

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Chimie industrielle



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Validation de nettoyage de la ligne de granulation
Forme sèche

Réaliser par :

LAKROUM Samir

KEBAILI Mohamed

Encadré par :

KHADER Amal

Promotion 2014/2015

ON DEDIE CETTE THESE



A TRES CHERS PARENTS

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour tout l'amour que vous n'avez donné.

Considérez ce travail comme le symbole de l'aboutissement de mes études et mon départ dans la vie.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

REMERCIEMENTS

On remercie les membres de jury d'avoir bien voulu accepter de faire partie de la commission d'examineur.

On exprime notre profonde gratitude à Madame ***HADJ ZIANE Amal***, pour le temps qu'elle nous à accordé en vue de l'élaboration de notre mémoire. Ses encouragements, ses précieux conseils et la confiance qu'elle nous a toujours témoignée sur ce travail.

Merci à Madame ***KHADER Amal*** Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail.

Merci à Monsieur ***MEZIAN Mhamed*** pour nous avoir permis d'effectuer un stage au sein de laboratoire pharmaceutique Elkendi.

Merci également à toute notre famille pour leur encouragement durant toute notre scolarité, à tous nos proches, collègues et amis, pour leur appui à réalisé ce mémoire.

On n'oublie pas tous les professeurs du département de chimie industrielle qui ont contribué par leur enseignement au bon déroulement de cette thèse.

Résumé

هدف هذا العمل هو تحقيق والمصادقة عن طريقة لتنظيف المعدات في خط تصنيع الأدوية الجافة بحجم كبير في المختبر.

يعرض هذا العمل أولاً آلية وخصائص عمل الملوث على المعدات وفي الجزء الثاني التحقق من صحة التنظيف نظرياً وفي القسم التجريبي الذي يحدد التطبيق و نتائج هذا العمل. في الجزء الثالث الذي أدلينا به عملنا على المصادقة لبعض خطوات طريقة إجراء التنظيف.

The aim of our work is the realization of a validation of a method for cleaning the line of manufacturing equipment dry form at the production laboratory El Kendi.

This work presents the first part and contamination control methods and another on cleaning validation theoretically and experimentally in a third party defined the results of this work.

During this last was made a few steps of the validation of the cleaning procedure.

L'objectif de notre travail est la réalisation d'une validation d'un procédé de nettoyage des équipements de fabrication de la ligne forme sèche au niveau de la production du laboratoire El Kendi.

Ce travail expose premièrement une partie sur la contamination et une autre sur la validation du nettoyage théoriquement et dans une troisième partie expérimentale qui définit les résultats de ce travail.

Au cours de cette dernière on a réalisés quelques étapes de la validation de cette procédure de nettoyage.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Lutte contre la contamination.....	5
Figure 2 : Etapes d'élimination des salissures d'une surface.....	7
Figure 3 : Cercle de Sinner.....	9
Figure 4 : Conception d'une procédure de nettoyage.....	11
Figure 5: Technique d'essuyage au swab.....	29
Figure 6 : Matériels de prélèvements.....	54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique.....	15
Tableau 2 : Classement des équipements de production.....	26
Tableau 3 : Détermination de la criticité globale.....	27
Tableau 4 : Avantages et inconvénients des méthodes de prélèvement.....	35
Tableau 5 : Critères d'acceptation dans le cadre d'une politique de validation de nettoyage.....	40
Tableau 6 : Avantages et inconvénients de la validation de nettoyage.....	48
Tableau 7 : Matrice équipements / produits.....	56
Tableau 8 : Etapes de fabrication des formes sèches.....	59
Tableau 9 : Mode de nettoyage des équipements de fabrication	60
Tableau 10 : Criticité globale des équipements de fabrication.....	65
Tableau 11 : Points et méthodes de prélèvement des équipements de fabrication.....	66
Tableau 12 : Critaires de choix d'un produit « wors case »	67
Tableau 13 : Résultats d'analyse des équipements de fabrication.....	70

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Plan d'échantillonnage de mélangeur-granulateur

ANNEXE 2 : Plan d'échantillonnage de séchoir à lit d'air fluidisé

ANNEXE 3 : Plan d'échantillonnage de la presse à comprimer rotative.

SOMMAIRE

RESUMES

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE: La Contamination et les moyens de lutte

I/ CONTAMINATION.....	1
CLASSIFICATION DES CONTAMINANTS SUIVANT LA SOURC.....	1
CLASSIFICATION DES CONTAMINANTS SUIVANT LA NATURE.....	1
LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION.....	2
TRAITEMENT PREVENTIF.....	3
TRAITEMENT CURATIF.....	3
II/ NETTOYAGE.....	6
II.1 DEFINITIONS.....	6
II.2 ETAPES DE NETTOYAGE.....	6
MOUILLAGE.....	6
DEPLACEMENT DES SOUILLURES.....	7
ANTIREDEPOSITION DES SOUILLURES.....	7
II.3 FACTEURS INTERVENANT AU COURS DE NETTOYAGE : CERCLE DE SINNER.....	8
CONCENTRATION DE SOLUTION DE NETTOYAGE	8
DUREE DE NETTOYAGE.....	8
TEMPERATURE D'UTILISATION.....	8
ACTION MECANIQUE.....	8
III/ DOCUMENTATION.....	9
III.1.PROCEDURE DENETTOYAGE.....	9
IV/ METHODES DE NETTOYAGE.....	12
NETTOYAGE MANUEL.....	12

NETTOYAGE SEMI-AUTOMATIQUE.....	14
NETTOYAGE AUTOMATIQUE.....	14
COMPARAISON ENTRE LE NETTOYAGE MANUEL ET AUTOMATIQUE.....	15
DEUSIEME PARTIE : VALIDATION DE NETTOYAGE	
I. POLITIQUE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	17
I/1.DEFINITION DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	17
I/2.DIFFERENTS TYPES DE VALIDATION.....	18
I/3.CHOIX DE L'APPROCHE DE VALIDATION.....	18
II. STRATEGIE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	20
II/1.MATRICE EQUIPEMENT(S) / PRODUIT (S)	20
II/2.CHOIX DE PRODUIT PIRE DES CAS OU « WORST CASE »	20
II/3.REGROUPEMENT DES MATERIELS « SIMILARITE »	22
II/3.1.AVANTAGES ET LIMITES DE METHODE DE GROUPAGE.....	23
II/4.SELECTION DES CONTAMINANTS A RECHERCHER.....	24
II/4.1CONTAMINANTS CHIMIQUES.....	24
II/4.2.CONTAMIANANTS BIOLOGIQUES.....	25
II/4.3.CONTAMINANTS PARTICULAIRES.....	25
II/5.CRITICITE DU MATERIEL.....	25
II/6.LAN D'ECHANTILLONNAGE.....	27
II/6.1.ECHANTILLONNAGE DIRECT DES SURFACES.....	28
II/6.2.ECHANTILLONNAGE INDIRECT DES SURFACES.....	31
II/6.3.TAUX DE RECOUVREMENT.....	32
II/6.4.AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE CHAQUE METHODE D'ECHANTILLONNAGE.....	35
II/7.CRITERES D'ACCEPTATION.....	36

