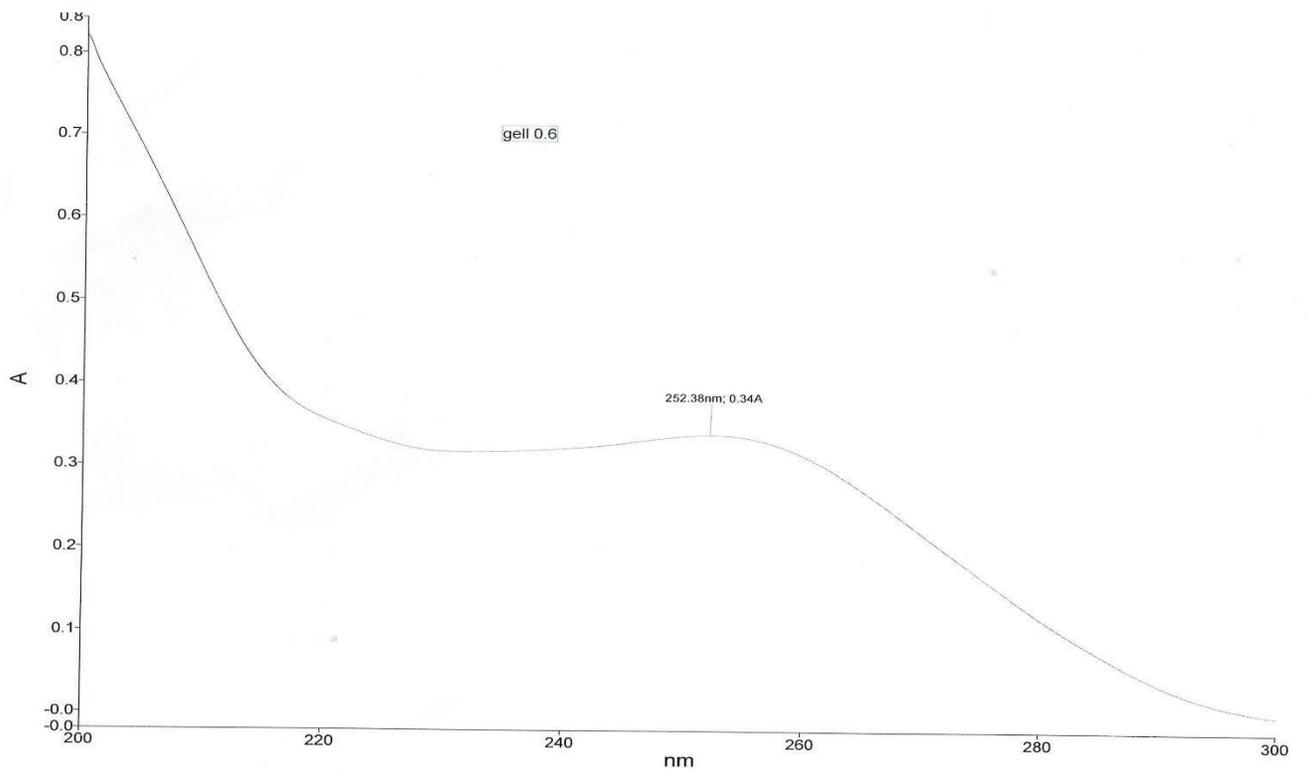
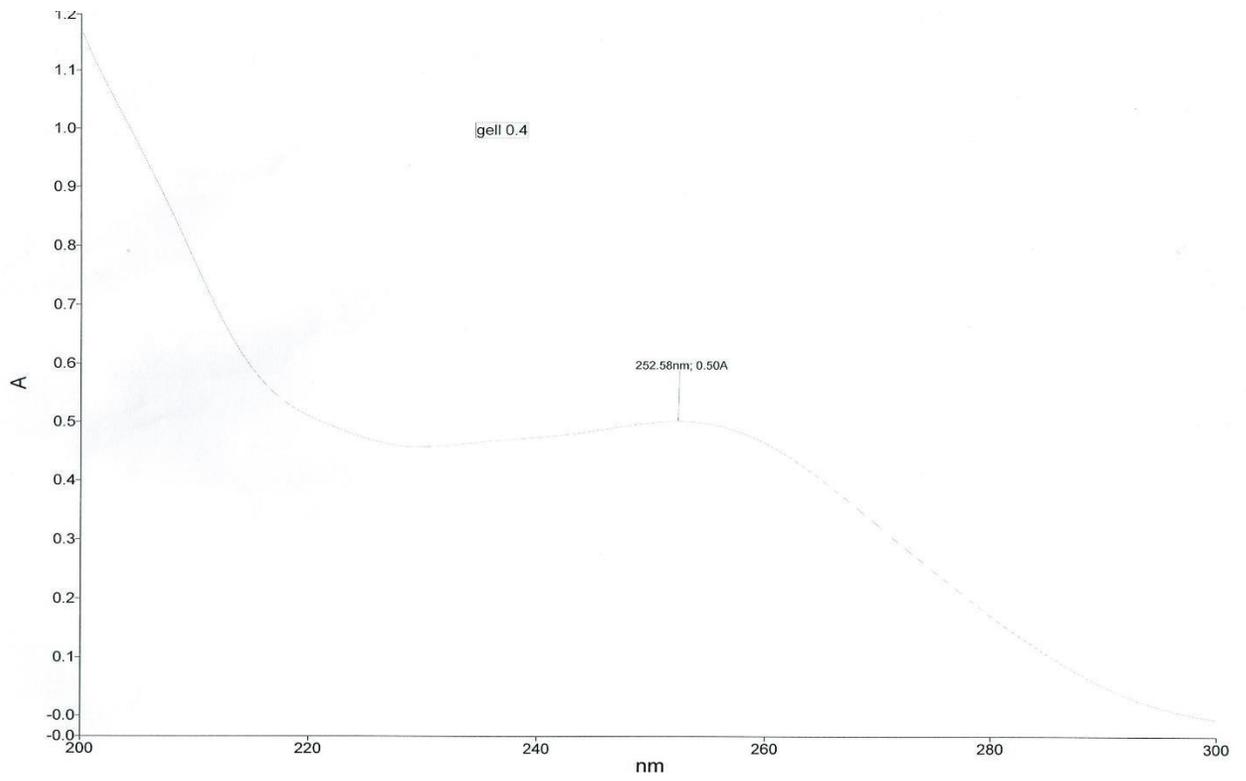


