

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DE SAAD DAHLAB-BLIDA



Faculté de technologie

Département de chimie industrielle



**MÉMOIRE DE MASTER**

Option : chimie pharmaceutique industrielle

*Thème :*

***STRATEGIE DE VALIDATION NETTOYAGE  
EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE***

Réalisé par :

*BOULENOUAR DJAMEL*

Encadré par :

*Mr. CHERIET NABIL*

Blida 2013

## ***Remerciements***

*J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur CHRAIAT NABIL, pour le temps qu'ils m'ont accordé en vue de l'élaboration de ma mémoire. Ses encouragements, ses précieux conseils et la confiance qu'il m'a toujours témoignée m'ont été d'une grande aide.*

*Merci à Monsieur MANSI HOUSSAM pour m'avoir permis d'effectuer un stage au sein de laboratoire pharmaceutique Elkendi.*

*Merci à Monsieur S.AOUDIA pour m'avoir permis d'effectuer un stage au sein de l'usine pharmaceutique Sidal de Dar el Beida.*

*Je remercie très sincèrement, les membres de jury d'avoir bien vouloir accepter de faire partie de la commission d'examineur.*

*Merci également à toute ma famille pour leur encouragement durant toute ma scolarité, à tous mes proches, collègues et amis, pour leur appui dans la rédaction de cette mémoire.*

# *Dédicaces*

*Je tiens à dédier ce travail à :*

*ma très chère mère*

*mon très chère père*

*mes frères et mes sœurs*

*ma belle famille*

*tous mes amis*

## Résumé :

L'objectif de notre travail est d'essayer de proposer une stratégie globale, applicable dans les zones de production forme liquide.

Ce travail expose : la première aborde le contexte, la deuxième partie le nettoyage, la troisième partie présente une approche à la mise en place d'une stratégie de validation.

Au cours de ce travail, nous avons appliqué une stratégie de validation et nous avons montré également que la méthode de nettoyage est validée.

## Summary:

The objective of our work is to try to provide a comprehensive, applicable in production zones liquid.

This work sets: the first discusses the context, the second part cleaning, the third part presents an approach to the development of a validation strategy.

In this work, we applied a validation strategy and we also showed that the cleaning method is validated.

# **TABLE DES MATIERES**

# **TABLE DES MATIERES**

LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX .....	5
ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION .....	8

## **PREMIERE PARTIE : CONTEXTE**

<b>I. <u>VALIDATION ET QUALITE</u></b> .....	10
1. NOTION DE QUALITE .....	10
2. LE SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE .....	10
3. MAITRISE DE LA QUALITE.....	10
<b>II. <u>VALIDATION ET REGLEMENTATION</u></b> .....	12
1. HISTORIQUE.....	12
2. GUIDES ET TEXTES REGLEMENTAIRES.....	13
<b>III. <u>PLACE DE LA VALIDATION NETTOYAGE</u></b> .....	15
<b>IV. <u>QUALIFICATION DU MATERIEL</u></b> .....	16
1. QUALIFICATION DU DESIGN.....	17
2. QUALIFICATION D'INSTALLATION.....	17
3. QUALIFICATION DES OPERATIONS.....	18
4. QUALIFICATION DES PERFORMANCES.....	18

## **DEUXIEME PARTIE : LE NETTOYAGE**

<b>I. <u>CONTAMINATION</u></b> .....	20
1. CLASSIFICATION SUIVANT LA SOURCE .....	20
2. CLASSIFICATION SUIVANT LA NATURE .....	20
3. LES SOURCES DE CONTAMINATION .....	21
<b>II. <u>LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION</u></b> .....	21
1. TRAITEMENT PREVENTIF.....	21
2. TRAITEMENT CURATIF.....	23
<b>III. <u>PRINCIPE DE NETTOYAGE</u></b> .....	23
1. MECANISME.....	23
2. PARAMETRES INFLUENÇANT LE NETTOYAGE.....	25

<b>IV. <u>DETERGENTS ET NETTOYAGE</u></b> .....	27
1. COMPOSITION DES DETERGENTS.....	27
2. CLASSIFICATION DES DETERGENTS.....	27
3. CHOIX D'UN DETERGENT.....	30
<b>V. <u>METHODES DE NETTOYAGE</u></b> .....	30
1- NETTOYAGE MANUEL.....	31
2- NETTOYAGE SEMI-AUTOMATIQUE.....	31
3- NETTOYAGE AUTOMATIQUE.....	31
 <b>TROISIEME PARTIE : VALIDATION DU NETTOYAGE</b>	
<b>I. <u>POLITIQUE DE VALIDATION NETTOYAGE</u></b> .....	34
1. DIFFERENTS TYPES DE VALIDATION.....	35
a) LA VALIDATION PROSPECTIVE.....	35
b) LA VALIDATION RETROSPECTIVE.....	35
c) LA VALIDATION CONCURRENTIELLE (SIMULTANEE).....	35
2. CHOIX DE LA POLITIQUE.....	36
<b>II. <u>PREREQUIS</u></b> .....	37
1. LES PROCEDURES DE NETTOYAGE.....	37
2. LA QUALIFICATION DES MATERIELS ET DES AGENTS DE NETTOYAGE.....	38
3. QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS A NETTOYER.....	39
4. LA VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES .....	39
5. LA VALIDATION DES METHODES DE PRELEVEMENTS.....	40
<b>III. <u>OBJECTIF</u></b> .....	41
<b>IV. <u>RESPONSABILITES</u></b> .....	41
1. LA DIRECTION ASSURANCE QUALITE .....	41
2. LE LABORATOIRE CONTROLE QUALITE.....	41
3. LA PRODUCTION.....	41
<b>V. <u>DOMAINES D'APPLICATION</u></b> .....	41
<b>VI. <u>METHODES DE NETTOYAGE</u></b> .....	42
<b>VII. <u>AGENTS DE NETTOYAGE</u></b> .....	42
<b>VIII. <u>DESCRIPTION DE PRODUIT ET L'EQUIPEMENTS</u></b> .....	43
1- DESCRIPTION DES EQUIPEMENTS .....	44
2- DESCRIPTION DE DE PRODUIT.....	45

<b>IX. <u>DETERMINATION DU PRODUIT «WORST CASE»</u></b> .....	45
1. LE PLUS DUR POUR NETTOYER .....	46
2. SOLUBILITE .....	46
3. TOXICITE.....	47
4. LES DOSES THERAPEUTIQUES.....	47
5. LA COULEUR.....	47
6. L'AROME.....	47
7. PRODUIT DE WORST CASE.....	48
<b>X. <u>CRITERES D'ACCEPTATION</u></b> .....	48
1. CARACTERE VISUELLEMENT PROPRE.....	49
2. POUR LES RESIDUS DE PRINCIPE ACTIF.....	49
3. POUR LES RESIDUS DE L'AGENT DE NETTOYAGE.....	50
4. LIMITE L'ESSUYAGE (SWAB) .....	51
5. LIMITE DE RINÇAGE.....	51
6. CRITERES D'ACCEPTABILITE MICROBIOLOGIQUE.....	52
7. CRITERES D'ACCEPTATION POUR LE PRODUIT DE WORST-CASE.....	52
<b>XI. <u>PROCEDURES DE PRELEVEMENT</u></b> .....	53
1. PRELEVEMENT DES SURFACES (L'ESSUYAGE OU SWAB).....	53
2. PRELEVEMENT DE RINÇAGE.....	54
<b>XII. <u>METHODES D'ANALYSE</u></b> .....	54
1. CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE.....	55
2. L'ELECTROPHORESE CAPILLAIRE.....	55
3. CARBONE ORGANIQUE TOTAL (TOC).....	55
4. AUTRES METHODES D'ANALYSE.....	56
5. CHROMATOGRAPHIE IONIQUE.....	56
<b>XIII. <u>ÉVALUATION DE RESULTAT D'ESSAI ANALYTIQUE DE L'ECOUVILLON ET DE RINÇAGE</u></b> .....	56
1. EVALUATION DES RESULTATS ANALYTIQUE DE RINÇAGE.....	56
2. EVALUATION DES RESULTATS ANALYTIQUE DE L'ESSUYAGE.....	57
3. RESULTAT FINALE POUR VALIDATION DE NETTOYAGE.....	58
<b>XIV. <u>REVALIDATION</u></b> .....	59
<b>XV. <u>SYSTEME DOCUMENTAIRE</u></b> .....	59
1. LE PLAN DE VALIDATION.....	60
2. LE PROTOCOLE DE VALIDATION.....	60
3. LES FICHES D'ECHANTILLONNAGE .....	61
4. LE RAPPORT DE VALIDATION .....	61
<b>XVI. <u>ANNEXE :</u></b> .....	62
<b>CONCLUSIONS GENERALES</b> .....	63
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	

## LISTE DE FIGURE

- Figure 1 : Concept de qualité totale
- Figure 2 : Structure de la validation
- Figure 3 : Étapes de qualification
- Figure 4 : Organisation des unités de production
- Figure 5 : La tension superficielle de l'eau
- Figure 6 : Mécanisme d'élimination des souillures
- Figure 7 : Type de souillures
- Figure 8 : Capacité de nettoyage de différentes surfaces selon Kluger 1981
- Figure 9 : Cercle de Sinner
- Figure 10 : Composition d'un détergent
- Figure 11 : Classification des détergents
- Figure 12 : Choix d'un détergent
- Figure13: Approche systématique de la validation nettoyage
- Figure 14 : Processus de fabrication de la forme liquide
- Figure15: Principe de la validation nettoyage
- Figure 16 : technique de d'échantillonnage

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Caractéristiques des zones (A à D selon les BPF)

Tableau 2 : Etape de distribution

Tableau 3 : Etape de fabrication

Tableau 4 : Description de de produit

Tableau 5 : Les Indices de nettoiyabilité

Tableau 6 : Les Indices des différents niveaux de solubilité

Tableau7 : Les Indices de toxicité des substances selon les donnes de LD 50

Tableau 8 : les Indices de la dose thérapeutique minimale journalière

Tableau 9 : Les Produit de worst case

Tableau 10 : Les résultats finals de MACO pour les résidus de principe actif

Tableau 11 : Les résultats finals de MACO pour les résidus de l'agent de nettoyage

Tableau 12 : Critères d'acceptabilité microbiologique selon les classes

Tableau 13 : les critères d'acceptantes pour le produit de worst-case

Tableau 14 : les résultats analytiques finals de rinçage

Tableau 15 : les résultats analytiques finals de l'essuyage

Tableau 16 : résultats finale de validation nettoyage pour le produit de warst-case TABETA

## ABREVIATIONS

**AAS:** Spectroscopie d'absorption atomique.

**AQ :** Assurance Qualité.

**BPF :** Bonnes Pratiques de Fabrication.

**CCM :** Chromatographie sur Couche Mince.

**CIP :** Clean in Place (équivalent à NEP).

**CPG:** Chromatographie en Phase Gazeuse.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**GMP:** Good Manufacturing Practices.

**HPLC:** High Performance Liquid Chromatography.

**ICH:** International Conference of Harmonization.

**ISO:** International Standard Organization.

**LD 50:** Dose létale 50 %.

**MACO:** Maximum Allowable Carry Over

**MBS :** La taille du lot minimal.

**NOEL :**(No Observable Effect Limit) La dose sans effet observable.

**OSEE :** Émission d'électrons optiquement simulé.

**QD :** Qualification du Design.

**QI :** Qualification d'Installation.

**QO :** Qualification d'Opération.

**QP :** Qualification des Performances.

**RCO :** (Rinse Carry over) la quantité admissible relative aux échantillons de rinçage.

**RL :** (Rinse Limits ) Le taux limite pour les eaux de rinçage.

**RR :** (rinse result) résultat de rinçage.

**SCO :** (swab Carryover): la quantité admissible relative aux échantillons de l'essuyage.

**SF :** Facteur de sécurité.

**SL :** (Swab Limits) Le taux limite pour l'essuyage.

**SR :** (swab result) résultat l'essuyage.

**ST :** La surface de contacts entre le produit et l'équipement.

**TCO :** (Total Carry over): totale de la contamination de surface et de l'eau de rinçage de tous les équipements.

**TDD :** La dose thérapeutique journalière.

**TOC:** Total Organic Carbon, Carbone Organique Total (COT).

**TRCO :** (Total rinse Carryover) nombre de la quantité admissible relative aux échantillons de rinçage.

**TSCO :** (Total swab Carry over) la quantité admissible relative aux échantillons de l'essuyage.

**USP:** United States Pharmacopia.

**UV :** Ultraviolet.

**Vf :** Volume finale de l'eau de nettoyage.

**VMP:** Validation Master Plan, Plan Directeur de Validation (PDV)

**ZAC :** Zone à Atmosphère Contrôlée



## INTRODUCTION

Le médicament est une substance administrée à l'homme ou à l'animal en vue de corriger ou modifier une ou plusieurs de ses fonctions organiques. Il peut donc avoir des effets thérapeutiques (préventifs ou curatifs), mais aussi parfois des effets toxiques. Cette toxicité peut provenir d'interactions médicamenteuses.

Historiquement, la validation du nettoyage est née dans le domaine de la pharmacie chimique dans un souci de sécurité, afin de diminuer les risques toxicologiques qui peuvent être provoqués par le passage d'un produit dans un autre. Par la suite, elle s'est étendue à l'ensemble de l'industrie pharmaceutique.

En quelques années, la validation de nettoyage est ainsi devenue un sujet "dans l'air du temps" et toute l'industrie pharmaceutique soumise aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et soucieuse de s'implanter sur le marché américain (*La Federation Drug Administration (FDA)*) est la plus exigeante en la matière doit désormais considérer le sujet de façon sérieuse.

Le nettoyage des locaux et des équipements doit donc être impliqué dans la démarche qualité de l'entreprise au même titre que les autres phases de fabrication et, ainsi, être maîtrisé.

***Quelle est alors la meilleure façon d'approcher la validation du nettoyage et quels sont les points critiques à considérer afin d'aboutir à la réussite ?***

Le but de notre travail est de tenter de répondre à ces interrogations et d'essayer de proposer une stratégie globale, applicable dans les zones de production forme liquide chez le laboratoire El kendi lieu de mon stage.

Cette stratégie devra être basée sur les contraintes de la réglementation et la compréhension du procédé de nettoyage, afin d'appréhender dans les meilleures conditions possibles, la mise en place d'une validation.

Ce travail est organiser suivant trois partie, la première aborde le contexte de validation nettoyage, la deuxième partie concerne les principes et les différents types de nettoyages relatifs aux différents modes de contamination et les moyens mis en œuvre pour les éviter, et la troisième partie présente une approche à la mise en place d'une stratégies de validation de nettoyage dans la zone de production forme liquide, et l'illustrer par un exemple concret d'application en industrie pharmaceutique.

# **PREMIERE PARTIE :**

## **CONTEXTE**

# **I. VALIDATION ET QUALITE**

## **1. NOTION DE QUALITE**

«La qualité c'est l'ensemble de propriétés et caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites » (définition donnée par la norme ISO8402).