II/7.1. CRITERES D'ACCEPTATION DES CONTAMINANTS CHIMIQUES.....	37
II/7.2.CRITERES D'ACCEPTATION MICROBIOLOGIQUES.....	43
II/7.3.CRITERES D'ACCEPTATION PARTICULAIRES.....	43
II/8.DETERMINATION DU NOMBRE D'ESSAI.....	43
III/ VALIDITE DE NETTOYAGE.....	43
III/1.TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DE LA PRODUCTION ET LE DEBUT DE NETTOYAGE.....	44
III/2.TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DE NETTOYAGE ET LE DEBUT DE LA PRODUCTION.....	44
III/3.REVALIDATION.....	44
III/3.1.REVALIDATION EN CAS DE CHANGEMENT.....	45
III/3.2.REVALIDATION PERIODIQUE.....	45
IV/ DOCUMENTATION.....	46
IV/1.PLAN DIRECTEUR DE VALIDATION DE NETTOYAGE.....	46
IV/2.PROTOCOLE DE VALIDATION DE NETTOYAGE.....	46
IV/3.RAPPORT DE VALIDATION DE NETTOYAGE.....	46
V/ AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	47
TROISIEME PARTIE : SUIVI DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE AU SEIN D'ELKENDI PHARMACEUTICAL	
I/ PRESENTATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	50
II/ MATERIELS ET METHODES	50
II/1. NOTION DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE.....	50
II/2.PROGRAMME DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE.....	51

III/ ACTEURS DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE	51
IV/PREREQUIS	51
IV/1.ENVIRONNEMENT ET LOCAUX QUALIFIES	52
IV/2.PERSONNEL FORME ET QUALIFIES	52
IV/3. EQUIPEMENTS A NETTOYER QUALIFIES	52
IV/4. PROCEDURE DE NETTOYAGE DECRITE ET REALISTE	52
IV/5.MATERIEL DE PRELEVEMENT	53
V/ STRATEGIE DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE	55
V/1. CHOIX DE PRODUIT « WORST CASE »	56
VI/EQUIPEMENT CONCERNES PAR LA VALIDATION	58
VII/ PLAN D'ECHANTILLONAGE	63
VII/1.METHODES DE PRELEVEMENT	63
VII/2.POINTS DE PRELEVEMENT	64
VIII/ DETERMINATION DE PRODUIT « WORST CASE »	67
IX/ VALIDITE DE NETTOYAGE	68
X/ RESULTATS ET DISCUSSION	69

CONCLUSION GENERALE

ANNEXS

BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

AFNOR	: Association Française de Normalisation.
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché.
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication.
CCLIN	: Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince.
CEHT	: Cleaned Equipment Hold Time.
CIP	: Clean In Place.
COT	: Carbone Organique Total.
DEHT	: Dirty Equipment Hold Time.
FDA	: Food and Drug Administration.
GMP	: Good Manufacturing Product.
ICH	: International Conference of Harmonisation.
ISO	: International Standard of Organisation.
MACO	: Maximum Allowable Carry Over.
MCA	: Medicines Control Agency.
MHLW	: Ministry of Health, Labour and Welfare.
NEP	: Nettoyage En Place.
NOEL	: No Observable Effect Level.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
PPB	: partie par billion.
PPM	: partie par million.
PPT	: partie par trillion.
RODAC	: Replicate Organism Detection And Counting.
USP	: United States Pharmacopeia.
UV	: Ultra- Violet.
ZAC	: Zone à Atmosphère Contrôlée.



INTRODUCTION

La fabrication des médicaments de la qualité requise, conforme aux spécifications de leurs dossiers d'autorisation de mise sur le marché doit être la priorité de tout site industriel pharmaceutique, Il est primordial pour l'industrie pharmaceutique d'optimiser ses propres procédés de nettoyage, et ce aussi bien au niveau de la conception des procédures que dans leurs applications. Tout procédé de nettoyage non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation des coûts de production et une diminution de la productivité.

La maîtrise des procédés de fabrication des médicaments dans l'industrie pharmaceutique exige une rigueur croissante pour fournir des produits toujours plus purs.

Tout risque de contamination croisée doit être connu, reconnu et maîtrisé.

Le nettoyage efficace des équipements de production occupe une position clef dans la lutte contre les risques de contamination croisée de médicaments fabriqués.

Comme tout autre processus pharmaceutique, l'opération de nettoyage, qu'elle concerne les locaux, les installations ou les équipements de production, doit faire l'objet d'une validation, dans le cadre d'une politique d'assurance de la qualité, et ce conformément aux exigences réglementaires nationales, européennes et mondiales de plus en plus strictes.

«Valider un procédé de nettoyage, c'est démontrer de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans des conditions préétablies une surface ne comportant pas de contaminations résiduelles supérieures à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible » [1].

La finalité de cette thèse est d'essayer de suivre une démarche globale de validation de nettoyage des équipements de production applicable sur l'ensemble des sites industriels pharmaceutiques.

Nous avons jugé utile de présenter notre travail en quatre parties :

- La première partie traite de façon générale la contamination et les moyens de lutte.
- La deuxième partie définit la validation de nettoyage et présente de façon générale les différentes étapes d'un programme de validation de procédé de nettoyage.
- La troisième partie traite un cas de validation de nettoyage dans un établissement pharmaceutique multinationale : Validation de nettoyage des équipements de fabrication au sein d'EL KENDI industrie des médicaments.



PREMIERE PARTIE :

LA CONTAMINATION ET

LES MOYENS DE LUTTE

I. CONTAMINATION

La contamination d'un produit se traduit par la présence d'un élément étranger (liquide, solide, gazeux), dans un fluide, sur une surface ou dans un espace protégé, appelé contaminant.

La contamination d'un produit fabriqué dans l'industrie pharmaceutique est due à l'environnement, au matériel de fabrication, au personnel, à la matière première...

Il convient de classer les contaminations rencontrées dans un site industriel pharmaceutique selon leurs natures et leurs sources.