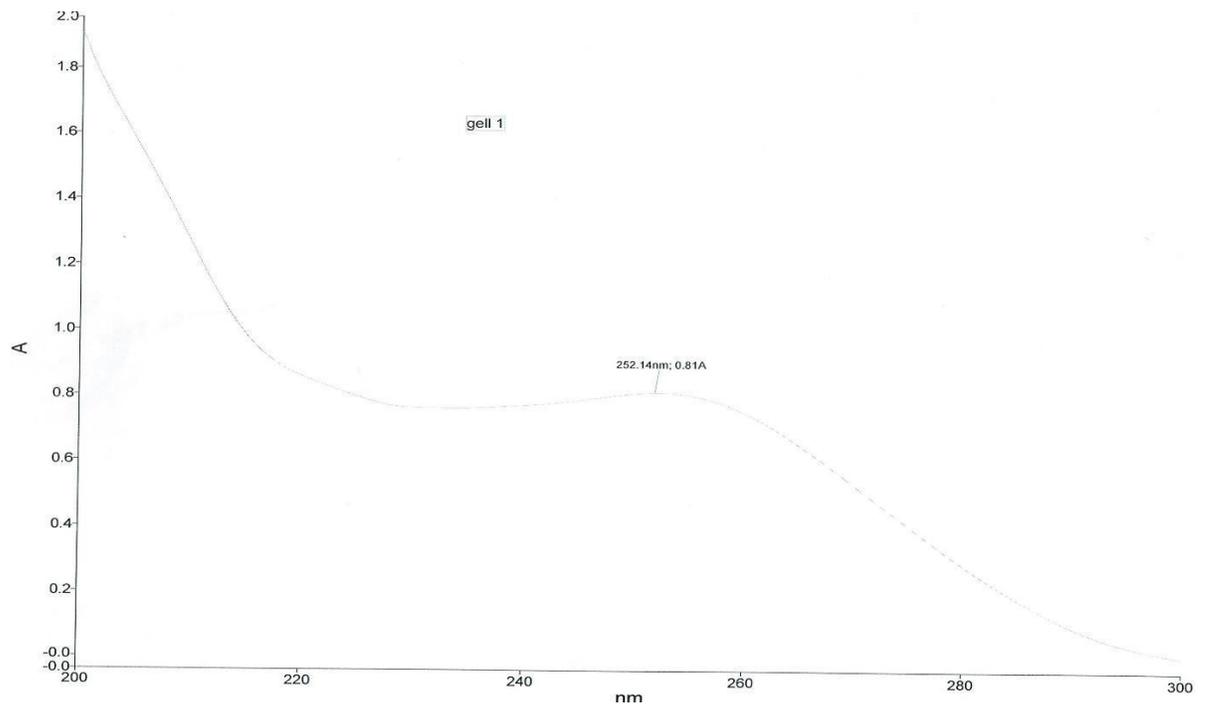
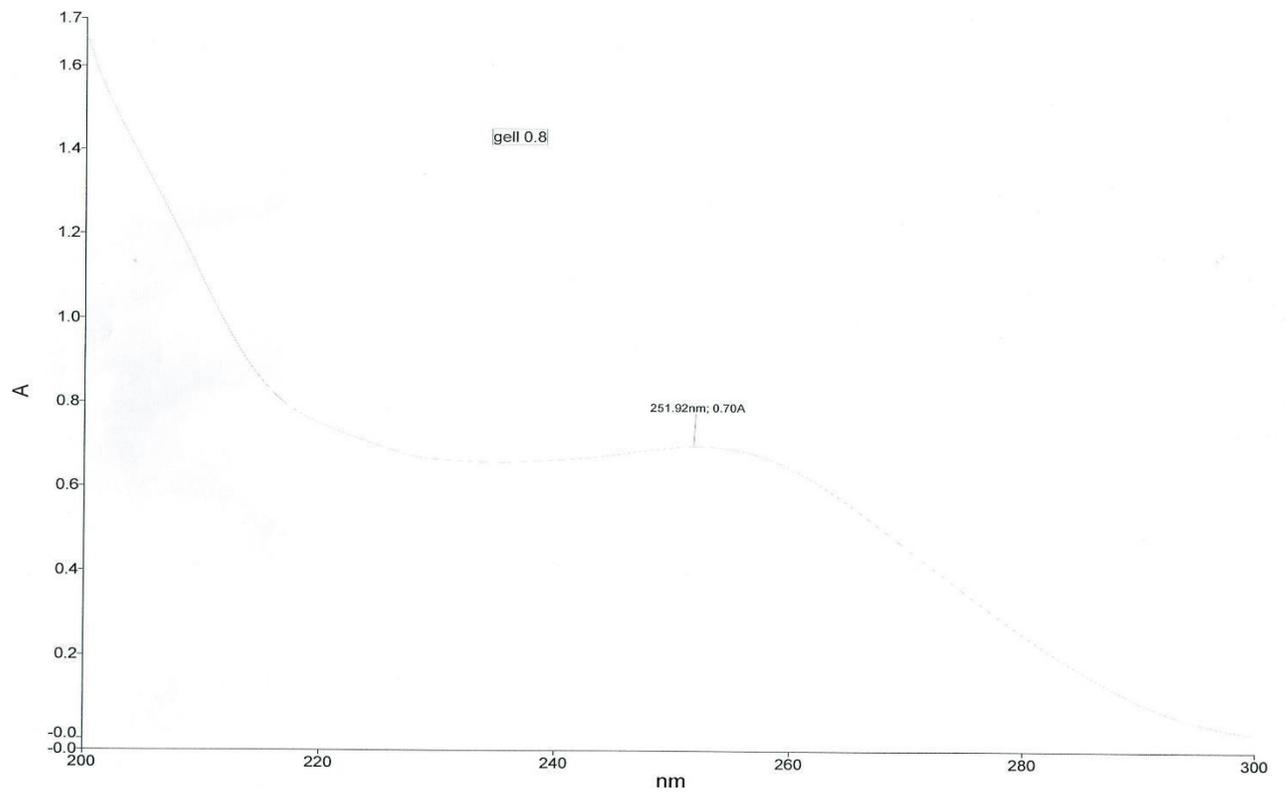