Le concept de qualité de vie a émergé partir des années 50, dans le sillage du mouvement des consommateurs aux USA, pays de la satisfaction du consommateur de biens de toutes sortes mais aussi de soins médicaux était un argument de poids. Ce concept s'est très vite imposé dans le champ médical et pharmaceutique, devenant parfois un argument publicitaire dans les circuits commerciaux du médicament [1].

## **2. LE SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE**

«L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés» (BPF BO N° 2011/8 bis) [2].

Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt à la satisfaction du consommateur ou du patient. Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Le patient est ainsi assuré de la qualité des médicaments.

## **3. MAITRISE DE LA QUALITE**

Au sens général, pour assurer la maîtrise de la Qualité, l'Assurance Qualité peut se résumer en une démarche qui tend vers le zéro défaut. Cette démarche prévient l'erreur ou le défaut, plutôt que d'avoir à le constater à posteriori, c'est la naissance du concept de

« Qualité totale » :

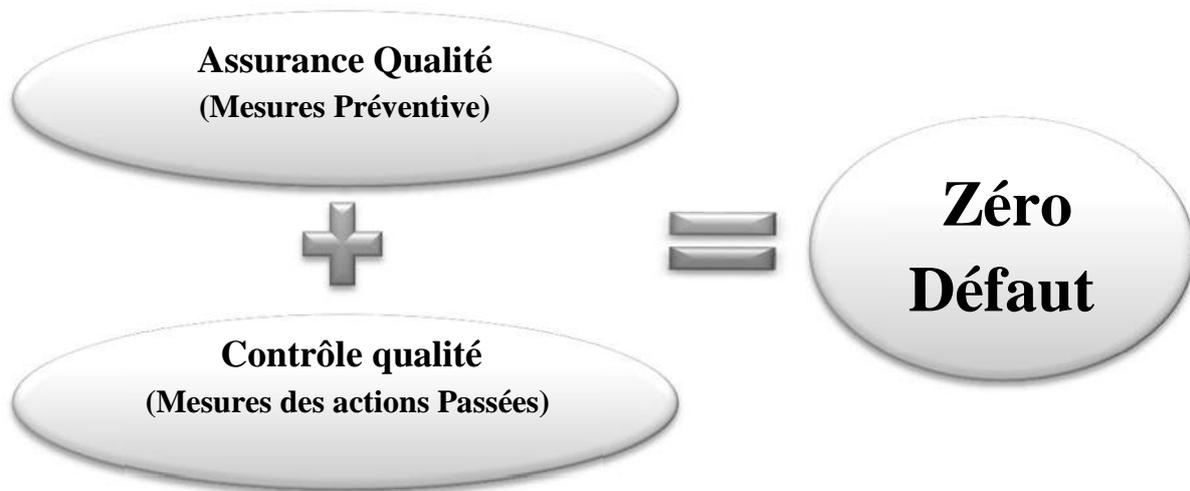


Figure 1 : Concept de qualité totale [3].

Pour atteindre ce niveau de qualité, le département d'assurance qualité est amené à réaliser plusieurs fonctions notamment:

- Gestion documentaire : Plan qualité, référentiels en vigueur, indicateur qualité, points qualité, revue annuelle produit (APR)
- Qualification matériel /Validation process/métrieologie
- Audits (interne/externe) et formation interne
- Gestion des réclamations, anomalies et dérogations, Corrective Action Préventive Action (CAPA), amélioration continue
- Gestion des change-control (Evaluation de l'impact du changement, ainsi que sa réalisation)
- Gestion environnementale et des déchets.

Pour la bonne coordination de ces taches et dans un souci de maîtrise de la qualité, l'organisation passe par l'observation de la règle dite des 5M qui vise à garantir la qualité

- **Milieu** (maîtrise de l'environnement selon sa criticité)
- **Main d'œuvre** (qualification, motivation, formation des opérateurs)
- **Méthodes** (importance de la documentation écrite)
- **Matériel** (importance de la maintenance et du **nettoyage** de tous les appareils)
- **Matières** (approvisionnement)

## **II. VALIDATION ET REGLEMENTATION**

### **1. HISTORIQUE**

C'est dans les années 1970 que le terme de validation a été proposé pour la première fois, par Ted BYERS et Bud LOFTUS, deux représentants de la *Food and Drug Administration* (FDA), afin d'améliorer la qualité des produits pharmaceutiques [4].

Le guide des GMP de 1978 ajoute à cela la notion de prévention : « le moyen le plus rationnel de maintenir un équipement propre est de prévenir des risques de contamination et d'altération des produits ». Par la suite, le FDA s'est intéressée aux problèmes de contamination dus à des nettoyages insuffisants ou à une maintenance défailante des équipements ou des installations.

La validation du nettoyage a également pris une place croissante avec la volonté de maîtriser les risques de contamination croisée lors de la manipulation de produits très actifs tels que les antibiotiques et les hormones. Dans les années 1970, un certain nombre de rappel de lots de produits potentiellement ou réellement contaminés a incité la FDA à approfondir le sujet. En 1988, un événement a fait prendre conscience à la FDA du risque très important d'accidents dus à des contaminations croisées. Un lot de cholestyramine a dû être rappelé. " était contaminé par les produits de dégradation d'un pesticide alors que le site de fabrication ne fabriquait aucun pesticide. En 1991, des faits similaires liés à un manque de validation de nettoyage ont opposé la FDA à des laboratoires pharmaceutiques [4].

En 1992, le FDA a bloqué l'importation de lots de produits présentant un risque de contamination par des produits stéroïdiens car ces médicaments (stéroïdiens et non stéroïdiens) étaient fabriqués sur des équipements communs. La FDA a estimé qu'il y avait un risque réel pour la santé publique.

En 1993, la FDA a rédigé un guide à l'usage de ses inspecteurs spécifiquement axé sur la validation du nettoyage et décrivant les grandes lignes d'une démarche de validation.

Partout à travers le monde, que ce soit en Europe, aux Etats Unis ou bien encore au Japon, les guides de Bonnes Pratiques de Fabrication ont émis des recommandations quant à la validation du nettoyage.

Aux prémices de la validation nettoyage, le terme validation n'était pas explicitement cité. Des allusions étaient simplement faites quant au maintien dans un « état propre » du matériel : allusions-illusions.

Très vite, cette vision du nettoyage a évolué suite à de nombreux rappels de lots après contamination.

Les plus probants sont, sans doute, les cas rencontrés par la FDA dans les années 70 où un certain nombre de rappels de lots de produits potentiellement ou réellement contaminés a incité la FDA à approfondir le sujet.

Mais celui qui restera le plus marquant, est sans doute le rappel d'un lot de *Cholestyramine Resin* USP (dont les indications thérapeutiques sont l'hypocholestérolémie et l'ictère cholestatique), contaminé par les produits de dégradation d'un pesticide, alors que le site ne le fabriquait pas au même moment. L'administration Bush aurait, à l'époque, conclu au terrorisme chimique [4].

Après enquête, il s'est avéré que le milieu réactionnel aboutissant à ce principe actif, a été contaminé par de faibles concentrations de produits intermédiaires et de produits de dégradation issus de la production du pesticide.

La réutilisation de solvants recyclés serait la cause de cette contamination croisée.

Malgré la nature différente des solvants utilisés pour la production de ces deux actifs, cholestyramine et pesticide, il n'en demeure pas moins qu'ils ont été stockés dans la même cuve, dont le nettoyage n'était pas adéquat.

La firme a donc été accusée de ne pas avoir de contrôles analytiques suffisants sur les solvants, ainsi que de ne pas avoir une procédure de nettoyage validée, démontrant la preuve de l'efficacité du nettoyage

## **2. GUIDES ET TEXTES REGLEMENTAIRES**

### **a) GUIDES NATIONAUX DES BPF**

Elles sont instaurées et appliquées depuis les années 70 (la première version a été élaborée en 1978 par la Commission Nationale de la Pharmacopée). La directive 91/356/CEE de juin 1991 établit les principes et les lignes directrices des BPF pour les médicaments à usage humain et fait référence au guide européen; elle est applicable depuis le 01/10/1992 [2].

La directive 91/356/CEE établissant les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments les médicaments à usage humain a été adoptée par la Commission en 1991. Cette directive a été abrogée par la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage

humain. Des lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont publiées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication qui est destiné à servir de référence lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

-Annexe 15 : section 6 - Validation du nettoyage [4].

Les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées.

### **b) LE GUIDE BPF BRITANNIQUE**

Dès son édition de 1983, le guide britannique traite du nettoyage et y consacre plusieurs parties [4] :

- dans le chapitre 4, consacré aux équipements et locaux, le paragraphe 4.18 pose la nécessité de maintenir la propreté des équipements, le paragraphe 4.20 impose des procédures de nettoyage.

- dans le chapitre 5, consacré à la production, les paragraphes 5.3 et 5.6 indiquent que pour démarrer une fabrication la zone de travail et les équipements doivent être propres, le paragraphe 5.17 indique que le matériel de prélèvement doit être propre, et le paragraphe 5.35 demande de vérifier la zone de travail et des équipements.

- dans le chapitre 8, consacré au contrôle, la propreté des locaux et matériels est exigée (8.10)

- on retrouve des recommandations concernant le nettoyage dans les chapitres 9 (pour le domaine stérile : nécessité de nettoyages fréquents) et 11 (liquides et crèmes : le matériel doit être propre et facile à nettoyer)

### **c) LE GUIDE EUROPEEN**

La dernière édition des BPF, transcription en droit interne du guide européen, traite des modalités de nettoyage en les intégrant au processus de fabrication. La notion de nettoyage se retrouve assez fréquemment dans le guide [4]. On peut citer :

- les principes du chapitre 3 demandant que les locaux et le matériel soient conçus de façon à permettre un nettoyage efficace, et le point 3.37 indiquant que le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination

- le point 4.1 citant, dans les généralités concernant les documents, les procédures de nettoyage
- les points 5.19 e) posant la nécessité de mettre en oeuvre des procédures de nettoyage et désinfection d'efficacité connue, et 5.20 demandant de contrôler périodiquement leur efficacité.
- l'annexe 15 : section 6

De par leur rédaction, ces deux derniers points traitent de façon implicite de la nécessité d'une validation de nettoyage.

- l'annexe 18 reprend les principaux points des ICH et traite de la validation nettoyage.

#### **d) GUIDE AMERICAIN**

En 1963, la première série de GMP (Good Manufacturing Practices), des règlements ont été publiés.

Le guide des GMP (Good Manufacturing Practices) de 1968 indiquait simplement qu' « on doit maintenir les équipements propres et rangés ». Par la suite, la version de 1978 ajoute à cela la notion de prévention : « Le moyen le plus rationnel de maintenir un équipement propre est de prévenir des risques de contamination et d'altération des produits ».

La prise de conscience de l'importance d'une maîtrise du nettoyage et de ses procédures a fait évoluer les textes réglementaires. Ainsi les problèmes de contamination dus à des nettoyages insuffisants ou à une maintenance défailante des équipements ou des installations ont été couverts.

### **III. PLACE DE LA VALIDATION NETTOYAGE**

La validation nettoyage, s'inscrit comme les autres validations, dans un cadre global de politique de validation.

L'entreprise doit définir une politique générale de validation et d'orientation, ayant pour objectif premier l'assurance de la qualité et une meilleure maîtrise et compréhension de ses procédés.

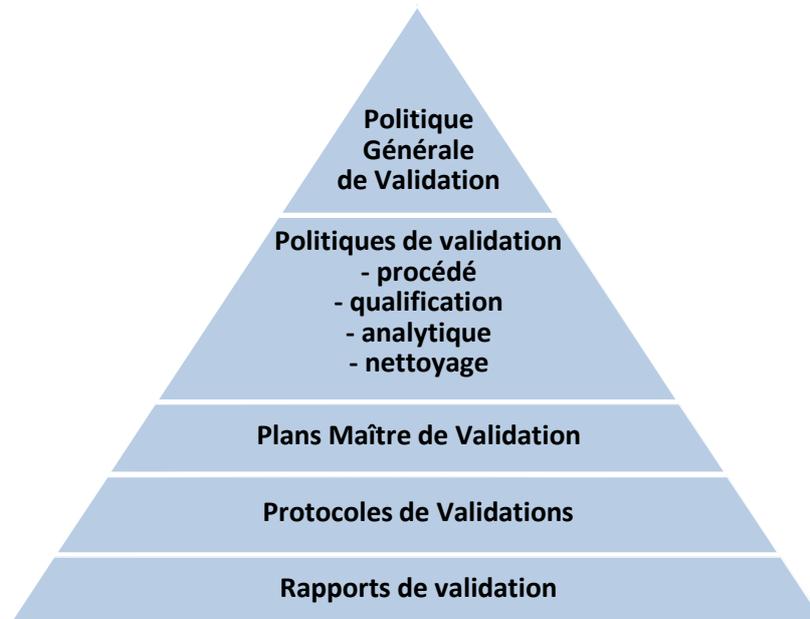


Figure 2 : Structure de la validation [3]

La validation nettoyage intervient donc après que la validation du matériel (qualification), des méthodes analytiques, et du procédé ait été effectuée. Il est à noter cependant que la validation du nettoyage peut être concomitante à la validation du procédé de fabrication, le nettoyage faisant partie intégrante du procédé. Cependant pour des raisons de gestion documentaire, notamment dans le cas de sites multi-produits, la validation du nettoyage peut faire l'objet de documents séparés (plan, protocole, rapport).

Nous allons maintenant rappeler les grands axes de la validation du matériel et des équipements, prérequis indispensables à la validation des procédés de nettoyage. En effet nous ne pouvons pas concevoir de validation nettoyage, sans de validation des équipements ou du matériel.

#### **IV. QUALIFICATION DU MATERIEL**

Lorsque l'équipement est choisi, il doit être installé, calibré et évalué afin de s'assurer qu'il est opérationnel dans des marges d'activité préétablies. Les études de qualification d'installation et de qualification des opérations permettent d'établir la preuve que tous les équipements utilisés dans le processus de fabrication sont construits, placés et installés afin de faciliter leur maintenance, leur ajustement, leur nettoyage et leur utilisation [5].

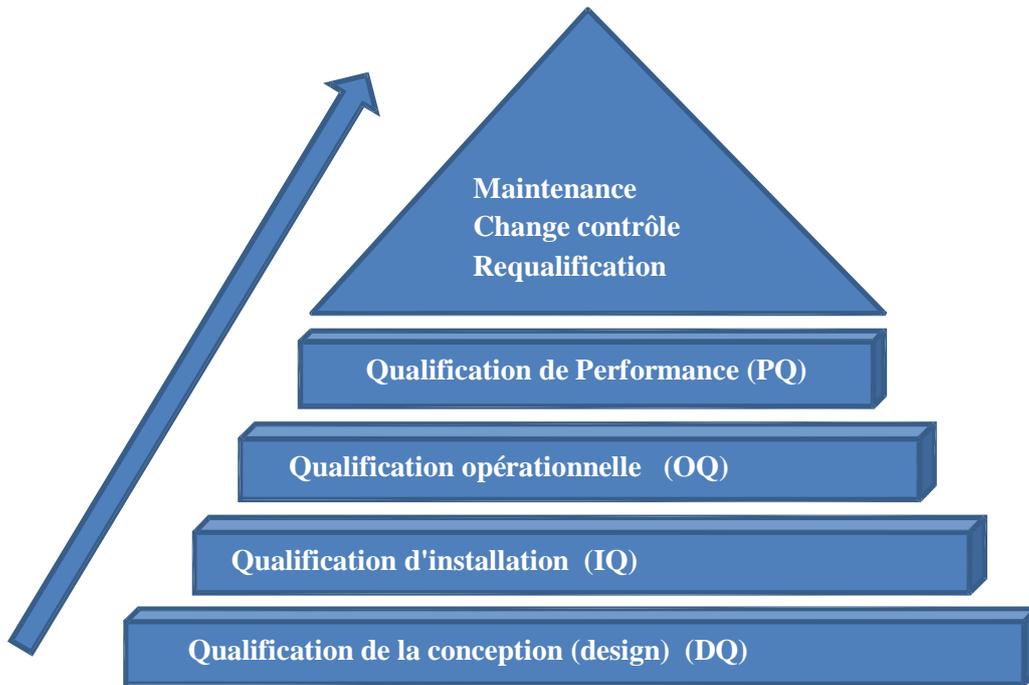


Figure3 : Étapes de qualification [6].