I.1/ CLASSIFICATION SUIVANT LA SOURCE

- **Source liée à l'environnement**
 - L'air ambiant : poudre de produits ou de matières premières dans l'air ambiant,
 - Locaux de fabrication, d'une manière générale, ce sont les surfaces n'entrant pas en contact direct avec le produit fabriqué : sols, murs, portes, plafonds,...
 - Personnel (cheveux, squames cutanées, fibres de tissus, gouttelettes salivaires,...) et ses activités (intervention sur les matières premières ou sur les produits semi-finis, les méthodes de travail,...).
- **Source non liée à l'environnement**

Le matériel entrant en contact direct avec le produit est lui-même une source de contamination:

- Source intrinsèque due aux lubrifiants nécessaires au bon fonctionnement de l'équipement
- Source extrinsèque : peut provenir soit de solutions de nettoyage non éliminées par le rinçage soit des résidus de produits précédemment fabriqués.

I.2/ CLASSIFICATION SUIVANT LA NATURE

Trois grands types de contamination peuvent être mis en évidence :

- Contamination particulaire : Excipients ou principes actifs n'entrant pas dans la composition de produits fabriqués, particules métalliques issues de frottements de l'équipement, particules provenant de cartons ou de palettes...

- Contamination microbiologique : la bio-contamination est due à l'introduction des microorganismes (virus, bactéries, levures ou moisissures) dans le produit fabriqué, cette contamination provient du personnel (cheveux, mains,...), de machine ou d'équipement de fabrication (recoins non nettoyés et qui peuvent favoriser la prolifération microbienne).
- Contamination chimique : c'est une contamination par les principes actifs, résidus des excipients, lubrifiants, produits de maintenance, produits intermédiaires ou produits finis, résidus des agents de nettoyage, produits de dégradation des médicaments ou agents de nettoyage,...

La contamination chimique est nommée **contamination croisée**.

La contamination croisée est le transfert des contaminants par un produit vers un autre au moyen d'un ou plusieurs vecteurs tels que mains des opérateurs, eau, surface contaminée,...

Dans la contamination croisée, deux cas se figurent :

- **Contamination « successive »** : lorsque les deux produits A et B sont fabriqués dans les mêmes équipements et dans les mêmes locaux.
- **Contamination « simultanée »** : lorsque les deux produits A et B sont fabriqués en même temps mais dans des équipements et locaux différents.

Dans l'industrie pharmaceutique, généralement on classe les contaminations en 3 types :

- Contamination croisée (qui est la plus importante).
- Contamination particulière.
- Contamination microbiologique.

Le guide des bonnes pratiques de fabrication définit la contamination croisée comme « toute contamination accidentelle ayant pour origine la libération incontrôlée de gaz, de poussières d'aérosols, de vapeurs ou organiques, à partir de matières premières et produits en cours de fabrication, de résidus provenant du matériel et de vêtements des opérateurs » [1].

I.3/ LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION

L'éradication de la contamination n'échappe pas au schéma global de toute lutte à savoir le traitement préventif et le traitement curatif.

I.3.1/ TRAITEMENT PREVENTIF

Le traitement préventif permettra de maintenir dans un état « propre » un matériel nettoyé et de le stocker avant réutilisation sans que celui-ci puisse être souillé par l'activité ambiante du site de production.

Les actions permettant un traitement préventif peuvent être organisées autour de plusieurs axes principaux [4] :

- **Etablir des barrières anti-contamination autour de l'activité protégée :**

Les « barrières anti-contamination » sont des barrières physiques. Ce sont des locaux eux-mêmes avec des exigences de propreté croissante, des procédures d'accès en direction des zones sensibles, avec des SAS pour le matériel et le personnel.

- **Limiter la génération de contaminants liés à l'activité elle-même :**

Pour limiter la génération de contaminants liés à l'activité, il est possible d'agir sur 5 facteurs : **Matières premières, Equipements, Méthodes, Personnel, Locaux.**

Le chapitre 2 de guide des bonnes pratiques de fabrication décrit principalement les mesures à prendre pour limiter la génération de contaminants : [16]

- Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis.
- Tout établissement pharmaceutique doit comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel (port de gants, charlottes, masques, lavage des mains de façon continue,...).
- Expliquer à tout le personnel que le contact direct entre les mains et les produits non protégés peut être une source de contamination de produit.

- **Organiser le flux de matières et personnel**

Le flux de personnel et matériels de maintenance, vecteurs importants de contamination, devra être organisé.

Les matières premières et les produits finis ne devront jamais se croiser afin d'éviter toute contamination.

I.3.2/ TRAITEMENT CURATIF

Le **nettoyage** est l'élément principal du traitement curatif afin de limiter les risques de contamination, il constitue une étape clef et obligatoire de tout procédé de fabrication.

Les locaux et les matériels, en contact direct avec les produits en cours de fabrication, doivent être nettoyés et désinfectés selon des procédures écrites détaillées afin de limiter le risque de la contamination croisée.

Le matériel doit être nettoyé, étiqueté « nettoyé » ou « non nettoyé », et rangé dans un endroit sec et propre.

La figure suivante décrit les méthodes de lutte contre la contamination dans un site industriel pharmaceutique. [4]