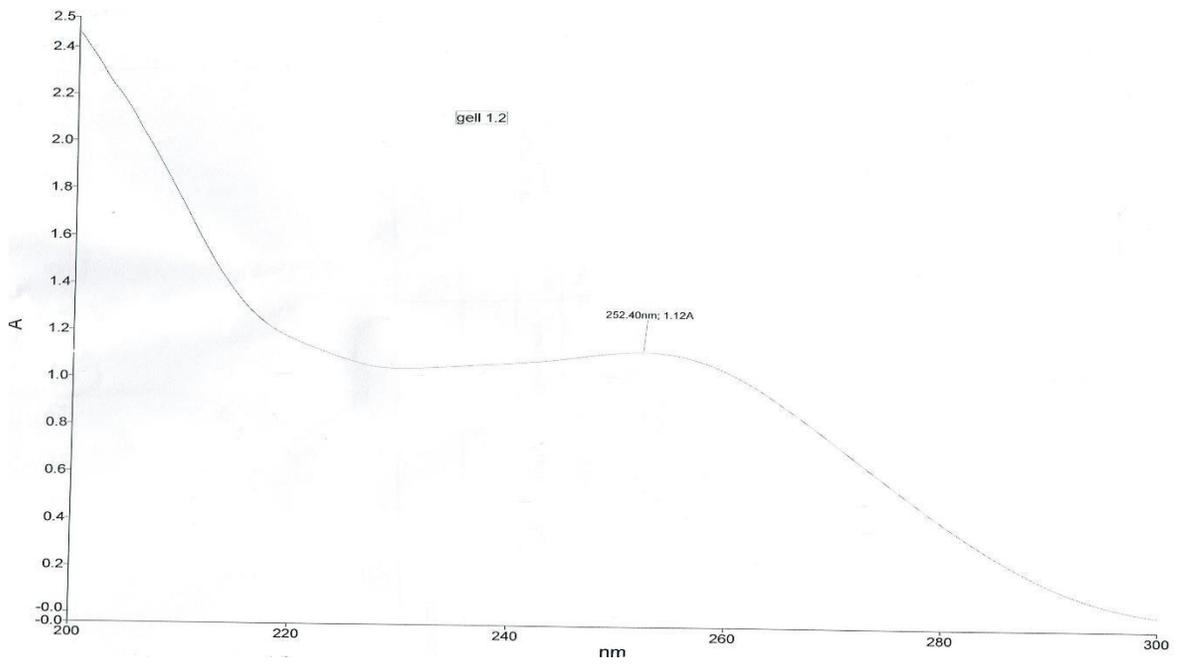


### Le balayage de