La qualification comprend les étapes suivantes :

### **1. QUALIFICATION DESIGN (DO)**

Il s'agit de vérifier que le système en cours de préparation chez le fournisseur correspond aux exigences préalablement définies dans le cahier des charges et que les éléments critiques sont bien maîtrisés. Il convient également de s'assurer que les éléments critiques sont bien spécifiés et intégrés dans le cahier des charges.

### **2. QUALIFICATION D'INSTALLATION (IQ)**

Il s'agit de vérifier avant, pendant et après l'installation que celle-ci correspond aux exigences du cahier des charges. On vérifie également que toute la documentation nécessaire est présente et qu'elle est en adéquation avec l'installation. Tout ceci correspond à une vérification statistique hors.

### **3. QUALIFICATION OPERATIONNELLE (OQ)**

Il s'agit d'une vérification dynamique hors production. On s'assure par le test des fonctions déterminées comme critiques, que l'installation est capable de réaliser ce pour quoi elle a été conçue. On vérifie que chaque fonction s'accomplit normalement de façon répétée.

#### **4. QUALIFICATION DE PERFORMANCE (PO)**

Elle permet de vérifier dans les conditions de production que le système est capable de fonctionner en garantissant la qualité du produit et ceci de façon reproductible.

La qualification est donc une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus, qui implique: la maîtrise du fonctionnement de l'équipement, l'identification de points critiques pouvant avoir une incidence sur le produit, la mise en place d'une maintenance préventive ciblée et efficace.

# **DEUXIEME PARTIE :**

## **LE NETTOYAGE**

# **I. CONTAMINATION**

## **1. CLASSIFICATION SUIVANT LA SOURCE**

Schématiquement, 2 grandes catégories de contamination peuvent être mises en évidence [7]

- Source liée à l'ambiance ou l'environnement.
  - Les locaux
  - L'air (en lien direct avec la conception des locaux)
  - Le personnel et ses actions (en lien direct avec les méthodes de travail)
- Source non liée à l'ambiance ou l'environnement
  - Le matériel est lui-même la source de contamination.
  - Cette source peut être intrinsèque, avec les lubrifiants nécessaires au bon fonctionnement du matériel et source intense de prolifération bactérienne ou bien l'usure et le frottement des pièces responsable du relargage de métaux lourds.
  - Cette source peut être extrinsèque, avec l'accumulation de produits résiduels sur des zones critiques provenant d'un lot fabriqué précédemment ou provenir du matériel de nettoyage.

## **2. CLASSIFICATION SUIVANT LA NATURE.**

Les contaminants sont classés en 3 catégories [8,9]:

### **a) CONTAMINATION PARTICULAIRE**

Il s'agit des particules inertes, toutes les substances qui n'entrent pas dans la composition du produit fabriqué (API ou excipient).

Ces contaminants ont plusieurs origines : des machines, des équipements annexes, de la maintenance, du personnel ou de l'atmosphère ambiante.

### **b) CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE.**

Ce type de contamination regroupe l'ensemble des organismes vivants (micro-organismes) La quasi-totalité des microorganismes présents dans l'environnement sont fixés sur des surfaces ou des particules. Cette contamination peut être quantifiée à la suite du dénombrement de germes totaux et/ou spécifiés.

### **c) CONTAMINATION CHIMIQUE**

Il peut s'agir des principes actifs, produits intermédiaires, excipients ou agents de nettoyage de concentration plus ou moins importante.

### **3. LES SOURCES DE CONTAMINATION**

On distingue 5 sources de contamination qu'on appelle généralement les 5M qui sont:

- **La main d'œuvre** (garder une bonne hygiène corporelle.)
- **Le matériel** (ils doivent être faciles à nettoyer et désinfectés)
- **Le milieu** (éviter les courants d'airs – être dans un milieu sain – éviter les insectes rongeurs etc.. et les nids à microbes tels que les joints des revêtements du sol).
- **La matière première** (respecter la nature des intrants pour les jus etc – les traitements à appliquer à ces intrants – les conditions de stockage et de transports)
- **Les manipulations** (respecter le mode opératoire pendant la transformation du produit)

## **II. LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION**

### **4. TRAITEMENT PREVENTIF**

Il s'agit d'établir des barrières anticontamination autour de l'activité à protéger. La zone la plus à risques est l'environnement immédiat de fabrication du produit. La contamination particulaire étant essentiellement véhiculée par l'air ambiant, il faudra veiller à une circulation et un traitement de l'air suffisant. Les cascades de pressions permettent d'éviter l'entrée des contaminants.

La zone propre devra être fermée pendant toutes les opérations de production, conditionnement, etc.

Il faudra en outre mettre en place, par exemple, un sas personnel permettant à l'opérateur de revêtir une tenue spécifique de manière à limiter la contamination microbienne et particulaire. D'une manière générale, l'organisation et l'implantation des locaux doit permettre le respect et la gestion des flux matières et personnel.

#### **a) ORGANISER LES FLUX DE MATIERES ET PERSONNELS**

Le flux des matières doit suivre le principe de la **marche en avant**. Il concerne les articles de conditionnement et les matières premières. Il consiste à séparer les flux entrant et sortant du lieu de stockage vers les ateliers de production. Le flux personnel, qui va des vestiaires au poste de travail, ne doit pas comporter de portion commune avec le flux des matières.

Les flux devront être organisés selon le schéma suivant :

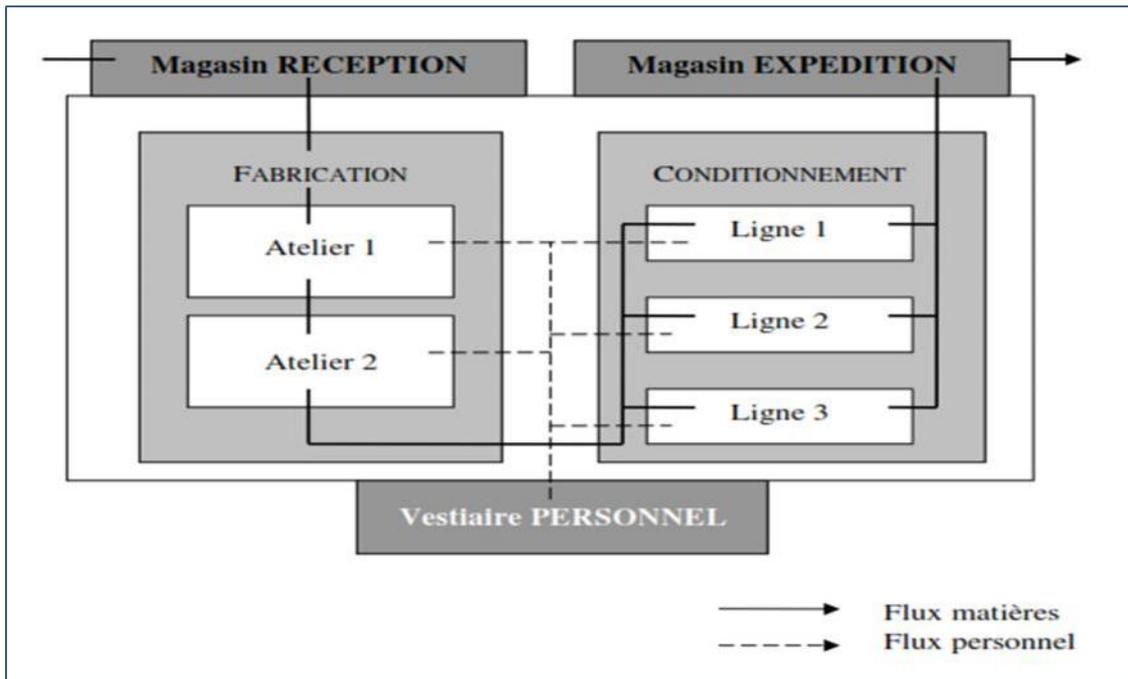


Figure 4 : Organisation des unités de production

#### **b) LE TRAITEMENT DE L'AIR**

L'une des principales techniques pour protéger une activité est la mise en place d'une zone à atmosphère contrôlée, décrite dans les BPF comme une « Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est définie et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminants ». Ce type d'installation est obligatoire notamment dans le cas de la fabrication des médicaments stériles.

Il s'agit d'un environnement d'un niveau de propreté connue et maîtrisé en termes de types et nombres de contaminants.

Elle est constituée :

- d'une enceinte ou enveloppe spécifique pour délimiter l'espace,
- d'un système de traitement de l'air pour la filtration, le maintien d'une surpression ou d'une dépression, la maîtrise de la température et de l'hygrométrie,
- de procédures d'entrée et de sortie pour les personnes, les matériels et les matières.

Pour les salles propres, les recommandations des BPF mentionnent l'existence de 4 classes d'empoussièrement, de A à D. Il est précisé que les classes d'empoussièrement doivent être atteintes suivant 2 états d'occupation : au repos et en activité, pour 2 tailles de particules (0,5

et 5,0 µm). Le standard ISO 14644-1, « Classification de la propreté de l'air », est aussi utilisé pour la classification des salles propres. Il définit 9 classes d'empoussièremement.

Les tableaux suivant détaillent et relient les caractéristiques de chaque zone (A à D selon les BPF):

Tableau 1 : Caractéristiques des zones (A à D selon les BPF) [2]

CLASSE BPF		A	B	C	D
<b>Concentrations particulières au repos</b>	Nombre maximal de particules (d < 0.5 µm) par m <sup>3</sup>	3 500	3 500	350 000	3 500 000
	Nombre maximal de particules (d = 5 µm) par m <sup>3</sup>	0	0	2 000	2 000
<b>Concentration Particulaires en activité</b>	Nombre maximal de particules (d < 0.5 µm) par m <sup>3</sup>	3 500	350 000	3 500 000	Non défini (c)
	Nombre maximal de particules (d = 5 µm) par m <sup>3</sup>	0	2 000	2 000	Non défini (c)
<b>Contamination microbiologique (Limites recommandées) en activité</b>	Air: ufc/m <sup>3</sup>	< 1	10	100	200
	Boîtes de Pétri D90mm : ufc/4heures	< 1	5	50	100
	Gélose de contact D 55mm : ufc/plaque	< 1	5	25	50
	Empreintes de gant (5doigts) : ufc/gant	< 1	5		

## **2. TRAITEMENT CURATIF**

Le nettoyage est l'élément principal du traitement curatif afin de limiter de façon significative les risques de contamination. Le nettoyage est une étape clé et obligatoire de tout procédé de fabrication. Il est garant de la qualité des produits fabriqués.

## **III. PRINCIPE DE NETTOYAGE**

### **1. MECANISME**

La détergence est en réalité le principe physique par lequel le matériel est nettoyé. Ce terme désigne au sens large le nettoyage. La détergence met en œuvre un processus physicochimique selon lequel les salissures ou souillures sont détachées de leur substrat ou support et mises en solution ou dispersion [10].

Ainsi un détergent est un composé chimique, qui, associé à des facteurs physiques (temps, température, action mécanique) permet de débarrasser une surface de sa souillure

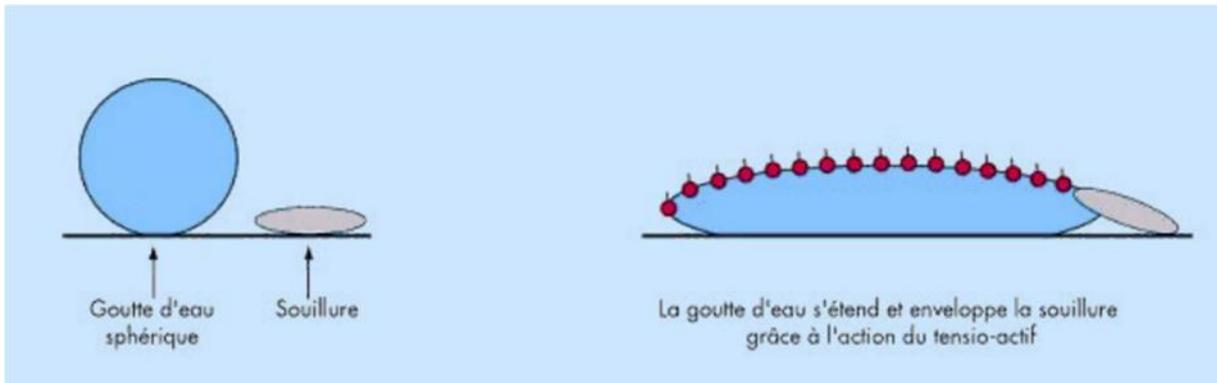


Figure 5 : La tension superficielle de l'eau [10]

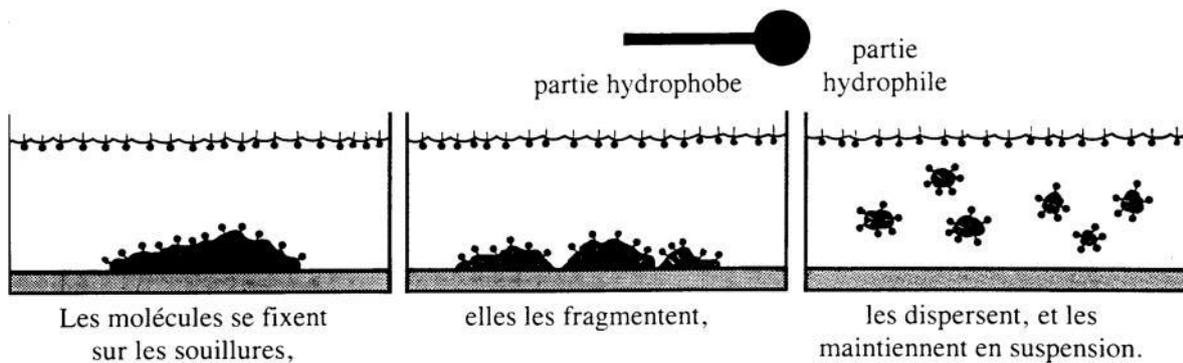


Figure 6 : Mécanisme d'élimination des souillures

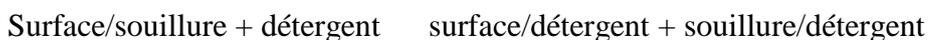
**a) LE MOUILLAGE**

Le détergent entre en contact avec la souillure et établit avec elle une force d'adhésion plus grande que celle existant entre le support et la souillure. Ce n'est qu'en abaissant les tensions interfaciales que l'étalement puis la pénétration deviennent possibles.