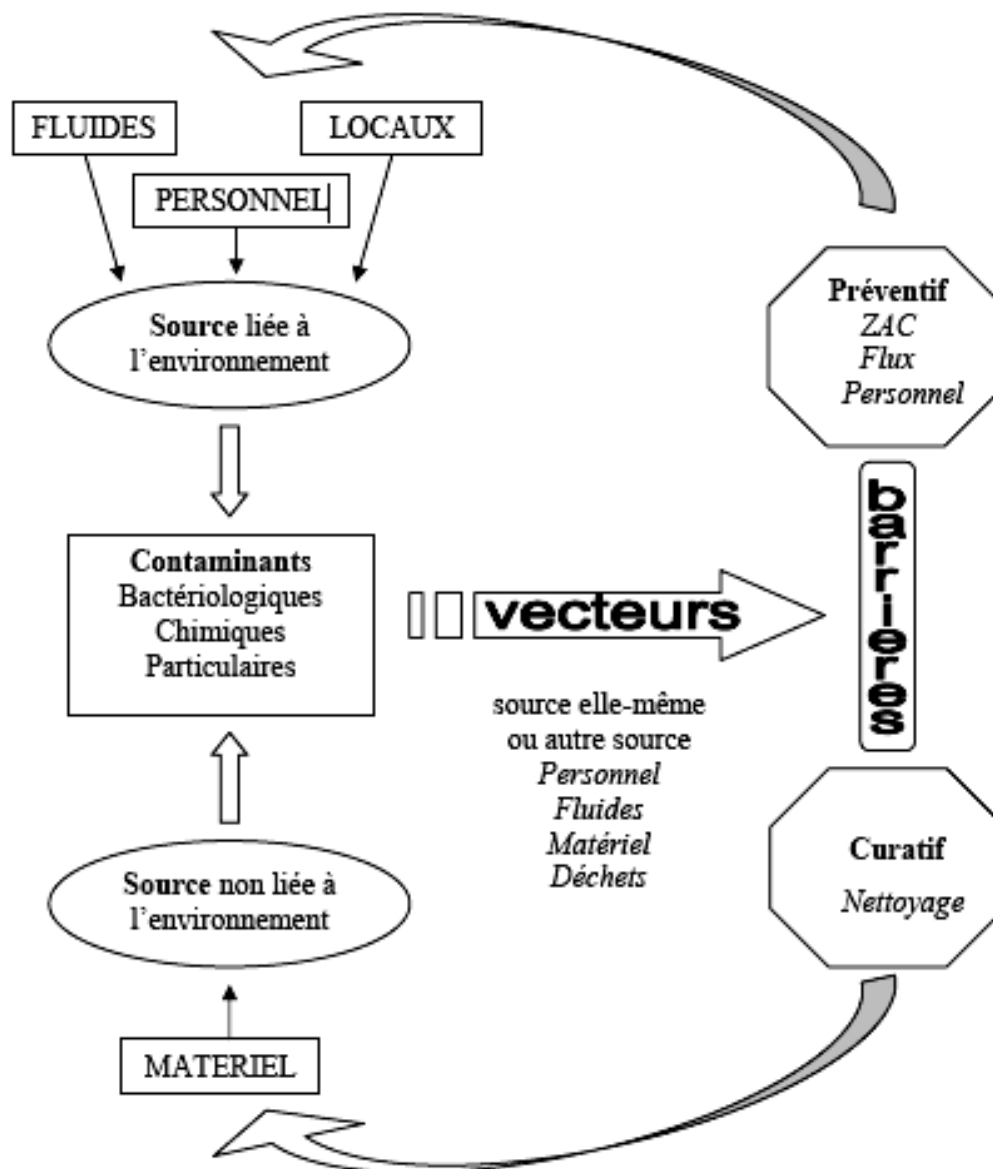


Figure 1 : Lutte contre la contamination

II/ NETTOYAGE

II.1/ DEFINITIONS

II.1.1/ NETTOYAGE

Le nettoyage est « un processus d'élimination, et non d'étalement, des déchets et des contaminants particuliers, biologiques et chimiques généralement générés par l'activité elle-même (personnel, processus, produit) et déposés sur une surface » [9].

Norme AFNOR 50-109 [6] définit le nettoyage comme une « opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible s'y trouver ».

Le détergent est le produit chimique d'une composition connue assurant la détergence ou le nettoyage d'une surface.

II.1.2/ PROPRETE

Il n'existe pas de définition absolue de la propreté, c'est un concept relatif aux besoins liés à l'utilisation subséquente de ce qui est nettoyé, ainsi on peut dire qu'un substrat est propre lorsque son niveau de contamination est suffisamment bas pour ne pas interférer avec l'étape suivante du procédé dans lequel il est mis en jeu.

II.1.3/ DESINFECTION

C'est une opération permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes et / ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes en fonction des objectifs fixés.

Elle empêche la transmission de certains microorganismes indésirables en altérant leurs structures ou leurs métabolismes, indépendamment de leurs états physiologiques.

Le désinfectant est le produit utilisé dans des conditions définies pour assurer la désinfection.

Le nettoyage et la désinfection sont deux opérations complémentaires dont la combinaison des effets converge vers celui d'une décontamination.

II.2/ ETAPES DE NETTOYAGE [3]

En général, trois étapes se déroulent au cours d'un nettoyage :

II.2.1/ MOUILLAGE

Le mouillage consiste à séparer la salissure du substrat sur lequel elle adhère. Pour cela, on

applique une solution détergente dont les agents de surface vont abaisser suffisamment la tension superficielle.

II.2.2/ DEPLACEMENT DES SOUILLURES

Une fois que la salissure est " mouillée ", il faut l'écartier du substrat, c'est-à-dire faire en sorte qu'elle ne puisse plus revenir se recoller sur le substrat. Pour cela, ce sont encore les agents tensioactifs qui agissent en faisant en sorte que la tension interfaciale entre la salissure et le substrat soit plus élevée que la somme des tensions interfaciales solution détergente / substrat et solution détergente / salissure.

II.2.3. ANTIREDEPOSITION DES SALISSURES

Une fois que la salissure est écartée de la surface, il faut l'éloigner définitivement du substrat. C'est ce qu'on appelle antiredéposition. Il existe un nombre important de mécanismes qui vont aider à l'antiredéposition:

- Un certain nombre d'entre eux font appels à des réactions chimiques entre les salissures et certains composés de la solution détergente : oxydation, hydrolyse ou saponification des acides gras, émulsification.
- D'autres mécanismes font appel à des phénomènes physiques en présence des agents dispersants : répulsion, effet stérique.



Mouillage

Déplacement

Antiredéposition

Figure 2 : Etapes d'élimination des salissures d'une surface

II.3/ FACTEURS INTERVENANT AU COURS NETTOYAGE : CERCLE DE SINNER [3]

Quatre paramètres à considérer lors de la mise en œuvre d'une procédure de nettoyage, ces quatre facteurs sont indispensables et leur combinaison est variable.

II.3.1/ CONCENTRATION DE SOLUTION DE NETTOYAGE

La solution de nettoyage, constituée d'eau et de détergent, doit être adaptée d'une part au type de salissure et d'autre part à la surface à nettoyer.

Il faudra donc choisir le bon produit et l'utiliser à une concentration correcte.

En règle générale, la solution de nettoyage est utilisée à une concentration de 2 à 5 %.

II.3.2/ DUREE DE NETTOYAGE

Il paraît évident que l'efficacité du nettoyage dépend du temps alloué au contact entre la surface et la solution de nettoyage, mais on doit signaler que dans certain cas une durée de nettoyage trop importante peut favoriser la corrosion de la surface à nettoyer, c'est pourquoi, les industriels pharmaceutiques déterminent un temps de séjour maximal à l'étape de nettoyage.

II.3.3/ TEMPERATURE D'UTILISATION

La température d'opération de nettoyage se situe de façon typique, selon les procédés utilisés entre 40 et 80 °C.