la gamme de gélule

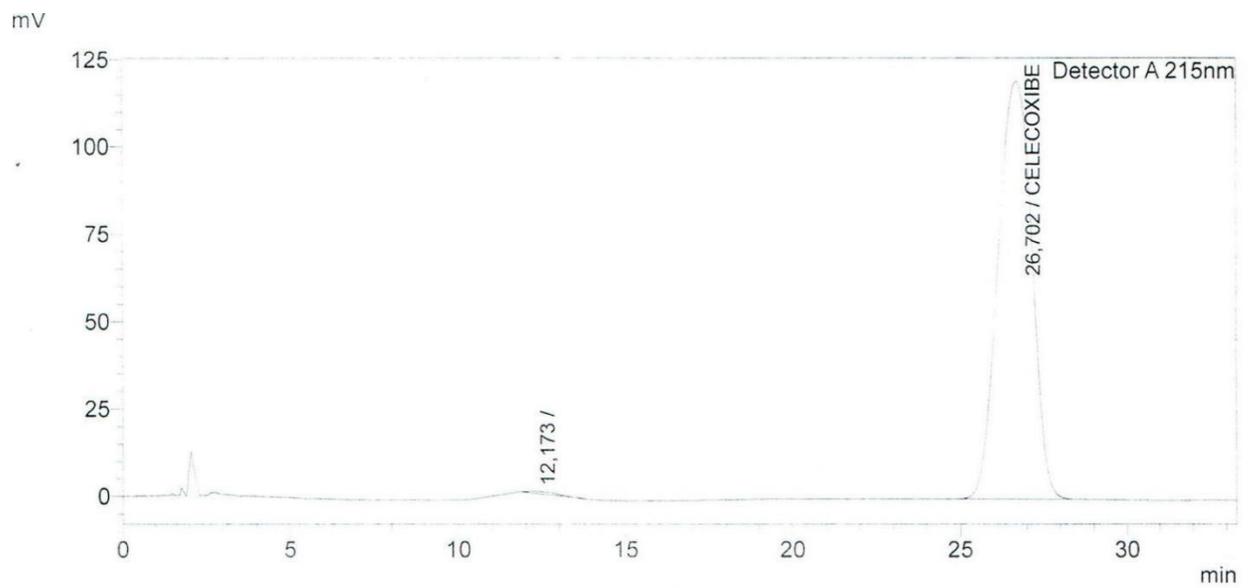