**b) LE DEPLACEMENT DE LA SOUILLURE**

L'attraction de la surface pour la souillure diminue par adsorption du détergent qui le repousse, la souillure peut alors se détacher [10].

On arrive au résultat suivant :



### c) LE MAINTIEN DE LA SOUILLURE A L'ECART DE LA SURFACE A NETTOYER

Les souillures déplacées de la surface à nettoyer se retrouvent au sein de la solution détergente. Son rôle est alors d'éviter la redéposition de façon adhérente sur les surfaces propres. Plusieurs mécanismes peuvent intervenir :

- **La saponification** : transformation des triglycérides et des acides gras hydrophobes en savons alcalins qui se solubilisent aisément dans l'eau et s'éliminent facilement au rinçage.
- **L'émulsion de la souillure liquide détachée** : elle est ainsi mise en suspension à l'état de particules. Plus les particules sont petites, plus l'émulsion sera stable.
- Les souillures solides sont dispersées selon des processus de même type mais on parle plutôt de peptisation ou de défloculation.
- **Le relargage de la souillure** : parfois, les souillures ont tendance à flocculer pour finalement précipiter ou relarguer. Les souillures précipitées sont peu gênantes, il n'en est pas de même des corps gras qui remontent en surface et peuvent se redéposer sur les surfaces nettoyées. La meilleure solution consiste alors à passer par une décantation, l'aspiration de la solution servant au nettoyage se faisant à mi-hauteur de la solution.

## 2. PARAMETRES INFLUENCANT LE NETTOYAGE

### a) NATURE ET TYPE DE SOUILLURE

Ce paramètre est sans doute un des plus importants dans l'élaboration d'une procédure de nettoyage.

La nature de la souillure va conditionner le choix et le type de détergent à utiliser.

Une classification simple permet dans un premier temps de guider et d'orienter le choix d'un détergent.

Nous pouvons donc distinguer trois grands types de souillures :

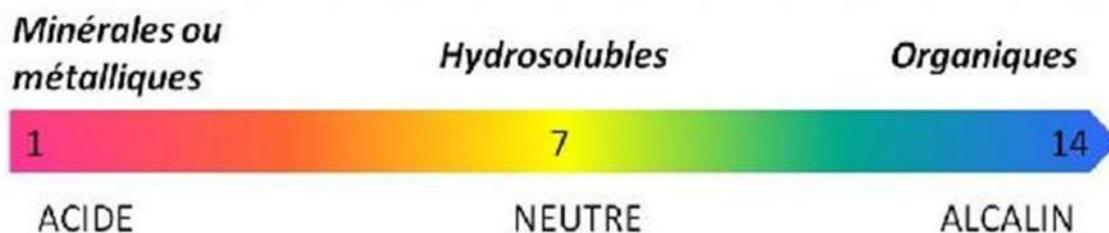


Figure 7 : Type de souillures [10]

- L'âge des souillures influe nettement sur la nettoyabilité des surfaces.
- La teneur en eau des souillures a un impact sur la vitesse de nettoyage. Une souillure des séchée s'éliminera plus difficilement qu'une souillure hydratée ou humide. Ce facteur important à prendre en compte lors de la définition des procédures de nettoyage.

### b) NATURE DE LA SURFACE

Le second paramètre critique ayant un impact sur les procédés de nettoyage est la nature de la surface à nettoyer. La composition du support et son état

L'état de la surface peut être relié directement à la rugosité de la surface. Une surface abîmée ou usée voit sa rugosité, en général, augmentée. La rugosité est donc un paramètre primordial ayant une influence sur la vitesse de nettoyage et par conséquent son efficacité.

Les souillures peuvent épouser les contours des rugosités, augmentant d'autant plus la surface de contact pour de nouvelles souillures et engendrant ainsi une forte adhésion [10].

Efficacité du nettoyage (base 100)	Type de surface
100	<b>Verre</b>
50	<b>Inox</b>
70	<b>Aluminium</b>
30	<b>Caoutchouc</b>
20	<b>Matière plastique</b>

Figure 8 : Capacité de nettoyage de différentes surfaces selon Kluger 1981 [10]

L'augmentation du degré de rugosité d'une surface va s'accompagner d'une diminution de l'efficacité d'une procédure de nettoyage.

### c) PARAMETRE DE LA METHODE DE NETTOYAGE

Les paramètres de la méthode ou procédure de nettoyage sont également des facteurs importants influant sur la vitesse de nettoyage donc sur sa durée.

Quatre paramètres sont à considérer lors de la mise en œuvre d'une procédure de nettoyage :

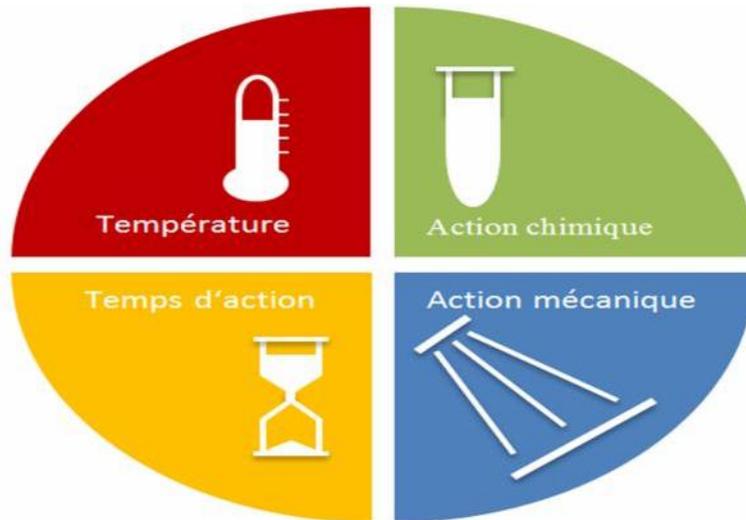


Figure 9 : Cercle de Sinner [10]

- **Le temps d'action ou de contact** nécessaire pour que le détergent réagisse avec les salissures afin de pouvoir les déloger pendant le nettoyage. Les réactions chimiques lors du nettoyage ne sont jamais instantanées. Rappelons que la quantité de souillure résiduelle lors du nettoyage est fonction du temps.
- **La température** joue un rôle important sur l'efficacité des produits. Comme toute réaction chimique, une augmentation de la température a pour conséquence une augmentation de la vitesse de réaction. Il faut respecter la température recommandée par le fabricant pour optimiser l'efficacité du produit.
- **L'action mécanique** comme l'action de frotter ou d'utiliser du matériel
- **La combinaison de ces quatre facteurs peut être variable.**

Cependant toute diminution d'un ou plusieurs facteurs doit être compensée par une augmentation des autres afin d'obtenir une efficacité similaire.

#### **IV. DETERGENTS ET NETTOYAGE**

##### **1. COMPOSITION DES DETERGENTS**

Les détergents sont constitués essentiellement de deux catégories de produits, des constituants organiques et des sels minéraux.

- Les constituants organiques (tensioactif, dispersant, séquestrant, chélatant)
- Les constituants minéraux (alcalins ou acides)

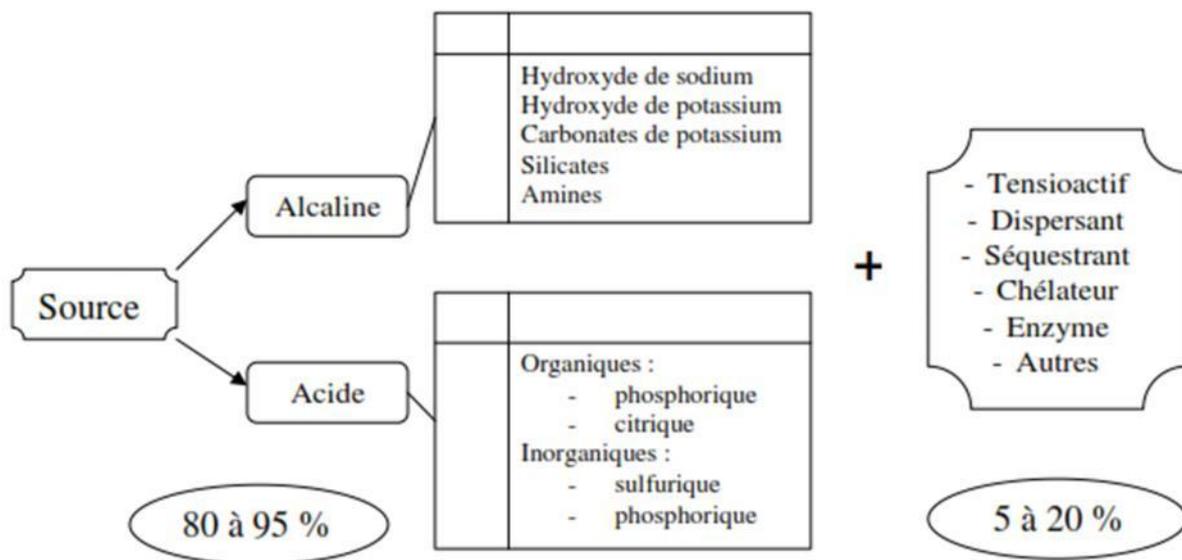


Figure 10 : Composition d'un détergent

#### • LES TENSIOACTIFS

Un tensio-actif est un composé qui modifie la tension superficielle entre deux surfaces. Les composés tensio-actifs sont des molécules amphiphiles, c'est-à-dire qu'elles présentent deux parties de polarité différente, l'une lipophile (qui retient les matières grasses) et apolaire, l'autre hydrophile (miscible dans l'eau) et polaire [11].

On distingue les tensioactifs ioniques (anioniques, cationiques, zwitterioniques ou amphotères) et les non ioniques.

- **Les tensioactifs anioniques** comportent un groupement ionique chargé négativement en solution aqueuse : carboxylate, sulfate, sulfonate ou phosphate. Ce sont les agents tensioactifs les plus utilisés industriellement [12].
- **Les tensioactifs cationiques** comportent un groupement ionique chargé positivement en solution aqueuse ; ce sont généralement des sels d'ammonium quaternaire [12].
- **Les tensioactifs zwitterioniques** comportent deux groupements ioniques, l'un cationique et l'autre anionique, qui se neutralisent au pH isoélectrique. Ils sont par conséquent parfois classifiés comme non ioniques. Les composés tensioactifs zwitterioniques les plus répandus sont les bétaines et les sulfobétaines [12].

## **2. CLASSIFICATION DES DETERGENTS**

Il existe trois catégories des détergents

### **a) LE DETERGENT ACIDE:**

Il permet d'éliminer des souillures plus ou moins minérales, les acides autorisés sont l'acide chlorhydrique (utilisation uniquement à froid, très peu utilisé car sa manipulation est très dangereuse, de plus il y a un risque de corrosion par piqûres sur acier inoxydable), l'acide nitrique (surtout utilisé sur des installations en inox, néanmoins il détruit les tensio-actifs à forte concentration), l'acide sulfurique (très peu utilisé sauf en brasserie) et l'acide phosphorique (très utilisé car pouvant contenir de nombreux tensio-actifs) [10].

### **b) LE DETERGENT ALCALIN :**

C'est de loin le plus utilisé. Il convient à la plupart des souillures ainsi que des supports. Ces produits permettent aussi de combiner nettoyage et désinfection (par exemple : les alcalins chlorés). De part leur composition, ils agissent sur les souillures par une augmentation de la solubilité (solubilisation des souillures acides par la formation de sels, meilleure solubilité des protéines à pH alcalins), une bonne hydratation (modification des caractéristiques physiques du dépôt) les rendant aptes à l'élimination, une hydrolyse des souillures organiques (protéines, etc...), une émulsification des matières grasses, une dispersion des souillures solides, une prévention de l'entartrage, un abaissement des tensions interfaciales par les tensio-actifs, facilitant la mouillance de la solution détergente, la pénétration et le décollement de la souillure[10].

### **c) LE DETERGENT NEUTRE :**

Il est essentiellement composé de tensio-actifs et de séquestrant. On le destine à des applications particulières : l'utilisation manuelle, l'émulsion de souillures grasses, le matériel à nettoyer présentant des risques de corrosion par des produits fortement acides ou alcalins. Etant donné le faible pouvoir oxydant ou d'hydrolyse, leur efficacité sera renforcée par une action mécanique [10].



Figure 11 : Classification des détergents

### 3. CHOIX D'UN DETERGENT

Le choix d'un produit de nettoyage doit se faire en prenant en compte les critères suivants :

- La nature de la souillure
- La qualité de l'eau utilisée
- La nature du nettoyage à réaliser.
- Mode et mode d'application
- Facilement disponible et économiquement abordable.
- Compatibilité avec la surface de l'équipement.
- Capacité à solubiliser le résidu dans un délai raisonnable de contact.
- Efficace pour l'élimination des salissures à partir des pièces d'équipement.
- Non toxique et la considération de la sécurité des travailleurs.
- Facile à manipuler et à enlever.

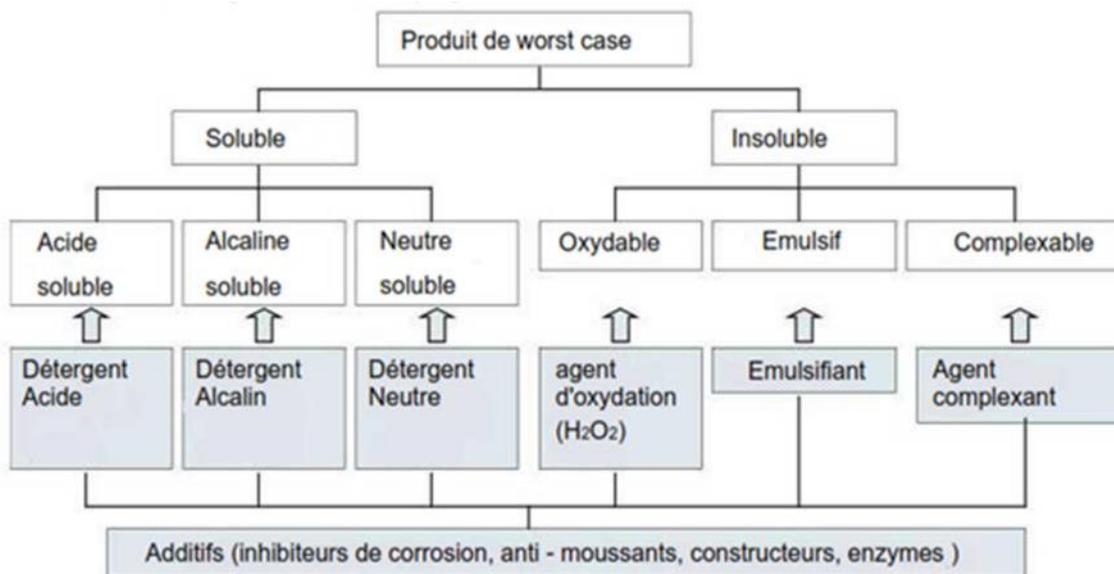


Figure 12 : Choix d'un détergent [13]

### V. METHODES DE NETTOYAGE

On recense 3 types de méthodes de nettoyage [14]:

- méthodes manuelles,
- méthodes semi-automatiques,
- méthodes automatiques.