II.3.4/ ACTION MECANIQUE

C'est un facteur très important, il intervient à tous les stades de nettoyage pour mettre la surface à nettoyer constamment en contact avec la solution détergente et pour créer les forces nécessaires à l'arrachage des souillures.

Toute modification de ces quatre paramètres influence la vitesse de nettoyage.

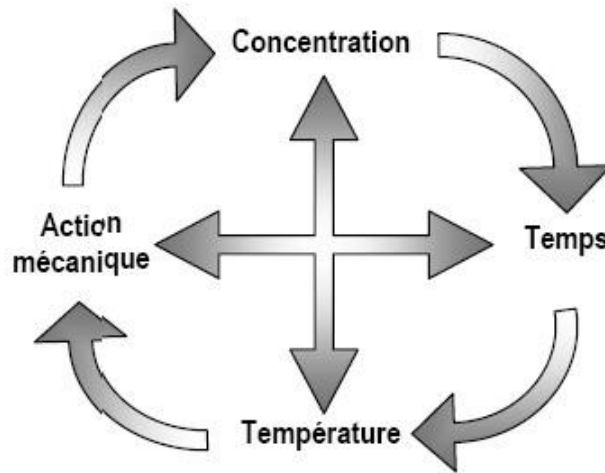


Figure 3 : Cercle de Sinner

II.4/ DOCUMENTATION

II.4.1/ PROCEDURE DE NETTOYAGE

II.4.1.a/ DEFINITION

Les procédures de nettoyage sont des documents rédigés, visés par l'assurance de la qualité, décrivant de façon précise et séquentielle de quelle manière le nettoyage doit être entrepris.

Son objectif principal est d'essayer de standardiser les méthodes de nettoyage, et ainsi de réduire au minimum les risques, pour assurer la reproductibilité quelque soit l'opérateur effectuant le nettoyage.

II.4.1.a/ CONTENU

La procédure de nettoyage doit être rédigée dans un style approprié et utilisant un vocabulaire clair et sans aucune ambiguïté.

Toute procédure de nettoyage aborde les points suivants : [9]

- **Buts et objectifs** : Nettoyage des locaux, des équipements, hottes, murs,...
- **Responsabilités** : C'est à dire qui va rédiger, valider la procédure de nettoyage, faire des formations aux opérateurs de façon périodique,...
- **Identification des éléments concernés** : Equipements de production, hottes,

tables, murs,... en écrivant les spécifications de chacun.

- **Niveau de propreté à atteindre** : propreté visuelle et/ou chimique, microbiologique, particulière,...
- **Contaminants recherchés** : contaminants microbiologiques, principes actifs, protéines, excipients, résidus de produits de nettoyage, produits de dégradation,...
- **Elaboration du procédé de nettoyage** en décrivant :
 - Les méthodes et techniques de nettoyage (manuel, semi-automatique, automatique).
 - Etapes de nettoyage : éléments concernés, description détaillée de zones de travail, identification des tâches, description de l'exécution de chaque tâche et enfin l'évaluation de temps d'exécution.
- **Personnel chargé de nettoyage** : La responsabilité de chaque opérateur effectuant le nettoyage doit être détaillée. La qualification et la formation des opérateurs doivent être établies.
- **Moyens de nettoyage** : Il est nécessaire de citer l'ensemble du matériel de nettoyage.
- **Détermination des limites de temps critiques** : Temps de contact, temps maximal entre l'utilisation et le nettoyage, temps maximal sans utilisation ou délai maximal avant re-nettoyage et le nombre maximal de lot successif.
- Fréquence de nettoyage de l'équipement.
- **Elaboration des grilles et registres de suivi** : L'enregistrement de l'utilisation de l'équipement, sa maintenance et son nettoyage, doivent être conservés sur un cahier de suivi (système de fiche) spécifique de l'équipement.
- **Étiquetage** : Des étiquettes portant la notion « nettoyé » ou « non nettoyé » sur chaque équipement doivent être établies. Les équipements nettoyés doivent être stockés dans des endroits clairement identifiés et aménagés à cet effet.
- Suivi et maîtrise des changements.
- **Anomalies et actions correctives** doivent être indiquées dans la procédure de nettoyage

- **Documentations et références** utilisées pour rédiger la procédure de nettoyage.