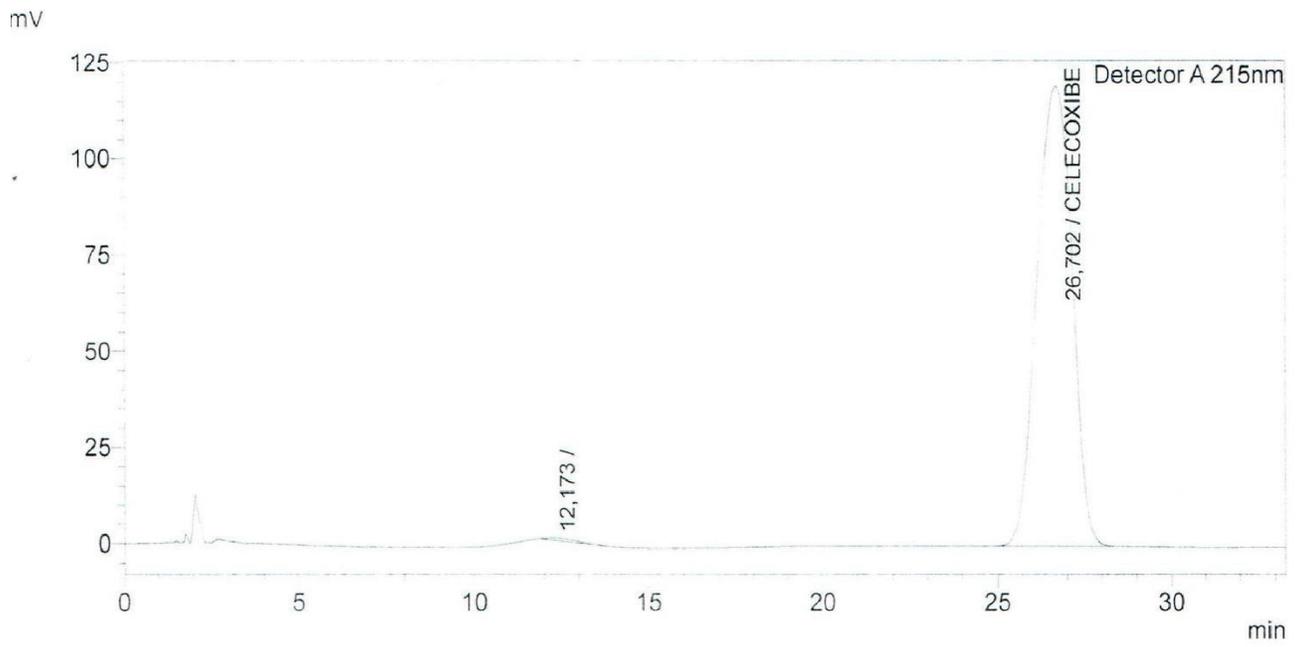




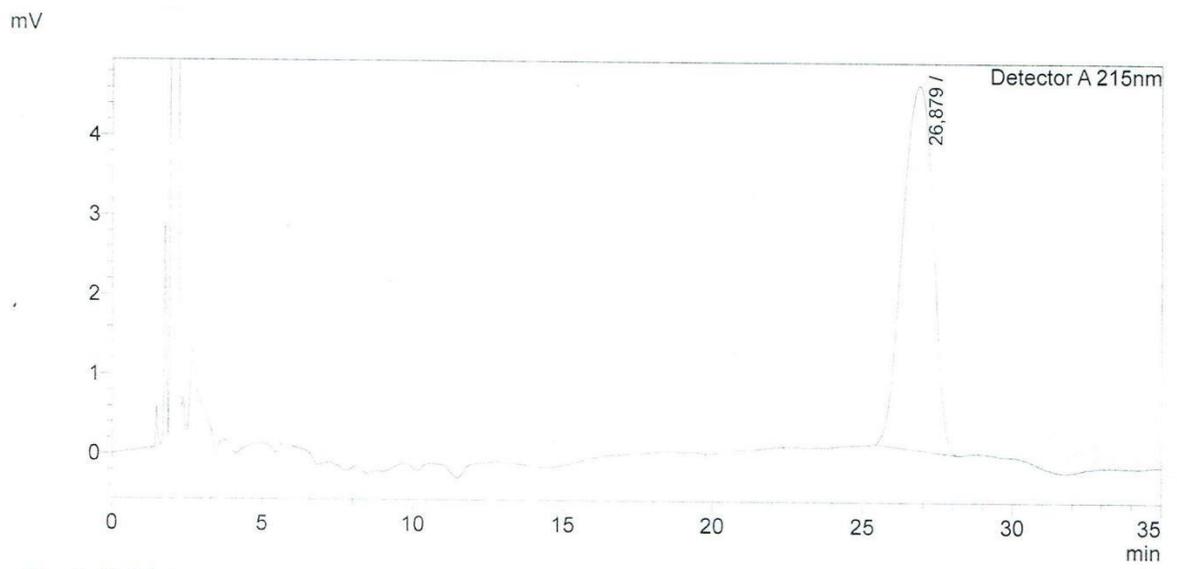