## **1. NETTOYAGE MANUEL**

Ces méthodes de nettoyage sont par définition dépendantes de l'opérateur qui effectue manuellement l'ensemble des opérations de nettoyage. De telles méthodes accompagnées de procédures bien pensées et bien écrites, appliquées par un personnel qualifié et formé, conduisent souvent à de meilleurs résultats que ceux obtenus par l'utilisation de méthodes automatisées.

Bien qu'un inconvénient demeure, à savoir le risque de non reproductibilité, ce dernier peut être limité par une formation et un soutien documentaire adéquat.

Enfin, il est extrêmement important que chacun comprenne ce qu'il fait, et, pourquoi il le fait.

## **2. NETTOYAGE SEMI-AUTOMATIQUE**

Ce mode de nettoyage bénéficie des avantages offerts par les gros systèmes entièrement automatisés mais nécessite une intervention plus importante des opérateurs pour fonctionner correctement.

L'automatisation permet ici d'atteindre un niveau de propreté reproductible.

Les équipements « portables » de nettoyage en place sont un exemple de système de nettoyage semi-automatique.

## **3. NETTOYAGE AUTOMATIQUE**

Ces méthodes offrent l'immense avantage d'être reproductibles, cependant, le faible niveau de participation des opérateurs réduit leur capacité à inspecter les équipements aux différentes étapes de nettoyage, et donc à répéter ces étapes si cela s'avère nécessaire.

**TROISIEME PARTIE :**  
**VALIDATION DU**  
**NETTOYAGE**

La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue. On réalise des études de validation pour les essais analytiques, le matériel, les systèmes de ventilation, d'adduction d'eau et de vapeur dans les établissements et pour des méthodes, comme les procédés de fabrication, le nettoyage, la stérilisation, le remplissage stérile ou la lyophilisation. Il faudra faire des validations distinctes pour le lyophilisateur, en tant qu'élément du matériel, et le processus de lyophilisation, de même pour le nettoyage de la verrerie et le nettoyage du bâtiment ou pour le processus de stérilisation et le test de stérilité. Il faut montrer que chaque étape du processus de fabrication d'un produit médicamenteux se déroule comme prévu. Les études de validation vérifient les systèmes dans les conditions extrêmes auxquelles on peut s'attendre au cours du processus de façon à prouver que la situation reste toujours sous contrôle. Une fois que le système ou le procédé ont été validés, leur maîtrise est censée être acquise définitivement, dans la mesure où aucune modification n'intervient. En cas de modifications, de problèmes, de remplacement du matériel ou de déplacement de celui-ci, il faut entreprendre une revalidation. Le matériel et les processus critiques font l'objet d'une revalidation systématique à intervalles réguliers pour établir que le procédé reste bien maîtrisé [15].

# I. POLITIQUE DE VALIDATION NETTOYAGE

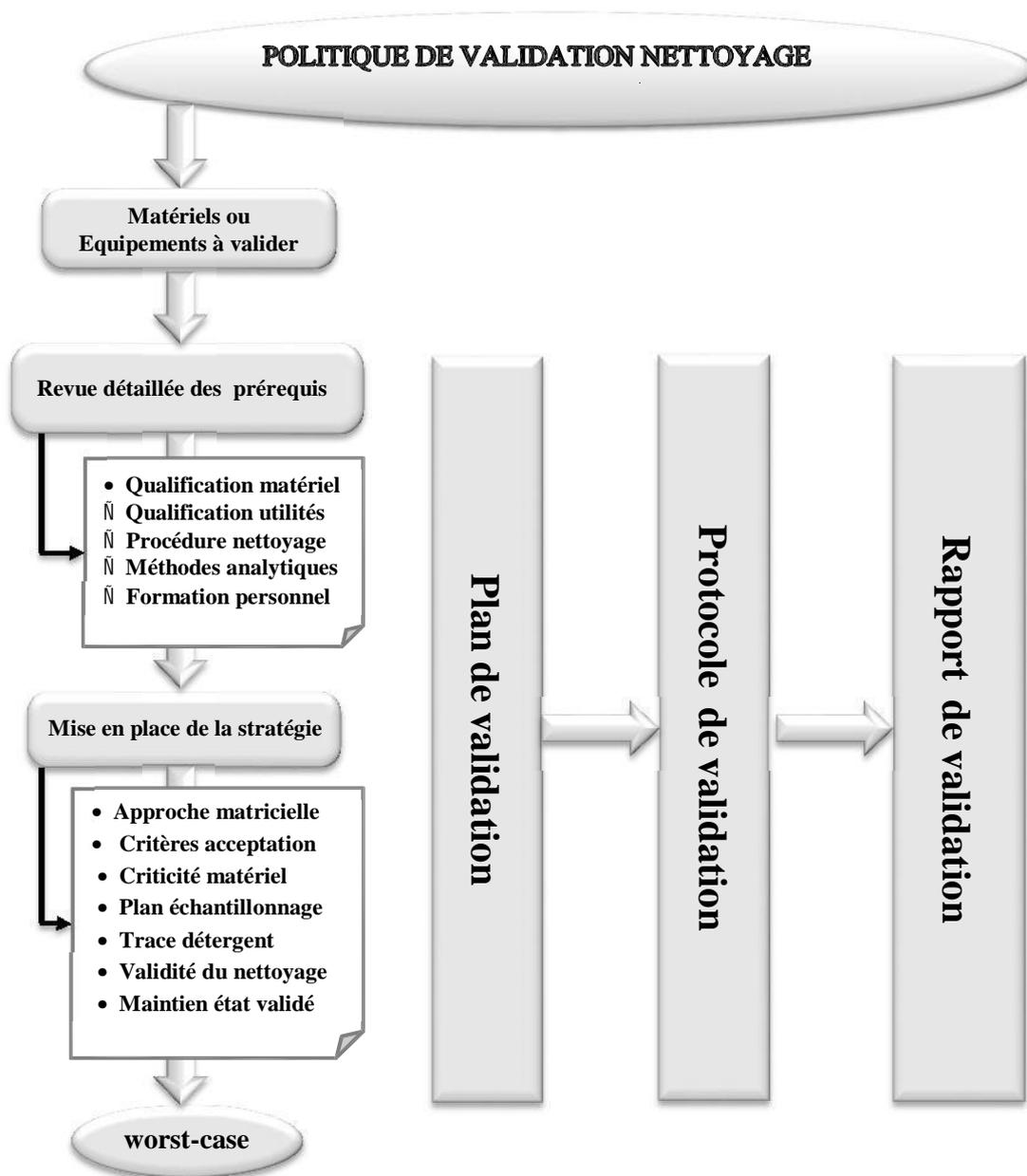


Figure13: Approche systématique de la validation nettoyage

## **1. DIFFERENTS TYPES DE VALIDATION**

Il existe trois types de validation:

### **a) LA VALIDATION PROSPECTIVE:**

Établir des preuves documentées avant de traiter la mise en œuvre d'un système qui fait ce qu'il a proposé de faire basé sur des protocoles planifiées. Cette méthode de validation est normalement effectuée chaque fois que le processus pour une nouvelle formule (ou dans un nouvel établissement) doit être validée avant que la production pharmaceutique routine commence. En fait, la validation d'un processus par cette approche conduit souvent à transférer du processus de fabrication de la fonction de développement à la production.

### **b) LA VALIDATION RETROSPECTIVE**

La validation rétrospective est utilisée pour les installations, les processus et contrôles de processus en cours d'utilisation de fonctionnement qui n'ont pas subi un processus de validation formellement documentée. La validation de ces installations, les processus et contrôles de processus est possible en utilisant des données historiques pour fournir la preuve documentaire nécessaire que le processus est en train de faire ce qu'il est censé faire.

Par conséquent, ce type de validation n'est acceptable que pour des procédés bien établis et seront inapproprié où il ya eu des changements récents dans la composition du produit, les processus d'exploitation, ou de l'équipement.

Cette approche est rarement utilisée aujourd'hui car il est très peu probable qu'un produit existant n'a pas été soumis au processus de validation prospective. Il n'est utilisé que pour la vérification d'un procédé validé.

### **c) LA VALIDATION CONCURRENTIELLE (SIMULTANEE):**

Validation simultanée est utilisée pour établir des preuves documentées qu'une installation et les processus font ce qu'ils sont censés faire, basé sur les informations générées au cours de l'imputation réelle du processus. Cette approche implique le suivi des étapes critiques de la transformation et de tests de produits finis de la production actuelle, pour montrer que le processus de fabrication est dans un état de contrôle.

## **2. CHOIX DE LA POLITIQUE**

Il existe deux grands types de sites pharmaceutiques ou chimiques : les sites **mono-produits** et les sites **multi-produits**.

Parmi les sites multi-produits, nous pouvons séparer ceux dont le matériel est dédié, assimilables à plusieurs sites mono-produits, et les sites multi-produits dont le matériel est non dédié.

En résumé, nous pouvons donc regrouper les industries en **deux catégories** :

- Sites mono-produit **dédiés**
- Sites multi-produits **non dédiés**

Dans le cadre de la mise en place d'une stratégie de validation nettoyage, nous n'étudierons que la catégorie de sites multi-produits non dédiés, l'autre catégorie étant un cas particulier de la première.

La firme doit donc faire le choix, au sein de son site de production, en termes de stratégie et politique de validation.

La politique d'entreprise peut être :

- D'axer la validation du nettoyage vers des situations ou des étapes de processus dans lesquelles la contamination pose le risque le plus grand envers la qualité du principe actif ou produit final médicamenteux. C'est le cas notamment des étapes finales (n) de fabrication. La stratégie consiste dans une seconde phase à valider successivement les étapes n-1, n-2...
- De valider l'ensemble des matériels et équipements, un par un.
- De valider les équipements, en simplifiant la réalisation de la validation, par une méthode de groupage grâce à une analyse matricielle.

Le groupage apparaît, en validation nettoyage, comme un outil puissant. Il permet d'éviter de multiplier le nombre d'opérations de validation pour différents produits ou sur différents matériels, à condition que certains critères soient remplis. Cette méthode sera développée ultérieurement, mais d'ores et déjà nous pouvons citer les deux grands types de groupage coexistant:

- Groupage matériel
- Groupage produit (utilisation du concept « Worst Case » ou « Pire des Cas »)

## II. PREREQUIS

Avant d'envisager toute validation, certaines démarches doivent avoir été effectuées, il s'agit de :

- la rédaction de la procédure de nettoyage
- la qualification du matériel et des agents de nettoyage
- la qualification des locaux et des équipements à nettoyer
- la qualification du personnel chargé du nettoyage
- la validation des méthodes analytiques
- la validation des méthodes des méthodes de prélèvements

### 1. LES PROCEDURES DE NETTOYAGE

Dans la plupart des cas, les sites de production pharmaceutique utilisent les mêmes équipements pour fabriquer plusieurs produits différents. Pour éviter une contamination du produit dit « suivant », des procédures de nettoyages sont indispensables [16,17].

Les BPF exigent que les procédures de nettoyage comportent « les opérations à effectuer, les précautions à prendre, ou les mesures à prendre, dans un domaine directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments ».

En d'autres termes, la procédure de nettoyage est rédigée et approuvée par l'assurance qualité, elle doit être suffisamment détaillée pour garantir l'efficacité et la reproductibilité du nettoyage.

Pour mettre en place une validation de nettoyage, des modes opératoires ou des instructions écrites de nettoyage doivent être rédigés au préalable. Ceux-ci ont pour fonction de donner les informations détaillées et séquentielles nécessaires à la réalisation du nettoyage.

Les points clés sont les suivants [9,19]:

- **objet** : nettoyage des locaux, des équipements,
- **niveau de propreté à atteindre** : propreté visuelle, propreté chimique, microbiologique, particulière,
- description des **surfaces** générales ou des locaux à nettoyer,
- citer les **agents de nettoyage** employés et les conditions d'emploi,
- citer le **personnel** et sa qualification, les responsabilités de chacun,

- citer les **précautions** particulières (sécurité, consignes d'exploitation),
- décrire le **mode opératoire** proprement dit, préciser le type de nettoyage,
- décrire les conditions dans lesquelles sont maintenus locaux, matériels et équipements,
- préciser les **contrôles, vérifications, enregistrements**,
- indiquer la conduite à tenir lors de l'observation **d'anomalies** et actions correctives à mettre en place.

Les **fiches de suivi** garantissent la traçabilité du nettoyage: elles sont complétées par l'opérateur ou informatiquement dans le cas de nettoyages automatiques. Elles comprennent :

- Type et désignation du matériel.
- Date (heure), visas de l'opérateur.
- Numéro de lot du produit fabriqué avant nettoyage.
- Enregistrement des paramètres et des différentes étapes tels que définis dans la
- procédure de nettoyage (durée, température)
- Etat du matériel après nettoyage (ex : « visuellement propre »).

Ce document est apposé sur le matériel ou les surfaces concernées et devra être conservé dans le dossier de lot du produit.

## **2. LA QUALIFICATION DES MATERIELS ET DES AGENTS DE NETTOYAGE**

Qualifier les consommables et le matériel est le préalable à toute validation. On ne peut les qualifier correctement que s'ils sont choisis en réponse à des cahiers des charges précis et adaptés (spécifications). Il s'agit en particulier de démontrer que le matériel est adapté à la méthode de nettoyage considérée, qu'il peut être utilisé dans la zone à laquelle il est destiné sans la perturber, sans altérer les surfaces à nettoyer ni lui-même être altéré, et qu'il donne les résultats escomptés.

Il doit correspondre, selon les cas, aux critères suivant:

- Efficacité pour la méthode et atteinte des performances souhaitées dans le cas étudié,
- Ergonomie (dimensions, poids, forme) et facilité de stockage,
- Facilité à être nettoyé, désinfecté, stérilisé, séché, pour le matériel non à usage unique,

- Résistance aux produits chimiques présents dans la zone,
- Résistance à l'abrasion des surfaces à nettoyer,
- Résistance aux conditions particulières de température,
- Absence de relargage de contaminants particulaires, chimiques, microbiologiques ou électrostatiques,
- Correspondance aux exigences réglementaires de sécurité et d'environnement.

### **3. QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS A NETTOYER**

La qualification des équipements est décrite dans l'annexe 15 des BPF européennes

« Qualification and Validation ». Elle concerne tous les équipements qui sont concernés par la procédure de nettoyage que l'on cherche à valider. Elle est décrite comme la « preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis ».

Dans le cas de Nettoyage En Place (NEP), il est important de vérifier le bon fonctionnement du système, notamment en ce qui concerne l'interface utilisateur, le bon déroulement de la séquence des opérations, les alarmes, le monitoring et l'enregistrement des paramètres caractéristiques du cycle.