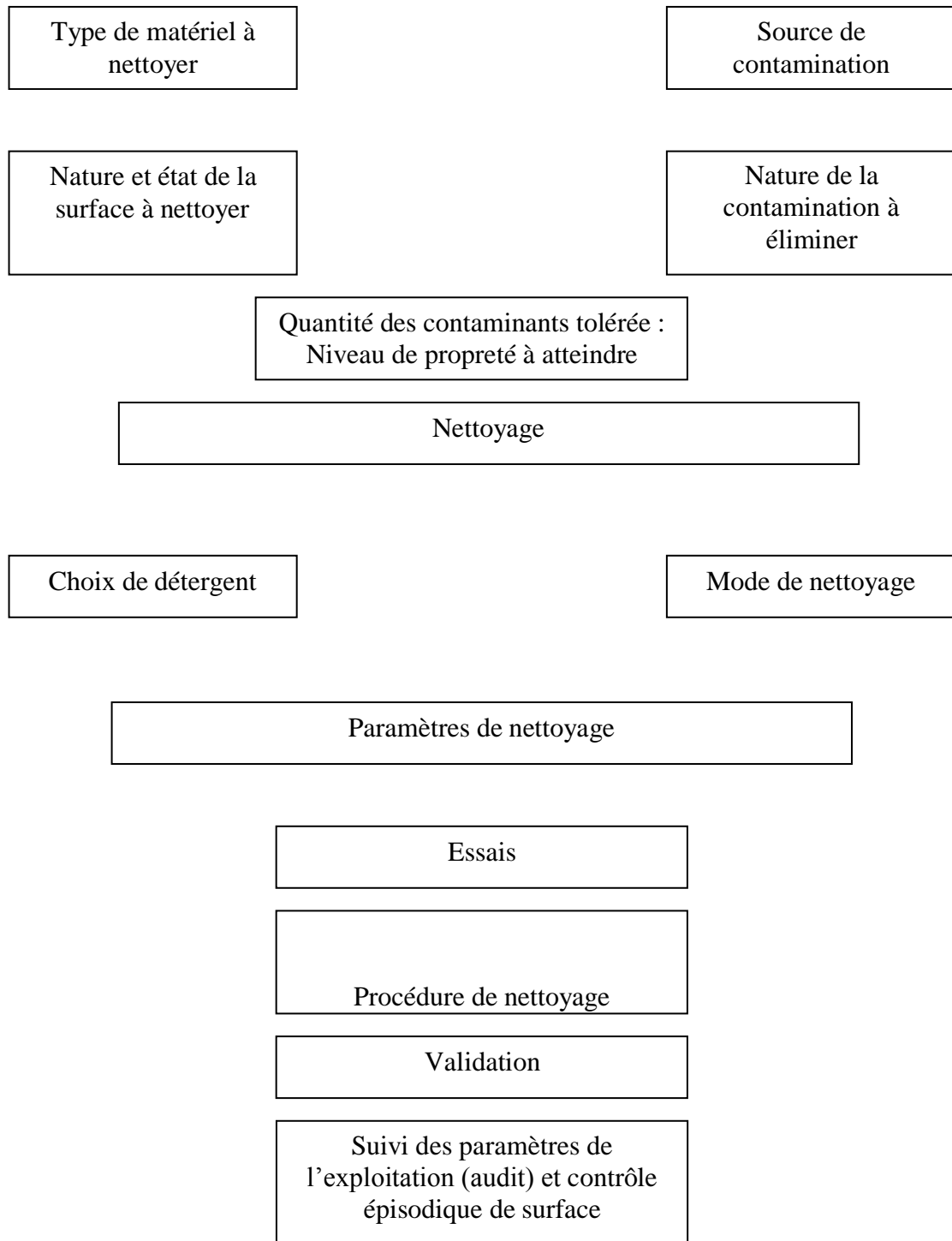


Figure 4 : Conception d'une procédure de nettoyage

II.4.1.c/ DIFFERENTS TYPES DES PROCEDURES DE NETTOYAGE

Une procédure de nettoyage efficace permet d'éliminer tous les résidus et la quasi-totalité des germes sur une surface donnée.

Il existe trois types des procédures de nettoyage [3] :

- **Nettoyage entre deux lots de même produit** : Une procédure de nettoyage allégée peut être envisagée dans deux cas : Nettoyage entre deux lots de même produit et le nettoyage entre deux lots de produit différents mais de formules qualitatives identiques.
- **Nettoyage entre deux lots de produits différents** : Il est nécessaire d'effectuer un nettoyage rigoureux lors du nettoyage entre deux lots de produits différents ou deux lots possédant le même principe actif mais des excipients différents.
- **Nettoyage après entretien** : Toutes les activités de maintenance peuvent être à l'origine d'une contamination de l'équipement. Elles devront être suivies d'un nettoyage effectué suivant des procédures rigoureuses.

II.5/ METHODES DE NETTOYAGE

Les méthodes de nettoyage des équipements de production dans une industrie pharmaceutique peuvent être réparties en trois groupes :

II.5.1/ NETTOYAGE MANUEL

Le nettoyage manuel est un nettoyage direct des surfaces à la suite d'une action mécanique apportée par l'opérateur en utilisant des outils simples et un détergent approprié. Les objets nettoyés sont rincés par trempage ou sous flux d'eau.

La grande majorité des méthodes de nettoyage manuel passe généralement par l'ordre chronologique suivant : [6]

- **Dépoussiérage** : Au cours de cette étape, l'opérateur élimine le plus gros amas des résidus de souillure. Il peut être effectué par aspiration, essuyage (à sec ou humide) ou par soufflage (réseau de gaz sous pression).
- **Lavage par un détergent (détergence)**: avant de procéder à un lavage, un démontage de l'équipement peut s'avérer nécessaire. Au cours de cette étape,

l'utilisation d'un détergent approprié à une concentration déterminée est obligatoire.

- **Élimination des solutions souillées** : La solution souillée, constituée de l'eau, de détergent, de particules de produits et d'autres souillures, doit être éliminée de l'équipement.
- **Rinçage par l'eau** (il se fait généralement par l'eau purifiée) : Il est préférable d'effectuer plusieurs rinçages successifs afin d'éliminer totalement tous les résidus non éliminés en une seule étape.
- **Désinfection** : Elle permet de détruire les microorganismes encore présents sur la surface de l'équipement après le nettoyage.

La désinfection ne peut être efficace que sur une surface parfaitement propre [20] car le désinfectant est inhibé par la matière organique existant à la surface de l'équipement (c'est pourquoi la quantité de désinfectant réellement disponible à la surface de l'équipement est réduite par rapport à celle introduite dans le milieu).

- **Élimination des solutions souillées dues au rinçage (rinçage final)** : Cette étape permet d'éliminer les résidus déjà dissous et présent à faible concentration.

La qualité de l'eau de rinçage doit être suffisante pour assurer qu'aucun contaminant ne sera introduit par cette voie.

- **Séchage** : Plusieurs procédés de nature physique ou chimique sont employés pour le séchage du matériel nettoyé. Ils permettent d'éliminer l'humidité à des degrés divers.

Les principaux procédés sont : l'envoi d'air comprimé au moyen d'un pistolet ou par évaporation dans un four à convection jusqu'à élimination totale de l'eau.

L'efficacité de ce type de nettoyage est conditionnée par le strict suivi et application de la procédure de nettoyage établie et par la bonne précision des paramètres clés d'un nettoyage (température, pression, temps et la concentration de détergent,...)

Le principal avantage de ce type de nettoyage est le ciblage des zones critiques du matériel difficilement accessibles par les autres types de nettoyage.

II.5.2/ NETTOYAGE SEMI - AUTOMATIQUE

Le nettoyage semi-automatique est semblable aux procédés automatisés mais l'intervention de l'opérateur est plus importante et indispensable.

Dans ce type de nettoyage, l'opérateur prépare la solution détergente à la bonne concentration, il active également le système de nettoyage ou certaines étapes lors d'un nettoyage en place (NEP) ou nettoyage type cabinet ou système similaire.

Le système de nettoyage en place (NEP) correspond à un assemblage de réservoirs et pompes montées sur roues installés au niveau des équipements à nettoyer. Ces systèmes sont notamment utilisés pour nettoyer les mélangeurs et les réservoirs.

Le système de nettoyage type cabinet est un système immobile constitué de matériel lourd. L'opération est automatique mais le système doit être chargé et déchargé manuellement. [3]

Ces systèmes sont notamment utilisés pour nettoyer les containers, la verrerie et certaines parties de machines.

Les vaporisateurs à haute pression, nettoyage par immersion (statique ou avec agitation) et les machines à laver industrielles font aussi partie de ce type de nettoyage.

II.5.3/ NETTOYAGE AUTOMATIQUE

L'intervention de l'opérateur est réduite car ce type de nettoyage est entièrement automatisé mais l'opérateur doit superviser le bon déroulement du procédé.