### La solution mère



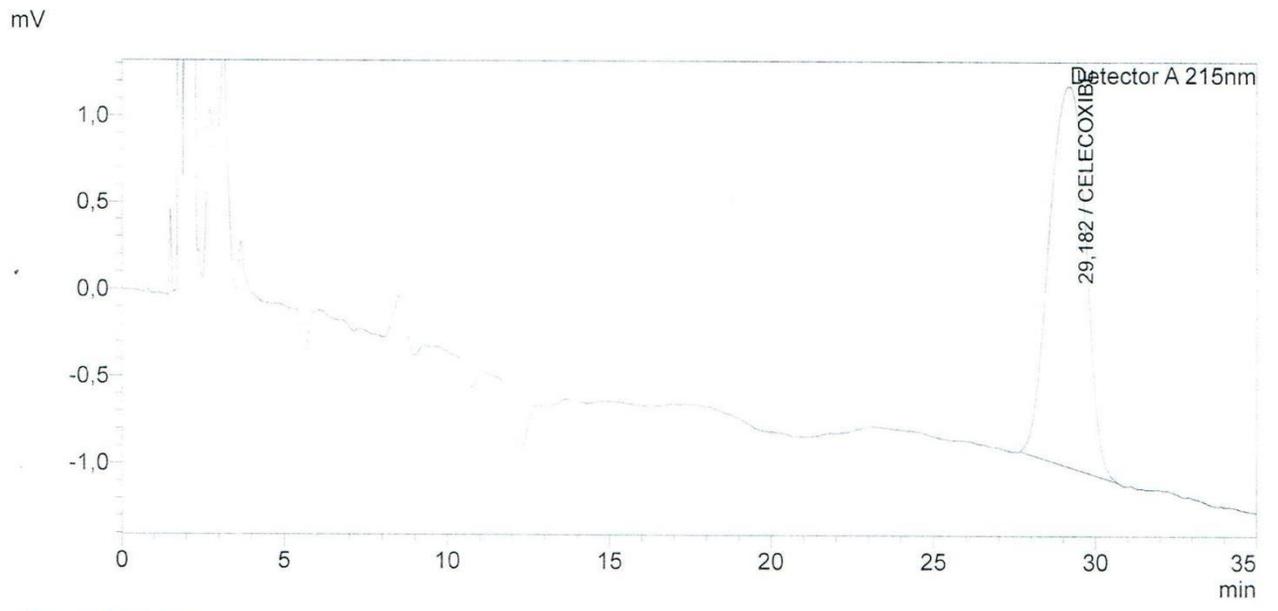
0,6/10