En résumé, le but de la validation est de « prouver que quelque chose fait ce qu'il est supposé faire ». Il s'agit du meilleur moyen de :

- Réduire le nombre des tests de routine
- Assurer la qualité du produit
- Diminuer le nombre de rejets
- Diminuer les temps de démarrage
- Temps de gestion des dysfonctionnements plus courts

### **4. LA VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES**

Tous les méthodes d'analyse utilisées doivent faire l'objet d'une validation et doivent être validées avant le début de la validation du nettoyage.

La validation de ces méthodes a pour but de fiabiliser les résultats d'analyse. Il faut garder en mémoire qu'un nettoyage parfait n'existe pas, et qu'en conséquence, il faudra doser un ou plusieurs composants afin de prouver l'efficacité du nettoyage.

L'objectif de la validation d'une procédure analytique est de démontrer qu'elle est appropriée à l'usage auquel elle est destinée. Il est important de bien définir l'objectif de la procédure analytique considérée, car de cet objectif dépendent les paramètres de validation qu'il conviendra d'évaluer.

Les paramètres de validation des méthodes analytiques sont les suivants :

- Exactitude
- Fidélité : répétabilité et fidélité intermédiaire
- Spécificité
- Limite de détection
- Limite de quantification
- Linéarité
- Intervalle de mesure

## **5. LA VALIDATION DES METHODES DES METHODES DE PRELEVEMENTS**

Il existe une réelle difficulté à mettre en œuvre ces techniques sur le terrain : cette partie de la validation de nettoyage est trop souvent sous-estimée et est donc parfois cause d'échecs, de retards ou de conclusions fragiles au regard de la conformité aux BPF ou tout simplement de la validation.

Pour ce pré requis, il est important de s'assurer de la disponibilité de tous les intervenants : le laboratoire d'analyse (matériel et personnel), la production, l'assurance qualité, la maintenance, etc. Il convient de bien évaluer le temps nécessaire pour la mise au point et la validation des méthodes de prélèvement et d'analyse.

La validation de la méthode de prélèvement doit être effectuée en parallèle à la validation analytique de la méthode sélectionnée. Les résultats de ces validations doivent être exploités conjointement et non séquentiellement afin d'adapter au mieux les conditions de prélèvement et d'analyse.

### **III. OBJECTIF**

Le but de la validation du procédé de nettoyage est de confirmer et documenter par l'établissement de la preuve documentée que le dit procédé, va de façon constante et reproductible, produire des résultats rencontrant les spécifications prédéterminées quant à l'élimination efficace des résidus du produit inhérent au principe actif et ou à l'agent de nettoyage utilisé à cet esient.

### **IV. RESPONSABILITES**

#### **1. LA DIRECTION ASSURANCE QUALITE :**

Assurer la mise en place et le suivi du programme de validation de nettoyage des équipements de production du site.

#### **2. LE LABORATOIRE CONTROLE QUALITE:**

Assurer la validation analytique des méthodes d'analyse utilisées lors du programme de validation de nettoyage,

La réalisation de toutes les analyses faisant partie du programme de validation de nettoyage ainsi que de leur interprétation.

#### **3. LA PRODUCTION:**

Coordonner toutes les opérations de validation de nettoyage effectuées sur les équipements de production

### **V. DOMAINES D'APPLICATION**

S'applique aux procédures de nettoyage effectuées sur les équipements de la forme liquide en contact avec les principes actifs.

Les paramètres de validation du nettoyage sont :

- Vérification visuelle de l'absence de traces de produit sur les équipements et dans les locaux (sols, murs, plafonds et vitres)
- Recherche des traces de principe actif worst-case
- Recherche des traces de l'agent de nettoyage

## **VI. METHODES DE NETTOYAGE**

La méthode de Nettoyage utiliser pour nettoyer les équipements est la méthode nettoyage En Place NEP.

Nettoyage En Place (NEP ou CIP : Clean in place) c'est une opération qui consiste à nettoyer un équipement, sans démontage préalable, par aspersion ou circulation d'un fluide.

Les différentes opérations de rinçage ou de traitement chimique, thermique ou mécanique s'enchaînent dans des conditions déterminées. Les fluides proviennent d'une station de nettoyage en place, souvent pilotée par un automate programmable qui permet de réaliser de façon reproductible le nettoyage.

La capacité de nettoyer un système de traitement - réservoirs intégrant, pompes, vannes, filtres et la tuyauterie sans avoir à démonter tout ou partie du système est une solution moindre coût et conforme.

Le Nettoyage en place augmente également l'efficacité, améliore la sécurité, permet d'éviter la contamination croisée, et finalement, fournit une assurance plus élevé de la qualité du produit.

- **VALIDITE DU NETTOYAGE**

Le nettoyage sera pas valide dans les cas suivent :

- 30 jours pour nettoyage de changement de produit
- 5 jours pour nettoyage entre 2 lots de même produit (nettoyage simple ou rinçage)
- 14 lots de même produit
- Intervention maintenance

## **VII. AGENTS DE NETTOYAGE**

Ces agents doivent être adaptés aux modes de nettoyage ; ils doivent être achetés auprès de fournisseurs agréés.

Si le produit recherché en validation est un agent nettoyant, les fournisseurs doivent alors fournir la documentation suivante :

- 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

L'ANIOSTERIL DDN (détergent désinfectant) est l'agent qui a été utilisé dans le nettoyage des équipements

Composition qualitative : Bis-(aminopropyl)-laurylamine (18g/l), en présence de tensioactif non ioniques et anioniques d'oxyde d'amine et un agent complexant.

Raison de sélection :

- Un faible alcalin.
- Un nettoyant non corrosif et désinfectant.
- Compatible avec les polymères et copolymères.
- Une bonne efficacité antimicrobienne.
- Soluble dans l'eau.
- Capacité à supprimer les PA, ingrédients, expirants, couleurs, arômes et d'autres résidus.
- Il ne laisse pas des résidus.
- Largement utilisé dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique

## VIII. DESCRIPTION DE PRODUIT ET L'EQUIPEMENTS :

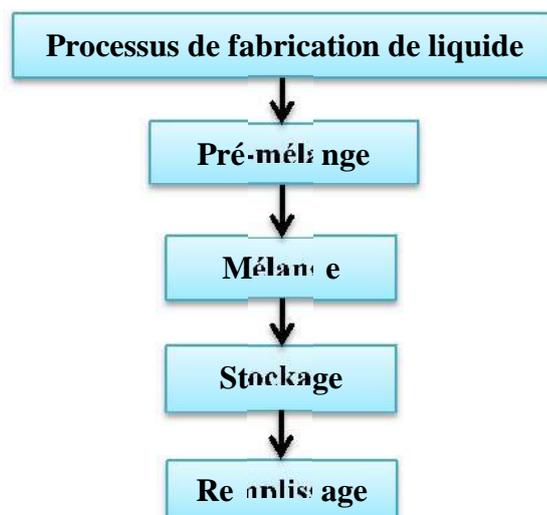


Figure 14 : Processus de fabrication de la forme liquide

## 1. DESCRIPTION DES EQUIPEMENTS

La matrice équipement / produit (voir annexe 1, 2)

### a) ETAPE DE PRELEVEMENT :

Le prélèvement est réalisera avec pipette jetable

### b) ETAPE DE DISTRIBUTION:

L'ensemble des équipements utilisés dans la distribution des entrants sont rassemblé dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Liste des équipements Distribution

N°	Equipement	N°	Equipement
01	Pompe de distribution	06	godet d'acier inoxydable 2 Kg
02	cylindre gradué 500ml	07	godet d'acier inoxydable 2 Kg
03	godet d'acier inoxydable 250g	08	godet de polyéthylène 250g
04	godet d'acier inoxydable 1 Kg	09	godet de polyéthylène 250 g
05	godet d'acier inoxydable 1 Kg		

### c) ETAPE DE FABRICATION:

L'ensemble des équipements utilisés dans la fabrication sont rassemblé dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Liste des équipements de fabrication

N°	Equipement	N°	Equipement
01	cuve de préparation Olsa 300 L	11	Cuve de premix OLSA 500L
02	yenchen stirring vessels 50 L	12	In-line silveson homogenizer
03	yenchen stirring vessels 80 L	13	flexible
04	yenchen stirring vessels 125 L	14	Tube en acier inoxydable
05	Cuve en acier inoxydable 80L	15	filtre en acier inoxydable 50µm
06	Cuve en acier inoxydable 50L	16	filtre en acier inoxydable 25µm
07	Cuve en acier inoxydable 20L	17	filtre en acier inoxydable500µm
08	Spatule en acier inoxydable	18	filtre en acier inoxydable1000µm
09	Sugar leading unit	19	Cuve de stockage OLSA 3000L
10	Pompe de transfert de liquide		

**d) ETAPE DE REMPLISSAGE:**

Le remplissage stérile est réalisé avec le Remplisseuse Bosch FRK 5090

**2. DESCRIPTION DE DE PRODUIT**

Il y a six produits fabriqué dans la station OLSA forme liquide

Figure 4 : Description de de produit

<b>Nom de produit</b>	<b>La forme</b>	<b>Principe actif (API)</b>
FLAZOL 125 mg /15ml	Suspension orale	METRONIDAZOLE
PROF 100mg/5ml	Suspension orale	IBUPROFENE
EZILAX 10g /15ml	Sirop	LACTULOSE
SOMACOLINE 100mg/ml	Solution Buvable	CITICOLINE
TABETA 0.5mg/ml	Solution Buvable	BETAMETHASONE
MENTEX	Sirop	HYDROCHLORURE DE DIPHENHYDRAMINE
	Sirop	HYDROBROMURE DE DEXTROMETHORPHANE
	Sirop	HYDROCHLORIDE DE PSEUDOEPHEDRINE
	Sirop	CHLORURE D'AMMONIUM
	Sirop	CITRATE DE SODIUM
	Sirop	MENTHOL

Le MENTEX c'est un médicament qui contient plusieurs principes actifs

**IX. DETERMINATION DU PRODUIT «WORST CASE» (VOIR ANNEXE 3)**

Le produit « worst-case » sera défini à partir de la classification des produits selon les (5) critères suivants :

- les plus difficiles à nettoyer: l'expérience de la production
- solubilité dans un solvant utilisé
- le Plus toxique
- la dose thérapeutique la plus basse
- la couleur
- L'arome

Pour le cas des produits fabriqués à dosages différents du même principe actif, la validation de nettoyage doit être effectuée sur le produit de plus haut dosage.

### 1. LE PLUS DUR POUR NETTOYER

Selon l'expérience de fabrication, en sollicitant l'information aux opérateurs de fabrication si nécessaire, les produits seront classés et se considéreront ceux jugés comme « les plus difficiles à nettoyer ».

Tableau 5 : Les Indices de nettoyabilité [20]

Groupe	Difficulté de nettoyage
1	facile
2	Moyenne
3	Difficile

### 2. LA SOLUBILITE

Une étude des principes actifs dans les solvants utilisés pour le nettoyage sera réalisée. A partir de cette étude, il sera considéré le « pire des cas », le cas pour lequel le produit dont le principe actif sont les plus insolubles.

Le tableau suivant décrit les différents niveaux de solubilité qui puissent être considérés :

Tableau 6 : Les Indices des différents niveaux de solubilité [20]

Classe de solubilité	SOLUBILITÉ (substance millilitre solvant/g)	Indice de solubilité
Try soluble dans l'eau	< 1 part	1
Librement soluble dans l'eau	1 – 10	1
Soluble dans l'eau	10 – 30	2
Modérément Soluble dans l'eau	30 – 100	2
Légèrement Soluble dans l'eau	100 – 1000	3
Difficilement soluble dans l'eau	1000 – 10000	3
Pratiquement insoluble dans l'eau	> 10000	3

### **3. LA TOXICITE**

Tableau décrivant les Indices de toxicité des substances selon les données de LD 50

Tableau7 : Les Indices de toxicité des substances selon les données de LD 50 [20]

Classe de toxicité	LD 50 (mg/kg)	Indice de toxicité
Très peu toxique	Plus de 15 000 mg/kg	1
Légèrement toxique	De 5 000 à 15 000 mg/kg	2
Modérément toxique	De 500 à 5 000 mg/kg	3
Très toxique	De 50 à 500 mg/kg	4
Extrêmement toxique	De 5 à 50 mg/kg	5
Super toxique	Moins de 5 mg/kg	6

### **4. LES DOSES THERAPEUTIQUES**

Dans la grande majorité des cas, une recherche sur la dose thérapeutique se base sur l'information de dose par voie d'administration orale ou parentérale.

Le tableau suivant décrit les différents groupes selon lesquelles les substances sont généralement divisées en fonction de la dose thérapeutique minimale journalière :

Tableau 8 : les Indices de la dose thérapeutique minimale journalière [20]

Dose thérapeutique minimale journalière	Groupe
> 1000 mg	1
100 - 1000 mg	2
10 - 99 mg	3
1- 9 mg	4
< 1 mg	5

### **5. LA COULEUR**

Ce paramètre est ne pas important par ce que son influence seulement sur la couleur de prochain produit.

On donne l'indice 1 pour les médicaments coloré et 0 pour les médicaments non coloré

### **6. L'AROME**

Pour assurer qui ne pas lissée des traces des arômes peut être modifié le gout de prochain produit.

Selon l'expérience de fabrication, On donne l'indice de 1 à 3 par a port à type l'arôme faible (1) ou moyenne (2) ou fort (3)

## 7. PRODUIT DE WORST CASE

Tableau 9 : Les Produit de worst case

La forme	Nom de produit	La somme	worst case
Solution	TABETA 0.5 mg/ml	12	worst case 1
	MENTEX	14	worst case 2
	SOMACOLINE	6	worst case 3
	EZILAX	6	worst case 4

En choisir le TABETA 0.5 mg/ml par à port le MENTEX par ce le dosage du API de TABETA plus élevé que le dosage de API de MENTEX

## X. CRITERES D'ACCEPTATION

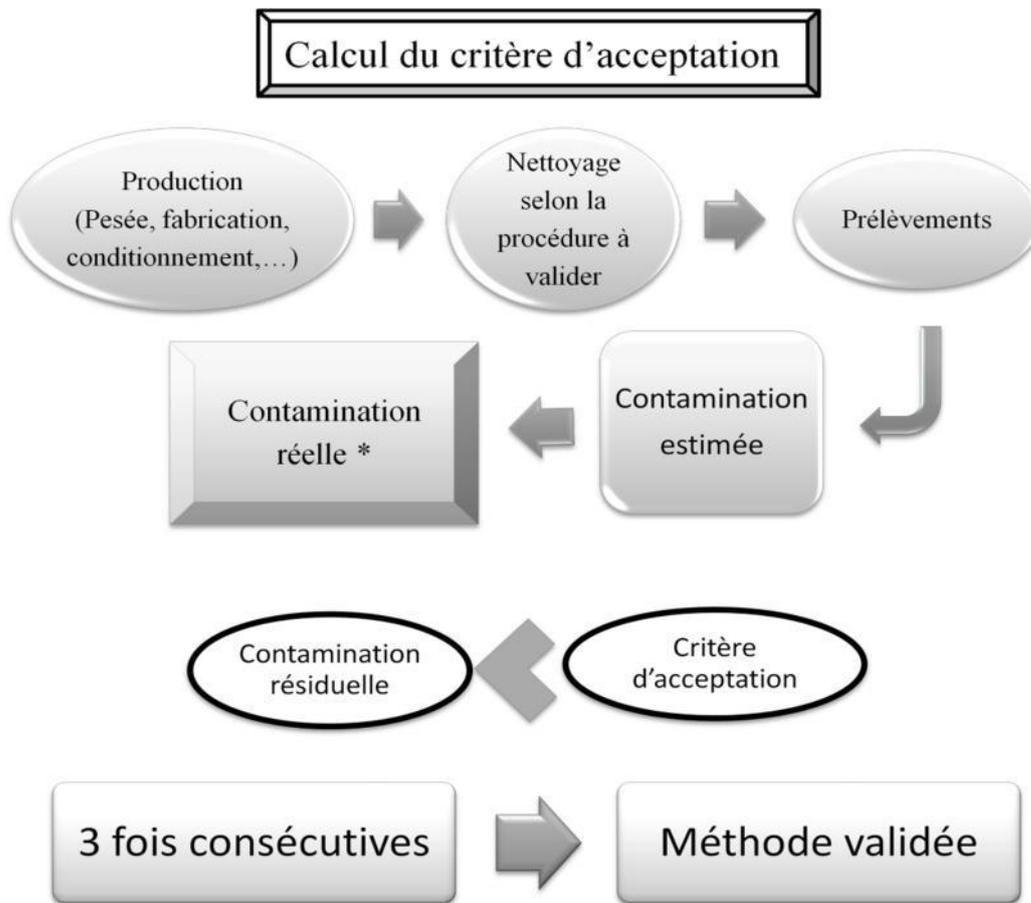


Figure15: Principe de la validation nettoyage

## **1. CARACTERE VISUELLEMENT PROPRE**

Le caractère visuellement propre est une exigence réglementaire, il s'agit du premier prérequis à la validation de nettoyage : ce critère qualitatif est basé sur l'observation des surfaces et des équipements et est conforme si l'on n'observe aucune trace de produit ou solvant, collé ou séché, de coulure, coloration, souillures, cristaux ou odeurs sur les surfaces nettoyées et sèches.