Les procédés de nettoyage doivent être conçus pour nettoyer différents équipements.

Ce type de nettoyage nécessite des installations lourdes, closes et coûteuses, c'est pourquoi il n'est pas adapté pour les sites industriels multi-produits.

Les équipements de nettoyage doivent être qualifiés et des essais de performance et de rinçage doivent être réalisés.

Le nettoyage automatique est réalisé soit par aspersion soit par circulation des fluides ou solvants, à l'ensemble de l'équipement. Ces solvants circulent à débit contrôlé pendant un temps déterminé, ceci permet d'assurer la reproductibilité du nettoyage par rapport aux procédures manuelles.

Les systèmes de nettoyage en place destinés aux pièces volumineuses et immobiles de l'appareil sont les plus couramment utilisés. Les mêmes étapes que celles décrites pour le nettoyage manuel vont s'y succéder. Les différentes opérations de contrôle seront-elles aussi automatisées.

Les inconvénients apportés par ce type de nettoyage sont essentiellement la difficulté à effectuer des prélèvements, pour le contrôle, sans perturber le cycle de lavage.

II.5.4/ COMPARAISON ENTRE LE NETTOYAGE MANUEL ET AUTOMATIQUE [8]

	Nettoyage manuel	Nettoyage automatique
Détergent	Faible concentration de détergent Détergent faiblement toxique Détergent moussant pH compris entre 7 et 10	Faible concentration de détergent Détergent peu moussant pH alcalin
Température	Température faible	Température très forte
Force mécanique	Non uniforme Difficile à quantifier Force relativement élevée	Plus uniforme Difficile à quantifier Force relativement faible
Temps	Temps faible Temps de latence entre les différentes étapes est varié	Temps élevé Temps de latence entre les différentes étapes est contrôlé
Documentation	Difficile à documenter	Facile à documenter
Reproductibilité	Non reproductible	Reproductible
Coût	Coût relativement élevé (intervention humaine, usage non contrôlé de l'eau et de détergent)	Coût modéré
Sécurité	Risque élevé pour l'opérateur (surface chaude, produits chimiques parfois toxiques)	Risque réduit pour l'opérateur

Tableau 1 : Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique

A decorative frame with a double-line border and a scalloped, ornate shape. The text is centered within the frame.

**DEUXIEME PARTIE
VALIDATION
DE NETTOYAGE**

I/ POLITIQUE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

I.1/ DEFINITION DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La validation des procédés est une exigence réglementaire, comme nous l'avons vu précédemment, qui doit être prise en compte par l'industrie pharmaceutique pour confirmer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits fabriqués.

Le guide des bonnes pratiques de fabrication définit la validation de nettoyage comme une « Preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication des médicaments ». [1]

Valider un procédé de nettoyage c'est démontrer scientifiquement, de manière documentée que les différentes étapes de nettoyage, conduisent à obtenir une surface ne comportant pas de contaminants résiduels supérieurs à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible. [4]

En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact direct avec les produits fabriqués doivent être validées.

La figure suivante décrit la méthodologie générale de la validation de nettoyage au sein

I.2/ DIFFERENTS TYPES DE VALIDATION [2]

I.2.1/ VALIDATION PROSPECTIVE

Ce type de validation est réalisé pour des procédures de nettoyage déjà appliquées.

La validation prospective est appliquée aussi à des procédures de nettoyage en cours de développement lors de la fabrication de nouveau produit en prenant en compte les différents aspects réglementaires et les paramètres.

Cette validation est effectuée avant la production de routine des médicaments destinés à la vente c'est-à-dire elle est réalisée avant la commercialisation de ceux-ci.

La méthodologie de validation de nettoyage décrite de façon générale dans cette thèse est celle d'une validation prospective.

I. 2.2/ VALIDATION CONCOMITANTE

Appelée aussi validation simultanée : Elle est réalisée durant la production de routine des médicaments destinés à la vente.

La décision de procéder à une validation simultanée doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé.

I.2.3/ VALIDATION RETROSPECTIVE

La validation rétrospective est appliquée à un produit qui a été déjà commercialisé sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle des lots. [2]

La validation rétrospective n'est acceptable que pour des procédés bien établis. Elle ne s'applique pas dans les cas, où de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou sur les équipements.

I.3/ CHOIX DE L'APPROCHE DE VALIDATION [5]

Les équipements pharmaceutiques industriels sont classés en deux catégories :

- Equipements dédiés utilisés pour la fabrication d'un seul produit, qui est généralement un produit dangereux, le site industriel est dit mono-produit.
- Equipements multi-usage utilisés pour la fabrication de plusieurs produits, le site pharmaceutique est dit multi-produits.

Parmi les sites multi-produits, on peut séparer ceux dont le matériel est dédié et ceux dont le matériel est non dédié.

On constate alors que les sites industriels pharmaceutiques sont classés en deux catégories:

- Sites mono-produit dédiés.
- Sites multi-produits dédiés ou non dédiés.

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

La validation des procédés de nettoyage est effectuée sur tout équipement utilisé lors de la fabrication d'un produit et qui est en contact direct avec ce dernier, mais il faut également accorder une attention aux parties de l'équipement qui ne sont pas en contact direct avec le produit mais dans lesquelles les produits peuvent se loger telles que les arbres rotatifs ou les jointes.

La diversité des produits fabriqués, des procédés mis en œuvre, de matériel utilisé entraînent des validations complexes, longues et coûteuses.

Pour valider le nettoyage des équipements dédiés, une approche « simplifiée » est mise en place, elle consiste à valider le nettoyage de chaque équipement après la fabrication de tout produit grâce au faible nombre de combinaisons équipement / produit possibles.

Une telle approche est difficilement réalisable pour une usine multi-produits en raison du nombre élevé des combinaisons équipement / produit et la fréquence élevée d'introduction de nouveau produit dans le processus de fabrication.

Selon la politique de l'entreprise, la solution de valider l'ensemble des équipements multi-usage non dédiés ou au contraire simplifier / optimiser la réalisation de ces validations, par une méthodologie de groupage grâce à une analyse matricielle sera retenue:

- Une matrice est préparée pour identifier l'équipement « pire cas ».
- Une matrice est préparée pour identifier le produit « pire cas ».
- Une matrice est préparée pour identifier le couple équipement / produit «pire cas».

L'application de l'approche « matricielle » demande une connaissance parfaite de

l'environnement dans lequel les validations vont être réalisées ce qui permet de grouper les produits fabriqués et les équipements par famille.

Cette méthode sera développée ultérieurement, mais déjà on peut citer les deux grands types de groupage :

- Groupage du matériel utilisé.
- Groupage des produits fabriqués.