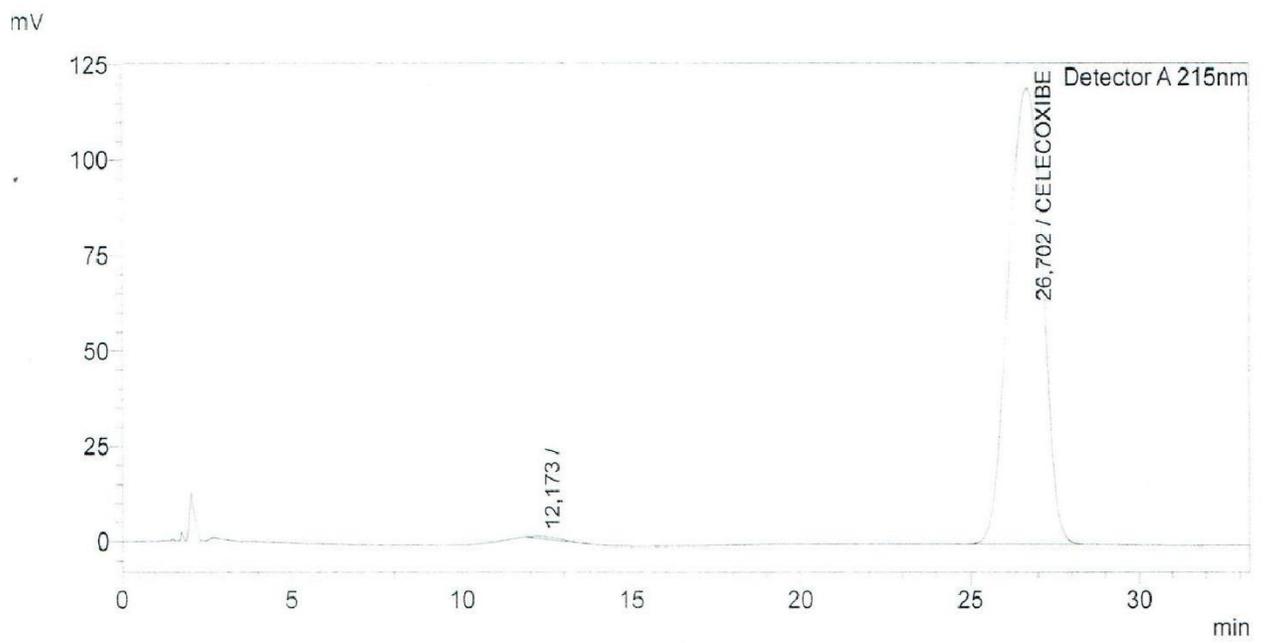
0,4/10



0,2/10



0,1/10



0,1/20