Ce critère peut être suffisant dans le cas d'équipements dédiés, qui ne peuvent pas subir de contamination croisée par un autre produit, à condition que ce seuil soit validé et que les produits de dégradation du produit ne soient pas plus toxiques que le produit lui-même.

Si les surfaces ne sont pas visuellement propres, la détermination de la contamination résiduelle est inutile puisque que le premier critère d'acceptation n'est pas conforme.

## **2. POUR LES RESIDUS DE PRINCIPE ACTIF** (Basé sur Dose thérapeutique quotidienne)

Le principe de l'exigence est que la dose thérapeutique quotidienne standard (ATS) de la substance suivante («substance contaminée», dans ce cas appelé " prochaine ") peut être contaminée par pas plus d'un certain pourcentage de l'TDD de la substance étudiée dans la validation de nettoyage (contaminant substance, dans ce cas appelé «précédent»). Cette méthode ne s'applique que lorsque l'dose thérapeutique quotidienne est connue.

Le calcul de la valeur du « MACO » se fait à l'aide de la formule suivante :

$$\text{MACO (mg)} = \frac{\text{TDD (précédent)} \times \text{MBS}}{\text{FS} \times \text{TDD (prochaine)}} \quad [20]$$

Avec :

**MACO** (Maximum Allowable Carryover): contamination croisée maximale tolérée

**MBS** : La taille du lot minimum pour le produit suivant (exprimé en mg).

**FS** : Facteur de sécurité : 100 pour les formes topiques.

1000 pour les formes orales.

10 000 pour les formes stériles.

**TDD précédent** : La dose thérapeutique journalier minimale du produit recherché (exprimé en mg)

**TDD prochaine** : La dose thérapeutique journalier maximale la plus élevée de le produit suivant (exprimé en mg).

Les résultats finals de MACO pour les résidus de principe actif

Tableau 10 : Les résultats finals de MACO pour les résidus de principe actif

produit	MBS (L)	Densité (kg/L)	MBS (kg)	TDD mg (prochaine)	TDD mg (précédent)	MACO (mg)
FLAZOL 125 mg /15ml Suspension orale	2880	1.2	2400	96	5	<b><u>125</u></b>
PROF 100mg/5ml Suspension orale	2975	1.19	2500	80		156,25
SOMACOLINE 100mg/ml sirop	1611	1.074	1500	45		166,67
EZILAX 10g /15ml Sirop	3366	1.32	2550	6		2125
MENTEX Sirop	3828	1.276	3000	30		500

En prendre le minimum MACO de tous les produits fabriqués dans l'équipement

➤ MACO (Pour les résidus de principe actif) = 125 mg

**3. POUR LES RESIDUS DE L'AGENT DE NETTOYAGE** (Basé sur les données toxicologiques)

Dans les cas où une dose thérapeutique n'est pas connue (par exemple pour les produits intermédiaires et détergents), les données de toxicité peuvent être utilisées pour le calcul MACO.

Calculer le nombre que l'on appelle NOEL (No Observable Effect Level) selon l'équation suivante et utiliser le résultat pour calculer le MACO.

$$\text{NOEL (mg)} = \frac{\text{LD 50 (mg / kg)} \times \text{70 (kg)}}{2000} \quad [20]$$

$$\text{MACO (mg)} = \frac{\text{NOEL} \times \text{MBS (mg)}}{\text{FS} \times \text{TDD (prochaine)}} \quad [20]$$

Avec :

**MACO** (Maximum Allowable Carryover):contamination croisée maximale tolérée.

**NOEL** (No Observable Effect Limit): La dose sans effet observable (mg).

**LD 50** : Dose létale 50 % (DL50) : la quantité d'un médicament ou une substance qui provoque la mort statistiquement dans la moitié des personnes qui reçoivent la quantité.

**70 kg** : 70 kg est le poids d'un adulte moyen.

**2000** : 2000 est une constante empirique.

**TDD** prochaine : La dose thérapeutique journalier maximale pour le produit suivant (exprimé en mg).

**MBS** : La taille du lot minimum de tous les produits fabriqués dans l'équipement (exprimé en mg).  
**SF** : Facteur de sécurité.

Les résultats finals de MACO pour les résidus de l'agent de nettoyage

Tableau 11 : Les résultats finals de MACO pour les résidus de l'agent de nettoyage

produit	MBS (kg)	TDD (mg)	NOEL	MACO (mg)
FLAZOL 125 mg /15ml Suspension orale	2880	96	70.00	<b><u>1093.75</u></b>
PROF 100mg/5ml Suspension orale	2975	80		1312.50
SOMACOLINE 100mg/ml sirop	1500	45		2333.33
EZILAX 10g /15ml Sirop	2550	6		17500.00
TABETA 0.5mg/ml Solution Buvable	3000	10		10500.00
MENTEX Sirop	3828	30		3500.00

En prendre le minimum MACO de tous les produits fabriqués dans l'équipement

➤ MACO (Pour les résidus de l'agent de nettoyage) =1093.75 mg

#### **4. LIMITE L'ESSUYAGE (SWAB)**

Le taux limite pour les prélèvements de surface est exprimé par la formule suivante :

$$SL \text{ (mg/cm}^2\text{)} = \frac{\text{MACO (mg)}}{\text{ST (cm}^2\text{)}} \quad [20]$$

Avec :

**ST** : La surface de contacts entre le produit et l'équipement (exprimé en cm<sup>2</sup>).

**SL** (Swab Limits) : Le taux limite pour l'essuyage.

#### **5. LIMITE DE RINCAGE**

Le taux limite pour les eaux de rinçage pour contrôle chimique est donné par la formule suivante :

$$RL \text{ (mg/ l)} = \frac{\text{MACO (mg)}}{\text{Volume total d'eau de rinçage (l)}} \quad [20]$$

Avec :

**RL** (Rinse Limits) : Le taux limite pour les eaux de rinçage.

## 6. CRITERES D'ACCEPTABILITE MICROBIOLOGIQUE:

Suivant la méthode de prélèvement et la classe dans laquelle se trouvent l'équipement, les limites suivantes sont considérées :

Tableau 12 : Critères d'acceptabilité microbiologique selon les classes

Type de Control	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
Surfaces	<1ufc/ 25 cm <sup>2</sup>	1 ufc/25 cm <sup>2</sup>	5 ufc/25 cm <sup>2</sup>	25 ufc/25 cm <sup>2</sup>
Eau de rinçage Microbiologie	-Le Double que l'eau utilisé pour rincer où -10 ufc/100mL	-Le Double que l'eau utilisé pour rincer où -10 ufc/100mL	-Le Double que l'eau utilisé pour rincer où -10 ufc/100mL	-Le Double que l'eau utilisé pour rincer où -10 ufc/100mL
Eau de rinçage Endotoxines	≤ 0,250 UE/ml	≤ 0,250 UE/ml	NA	NA

## 7. CRITERES D'ACCEPTATION POUR LE PRODUIT DE WORST-CASE 1

Le tableau suivant décrit les critères d'acceptantes pour le produit de worst-case

(TABETA 0.5mg/ml Solution)

Tableau 13 : les critères d'acceptantes pour le produit de worst-case

Test	Critères d'acceptantes	
Inspection visuelle et couleur	parties de contact entre le produit et l'équipement, l'absence de couleur	
détection des résidus potentiels d'API	SL	33.05
	RL	0.13
	MACO	125.00
détection des résidus potentiels de l'agent de nettoyage	SL	289.23
	RL	1177.34
	MACO	1093.75
acceptation collective pour TOC	SL	322.28
	RL	1177.48
	MACO	1218.75

MACO (pour TOC) = MACO (API) + MACO (détergent)

SL (pour TOC) = SL (API) + SL (détergent)

RL (pour TOC) = RL (API) + RL (détergent)

## **XI. PROCEDURES DE PRELEVEMENT**

Les prélèvements sur les équipements nettoyés doivent être effectués dès la fin du nettoyage et au plus tard 48 heures après. Une fois effectués, les prélèvements doivent être transmis au laboratoire de Contrôle Qualité du site. Le traitement des échantillons doit être effectué de préférence dès réception des prélèvements au laboratoire. Si ce n'est pas possible, les échantillons doivent être conservés au frais et à l'abri de la lumière, pendant 48 heures maximum.

### **1. PRELEVEMENT DES SURFACES (L'ESSUYAGE OU SWAB)**

Le test consiste à tige essuyant une surface d'échantillonnage défini (100 cm<sup>2</sup>) avec un matériau d'échantillonnage appropriée de la manière prescrite. Pour améliorer la prise quantitative de résidus, le matériel d'échantillonnage est humidifié avec un solvant approprié (ex: l'eau purifiée, alcool...).

Pour déterminer la quantité de résidus, le matériel d'échantillonnage est préparé d'une manière spécifiée et la substance critique présente dans l'éluât est analysée. L'échantillonnage est réalisé de préférence au niveau des points critiques de l'équipement de production. Les principaux avantages de cette procédure d'échantillonnage sont que le prélèvement peut être effectué directement au niveau des points critiques. De plus, les résidus sont éliminés mécaniquement signifie que même les substances séchées sur et peu solubles peuvent être recueillies.

Les inconvénients de cette procédure sont que les composants extractibles du matériel d'échantillonnage peuvent interférer avec l'analyse, ce qui signifie que la procédure implique des exigences fortes avec vue sur la méthode analytique. Par ailleurs, la reproductibilité de l'échantillonnage est soumise à de fortes influences individuelles. Il en résulte une plus grande nécessité de mesures de formation et de suivi.

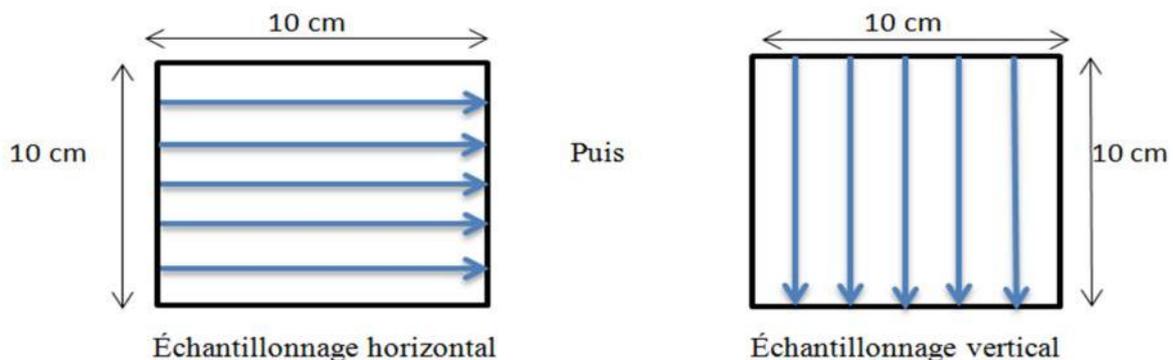


Figure 16 : technique de d'échantillonnage

## **2. PRELEVEMENT DE RINÇAGE**

L'application du test de rinçage comprend un rinçage de la totalité de la surface de contact de produit d'une pièce d'équipement ou de certaines parties de celui-ci avec un solvant approprié. Pour déterminer la quantité de résidus, la substance essentielle présente dans le liquide de rinçage est analysée.

Les avantages de cette procédure sont que les systèmes fermés et les pièces d'équipement qui sont difficilement accessibles, peuvent être prélevés. Comme l'échantillon est prélevé à partir de la totalité de la surface de contact avec le produit, il n'est pas nécessaire de définir les points critiques pour l'échantillonnage.

Les inconvénients de cette procédure sont son applicabilité limitée. Tout d'abord, la méthode n'est pas adaptée à tous types d'équipements de production et d'autre part, son application n'est acceptable que pour les substances qui sont facilement soluble dans le solvant utilisé - généralement de l'eau. Officiellement, l'opposition est souvent évoqué que la concentration de résidus dans l'échantillon ne correspond pas nécessairement à la quantité de résidus à la surface, depuis l'élimination des résidus est uniquement basée sur les procédés en solution. Il ne peut pas être recueillies à partir des résultats de l'analyse, par conséquent, que l'équipement est totalement exempts de résidus. Lors de l'utilisation de solvants organiques, les mesures de sécurité nécessaires doivent être prises. En outre, de grands volumes de rinçage entraîné des coûts d'élimination des matériaux.

La quantité de l'eau de rinçage a prélevé est 100 ml.

## **XII. METHODES D'ANALYSE**

Il existe de nombreuses techniques analytiques disponibles qui peuvent être utilisés dans la validation du nettoyage [21].

Mais le choix de l'outil analytique approprié dépend de divers facteurs

- Le facteur le plus important est de déterminer les spécifications ou les paramètres à mesurer
- La limite doit toujours être établie avant la sélection de l'outil d'analyse
- Spécifiques et non spécifiques méthodes

Une méthode spécifique détecte composés uniques à la présence de contaminants potentiels.

Ex : HPLC.

Les méthodes non spécifiques sont ces méthodes qui détectent tout composé qui produit une certaine réponse

Ex : le carbone organique total (TOC), le pH et conductivité.

### **1. CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE**

Presque chaque entreprise pharmaceutique dispose d'un instrument HPLC, en utilisant une variété de détecteurs. Il s'agit notamment UV, fluorescence, électrochimique, indice de réfraction, la conductivité, évaporateur détecteur de diffusion de la lumière (ELSD) et bien d'autres. La grande majorité des techniques décrites dans la littérature sont pour la détermination des agents de surface dans les produits concentrés.

Par conséquent, les limites de quantification et de la limite de détection sont plutôt élevées. Analyse des agents tensio-actifs anioniques et cationiques est effectuée par HPLC et électrophorèse capillaire (EC), où les agents tensio-actifs amphotères que sont analysés par HPLC, CD et ELSD [21].

### **2. L'ELECTROPHORESE CAPILLAIRE**

L'électrophorèse capillaire peut être utilisé pour de nombreux types d'analyse, à savoir, la séparation, la détection et la détermination de lauryl sulfate de sodium dans les tensioactifs cationiques, anioniques et non-ioniques [21].

Une autre technique connue comme la chromatographie capillaire électro cinétique micellaire est utilisé pour la séparation de phénol d'alkyle polyoxyéthylène agents tensioactifs de type non - ioniques

### **3. CARBONE ORGANIQUE TOTAL (TOC)**

Carbone organique total est actuellement largement utilisée dans les industries pharmaceutiques à des fins diverses.

TOC est déterminé par l'oxydation d'un composé organique en dioxyde de carbone. L'oxydation peut se produire à travers un certain nombre de mécanismes en fonction de l'appareil utilisé. TOC est utilisé pour l'analyse des détergents, des endotoxines, les milieux biologiques et de poly éthylène glycol.

- Le TOC c'est la méthode qu'on a utilisé pour détecter les résidus du détergent de nettoyage et les résidus de principe actif.

#### **4. CHROMATOGRAPHIE IONIQUE**

Chromatographie ionique peut être utilisée pour l'analyse des inorganiques, organiques et des agents tensioactifs présents dans les produits de nettoyage. La plupart des produits de nettoyage contiennent du sodium et / ou potassium. La technique de détection de chromatographie ionique de conductivité avec suppression est plus sensible aux ions potassium que des ions de sodium. Très faibles niveaux d'agents de nettoyage peuvent être détectés à l'aide de cette technique [21].

#### **5. AUTRES METHODES D'ANALYSE**

- **Chromatographie sur couche mince (CCM)** : le CCM est largement utilisé pour la détermination qualitative des tensioactifs.
- **Spectroscopie d'absorption atomique (AAS)** : AAS est utilisée pour la détermination du contaminant inorganique.
- **Bioluminescence** : Il est utile pour les produits biologiques. Ce type d'analyse utilise habituellement ATP- bioluminescence.
- **Émission d'électrons optiquement simulé (OSEE)** : Dans certains cas, les limites de résidus sont très moins qu'ils ne peuvent pas être détectés par des méthodes conventionnelles. OSEE est une méthode très sensible qui peut être utilisé pour manière à la fois qualitative et quantitative dans ce domaine.
- **Spectromètre de masse portable** : Spectromètre de masse portable peut être utilisé pour détecter des mesures ultra sensibles et l'identification du résidu.

### **XIII. ÉVALUATION DE RESULTAT D'ESSAI ANALYTIQUE DE L'ECOUVILLON ET DE RINÇAGE**

#### **1. EVALUATION DES RESULTATS ANALYTIQUE DE RINÇAGE**

$$\text{RCO (mg)} = \frac{\text{RR}_{[\text{ug}/(100\text{ml})]} \times \text{Vf (l)}}{10^2}$$

Avec :

**RCO** (Rinse Carry over): la quantité admissible relative aux échantillons de rinçage.

**RR** (rinse result) : résultat de rinçage.

$V_f$  : volume finale de l'eau de nettoyage.

$10^2$  : facteur de conversion

$$\mathbf{TRCO (mg) = \Sigma RCO (mg)}$$

Avec :

**TRCO** (Total rinse Carryover): nombre de la quantité admissible relative aux échantillons de rinçage

Le tableau suivant décrit les résultats analytiques finale de rinçage

Tableau 14 : les résultats analytiques finals de rinçage

Equipement	Run 1		Run 2		Run 3	
	RR	R O ( )	RR	R O ( )	RR	R O ( )
Dérapage de préparation de Liquide (Liquid preparation skid)	112,56	844,2	98,32	737,40	108,35	812,63
Remplisseuse Bosch FRK 5090	14,80	10,36	10,52	7,36	79,60	55,72
TRCO ( )	854,56		744,76		868,35	

## **2. EVALUATION DES RESULTATS ANALYTIQUE DE L'ESSUYAGE**

$$\mathbf{SCO (mg) = \frac{SR_{[ug/(100cm^2)]} \times ST_{(cm^2)}}{10^5}}$$

Avec :

**SCO** (swab Carryover): la quantité admissible relative aux échantillons de l'essuyage.

**SR** (swab result) : résultat d'écouvillonnage en  $[ug/(100cm^2)]$ .

**ST** : La surface de contacts entre le produit et l'équipement (exprimé en  $cm^2$ ).

$10^5$  : facteur de conversion

$$\mathbf{TSCO (mg) = \Sigma SCO (mg)}$$

Avec :

**TSCO** (Total swab Carry over): la quantité admissible relative aux échantillons de l'essuyage.

Le tableau suivant décrit les résultats analytiques finale de l'essuyage

Tableau 15 : les résultats analytiques finals de l'essuyage

Equipement	Run 1		Run 2		Run 3	
	SR	SCO( )	SR	SCO( )	SR	SCO( )
Cuve de préparation OLSA 300 L	155,20	170,77	121,98	125,68	100,30	103,34
Unité menant à sucre	45,63	2,24	202,30	9,95	150,26	7,39
Cuve de stockage OLSA 3000L	85,33	93,38	79,56	87,07	77,12	84,40
Cuve de premix OLSA 500L	52,65	19,54	247,23	91,76	305,10	113,23
TSCO ( $\frac{\text{premix O}}{\text{mg}}$ )	285,93		314,46		308,36	

### 3. RESULTAT FINALE POUR VALIDATION DE NETTOYAGE

$$\text{TCO (mg)} = \text{TSCO (mg)} + \text{TRCO (mg)}$$

Avec:

TCO (Total Carry over): totale de la contamination de surface et de l'eau de rinçage de tous les équipements

$$\text{TCO (mg)} \leq \text{MACO (mg)}$$

Si le TOC est inférieure ou égale le MACO la méthode de nettoyage est validé

Le tableau suivant décrit les résultats finale de validation nettoyage pour le produit de warst-case TABETA

Tableau 16 : résultats finale de validation nettoyage pour le produit de warst-case TABETA

	Run 1	Run 2	Run 3
TRCO ( )	854,56	744,76	868,35
TSCO ( )	285,93	314,46	308,36
TCO ( )	1140,49	1059,22	1176,71
	<b>Acceptation</b>		
MACO	1218,75		
TOC ≤ MACO	<b>Accepte</b>	<b>Accepte</b>	<b>Accepte</b>

#### **XIV. REVALIDATION**

La période de Revalidation est de 3 ans. Un planning de réalisation sera mis en place pour l'année concernée. Pour déclarer une procédure de nettoyage validée avec un domaine de validité donné, les études de validation doivent montrer que :

Les procédures de nettoyage et de prélèvement existe et qu'elles sont appliquées le protocole de validation est conforme à la présente procédure et qu'il est respecté.

Le rapport de validation fait preuve pour le domaine de validité fixé, que la procédure de nettoyage est valide et que cette évaluation est vérifiée et autorisée.

Si :

- il y a modification de la procédure de nettoyage
- il y a modification du procédé de fabrication
- il y a introduction d'un nouveau produit
- après 3 ans

Alors, une revalidation systématique de la procédure de nettoyage est effectué.

#### **XV. SYSTEME DOCUMENTAIRE**

La validation est intimement liée à la documentation.

La documentation est le principal support d'une approche méthodique. Elle permet d'établir et de prouver une démarche censée, raisonnée, scientifiquement justifiée, apportant la preuve que le procédé est maîtrisé et contrôlé.

La documentation liée à la validation est une preuve et un élément de transparence vis-à-vis d'éventuelles inspections. Elle permet de retracer l'historique et l'ensemble des actions menées au cours de la validation.

Cette documentation est composée de :

- Un plan de validation
- Un protocole de validation
- Des fiches d'échantillonnage
- Un rapport de validation

Ce système documentaire peut également inclure les documents de formation relatifs à la bonne exécution des étapes de validation (formation au visuellement propre) ainsi que les documents relatifs aux études et simulation en laboratoire (taux de recouvrement).

## **1. LE PLAN DE VALIDATION.**

Ce document décrit ce qui va être réalisé, la stratégie de la validation y est exposée clairement ainsi que les objectifs à atteindre. Il permet d'identifier le matériel et les équipements, de définir également les responsabilités de chacun et de vérifier que l'ensemble des prérequis sont satisfaits.

Ce document comprend les points suivants :

- Introduction
- Objectifs de la validation
- Responsabilités
- Prérequis
- Description des équipements
- Critères d'acceptance
- Méthodes de prélèvements
- Méthodes analytiques
- Stratégie de validation
- Revalidation

## **2. LE PROTOCOLE DE VALIDATION**

Ce document décrit comment la validation va être réalisée. Il est directement en lien avec le plan de validation. Il rappelle les grandes étapes du procédé de nettoyage à valider, vérifie que les zones critiques du matériel sont bien prises en compte lors du nettoyage et précise les conditions et la mise en œuvre de l'échantillonnage.

Il comprend les points suivants :

- Introduction
- Documents de références
- Démarche de validation
- Description du nettoyage de routine
- Vérification de l'efficacité du nettoyage de routine
- Bilan des opérations de nettoyages

### **3. LES FICHES D'ECHANTILLONNAGE**

Ces documents ont pour objectif de décrire de quelles manières les échantillons devront être prélevés. Ils précisent les volumes, les matériels à utiliser ainsi que les consignes de sécurité. Ils permettent de ne pas « surcharger » le protocole de validation.

### **4. LE RAPPORT DE VALIDATION**

Ce document est rédigé à la fin de la validation, après résultats analytiques des échantillons. Il permet de regrouper l'ensemble des données et paramètres relatifs à la validation et à son déroulement.

Son objectif est de retranscrire les résultats de la validation et de les confronter aux critères d'acceptation définis dans la stratégie.

Il permet de conclure sur la validité du nettoyage, mais également de noter et justifier toutes déviations observées.

La conclusion de ce rapport doit statuer sur l'efficacité de la procédure de nettoyage à valider, ou bien proposer des modifications ou améliorations de la procédure.

# **CONCLUSIONS GENERALES**

## CONCLUSIONS GENERALES

La maîtrise de la contamination en industrie pharmaceutique, en particulier de la contamination croisée, a pris une importance croissante au cours des dernières années, notamment lors de la fabrication de produits hautement actifs. Les moyens mis en œuvre peuvent être préventifs et concerner la conception des locaux, la maîtrise du milieu, la rédaction et l'application stricte de procédures contribuant à limiter les contaminations, ou curatifs : il s'agit des opérations de nettoyage. Ces opérations doivent aussi faire l'objet de procédures et tenir compte des sources de contamination et des zones critiques des équipements et surfaces concernés.

La démarche de validation de nettoyage doit être documentée, et chaque choix justifié. Les limites doivent être établies préalablement, et indépendamment des paramètres analytiques. Elles devront pouvoir être atteintes par des méthodes analytiques validées, et le résidu contaminant doit pouvoir être récupéré de façon adéquate et reproductible.

La validation des procédés de nettoyage permet à l'entreprise d'être en conformité avec les exigences réglementaires nationales et internationales. Elle garantit l'efficacité et la fiabilité du nettoyage qui est un moyen efficace pour combattre la contamination croisée. Elle est la seule façon de démontrer que le nettoyage permet d'obtenir un système ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite fixée et ceci de façon reproductible.

La finalité de ce travail a été de proposer une stratégie éprouvée, basée sur l'étude de la réglementation et la compréhension du procédé de nettoyage, , et l'application de cette stratégie dans l'industrie pharmaceutique à une station de fabrication des formes liquides.

Nous avons établi un plan directeur de validation (VMP).

Cette approche nous a permis à travers la différente étape (détermination de produit de worst-case, calculer les critères d'acceptation) de nous apporter une preuve documenter et argumenter sur la validation de la procédure mise en place sur une zone de production d'une forme galénique liquide, cette méthode est revalidé chaque 3 ans.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. DAZORD, Le concept de qualité de vie en médecine, Douk et Analg, 15(3) 155-157,2002.
- [2] Bonnes pratiques de fabrication N<sup>o</sup> 2011/8 bis, Juillet 2011
- [3] R. GNASSOU, La validation des procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : Méthodologie et application. Th D Pharm, Toulouse 3, 2003.
- [4] J.P. Vanhooydonck, Validation de nettoyage : un point clef des BPF, S.T.P Pharma Pratiques 2000, 10 (5) 266-269.
- [5] JF. DULIERE, TECHNIP, Les analyses de risques et la démarche HACCP dans les industries des sciences de la vie, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005.
- [6] ROBERT A. NASH, Alfred h. Wachter, Pharmaceutical Process Validation An International Third Edition, Marcel Dekkar ,1 mai 2003.
- [7] F. FAUCHER, Nettoyage en production pharmaceutique, Th D Pharm, Limoges, 1995.
- [8] Bureau pour la connaissance des marchés industriels (BCMI), Les grands types de contaminants et les vecteurs de la contamination, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, 5e édition, 2005.
- [9] F.SLIWINSKI, Le nettoyage, un élément majeur de l'assurance qualité : techniques et validation, Th D Pharm, Lille, 1995.
- [10] D. KLUGER, POCHARD, MROZEK, SCHLUSSER, VOGELE, BOUSSER et al, Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA, 1981.
- [11] HO. LOUIS, TAÏ .TAN , Formulation des détergents-Produits d'entretien des articles textiles, Techniques de l'Ingénieur, 15/09/2013.
- [12] CHANTAL LARPENT, Tensioactifs, Techniques de l'Ingénieur, avril 2013.
- [13] GMP MANUAL: <http://www.gmp-manual.com/webapp.jsf> , 30 Juin 2013.
- [14] BRULE, Validation du nettoyage du matériel du pilote galénique. Stage de DESS Qualité Totale et Biotechnologies, Université d'Angers, 1997.
- [15] Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), Partie 2 : Validation, 1997.

[16] F.LABAN, M.CAUWET, P.TROTEMANN, J.WILLEMS, Validation des procédés de nettoyage: Rapport d'une commission SFSTP, S.T.P. Pharma pratiques 6 (1) 5-40, 1996

[17] PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation scheme) Recommendations PI 006-1, Recommendations on validation master plan, installation and operation qualifications, non-sterile process validation, cleaning validation, September 2007

[18]E. LAMOUILLE, De la mise au point à la validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, Ph D Pharm, Clermont I, 2004

[19] APIC, Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants Uvttv~sv...11CAAA.

[20] PRABU, S. LAKSHMANA, Cleaning Validation and its importance in Pharmaceutical Industry, Pharma Times, 42(7), p 21-27, juillet 2010.