II/ STRATEGIE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La stratégie doit être adoptée en conformité avec le type des produits fabriqués et équipements utilisés au cours de procédé de fabrication, c'est pourquoi que chaque site industriel pharmaceutique adopte sa propre stratégie de validation de nettoyage.

La stratégie de validation de nettoyage inclut le protocole de validation qui décrit les méthodes de prélèvement et les limites analytiques validées pour s'assurer que les résidus sont sous les limites prédéfinies.

II.1/ MATRICE EQUIPEMENT(S) / PRODUIT(S)

La stratégie de validation de nettoyage de tous les équipements multi-produits dans un site pharmaceutique demande une approche complexe, longue et coûteuse.

Afin de minimiser la quantité de validation nécessaire, une méthode de groupage (des produits ou équipements) est souvent nécessaire surtout quand un nombre important des produits est fabriqué au sein de plusieurs équipements. Il est possible de regrouper par famille les produits passant dans un même équipement, on ne validera alors que le ou les « pire cas » de la famille de produit pour un équipement donné.

La constitution des matrices croisant les produits fabriqués et les équipements est réalisée.

II.2/ CHOIX DE PRODUIT PIRE DES CAS OU « WORST CASE »

Lors de la validation de nettoyage, l'intérêt de déterminer un produit « worst case » ou un pire des cas est de réduire le nombre d'essai à mettre en œuvre pour valider le nettoyage d'un équipement après la fabrication de chaque produit du site pharmaceutique.

On doit préciser les caractéristiques de tout produit fabriqué au sein de l'établissement pharmaceutique : voie d'administration, nature de principe actif, solubilité, toxicité, dose thérapeutique, fréquence de fabrication, taille de lot,...

Le type de fabrication de chaque produit concerné par la validation de nettoyage doit être clairement défini : fabrication stérile, fabrication non stérile, fabrication des formes sèches, formes liquides, pâteuses, ou semi-solides,...

On doit établir une liste de produits fabriqués par famille, et on choisit un représentant possédant les caractéristiques les plus défavorables : produit pire des cas ou « worst case ».

Pour établir un regroupement et identifier un produit pire des cas en terme de nettoyabilité, il faut que l'ensemble des produits fabriqués sur le même équipement soit nettoyé selon la même procédure de nettoyage. S'il existe différentes procédures de nettoyage, le groupage n'est pas possible.

Les produits les moins critiques que le produit pire des cas fabriqués sur le même équipement et nettoyés selon la même procédure de nettoyage sont considérés comme validés.

La stratégie de regroupement permet de classer dans la même famille, les produits ayant les formulations et les caractéristiques physico-chimiques très proches ou analogues.

On établit les critères de regroupement des produits en se basant sur les caractéristiques communes et les similarités, telles que :

- Voie d'administration : orale, parentérale,...
- Forme : comprimé, liquide, crème,...
- Equipements requis de fabrication et / ou de conditionnement.
- Méthode de nettoyage : nettoyage manuel, semi-automatique, automatique.

La sélection d'un produit pire des cas est basée sur les paramètres suivants : [13]

- **Solubilité des principes actifs** : l'évaluation de ce critère doit être effectuée sur la base de la solubilité des substances dans les solvants utilisés pour le nettoyage.
- **Difficulté de nettoyage** (d'après l'expérience des opérateurs) :

Les substances difficiles à nettoyer sont identifiées. La difficulté de nettoyage pourrait être évaluée en fonction de trois catégories proposées ci-après :

- Catégorie 1 : nettoyage facile.
- Catégorie 2 : nettoyage moyen.
- Catégorie 3 : nettoyage difficile.
- **Toxicité du principe actif** : une classification de substances produites en fonction de leur toxicité (en se basant sur la DL50) devrait être effectuée.
- **Dose thérapeutique** : une évaluation de doses thérapeutiques administrées par voie orale ou parentérale doit être établie.
- **Nature de principe actif** (naturel ou synthétique) : les principes actifs peuvent être à l'origine d'une prolifération microbienne si les zones critiques difficilement accessibles de l'équipement ne sont pas nettoyées.
- **Détection en analyse**: le produit ayant une bonne limite de détection est considéré un « worst case ».

En résumé, les trois critères principaux pour pouvoir effectuer un groupage, en prenant en compte les facteurs de sélection précédents, sont :

- Les procédures de nettoyage doivent être identiques.
- Les produits doivent être fabriqués sur le même équipement.
- Les produits doivent être de même forme pharmaceutique (comprimés, liquides, crèmes,...).

Remarque : Dans certains cas, on peut considérer deux produits pires des cas, le premier est un pire des cas en terme de nettoyabilité et le second en terme de la solubilité.

II.3/ REGROUPEMENT DE MATERIEL « SIMILARITE »

On procède à une identification de tous les équipements concernés par la validation de nettoyage, on détermine la surface totale de contact de chaque équipement avec les produits fabriqués. [13]

On identifie les points critiques de chaque équipement. On regroupe, comme le cas des produits, les équipements par famille en cas de similitude.

Parfois, il apparaît souhaitable de ne pas effectuer un regroupement de matériel d'où la nécessité de valider séparément tous les équipements introduits dans la production.

Les critères de regroupement des équipements peuvent être basés sur les caractéristiques suivantes :

- Accessibilité.
- Complexité des équipements.
- Mode de fonctionnement.
- Facilité de désassemblage.
- Points critiques (présence des endroits difficiles à nettoyer).
- Méthodes (nettoyage manuel, semi-automatique, automatique) et paramètres de nettoyage (température, pression du procédé,...) communs.
- Taille de l'équipement.

II.3.1/ AVANTAGES ET LIMITES DE LA METHODE DE GROUPEMENT [13]

Les avantages de la méthode de groupage sont nombreux, mais les plus importants sont cités ci-dessous :

- Harmoniser les procédures de nettoyage.
- Gagner du temps et d'argent.
- Nombre d'essai réduit, seuls les produits pires des cas sont suivis.
- Possibilité de ne pas revalider l'équipement si un nouveau produit est introduit dans le procédé et si celui-ci n'est pas un « worst case ».
- Mieux connaître le procédé d'un site pharmaceutique : la méthode de groupage oblige à faire un état des locaux minutieux.
- Diminution du nombre de méthodes analytiques à valider.

Comme toute méthode, le regroupement des produits ou des équipements présentent des limites en raison de :

- Difficulté à grouper le matériel.
- Faire un sur-nettoyage dans certain cas.
- Revalidation si un nouveau produit pire des cas est introduit.

- Solidité du raisonnement.

II.4/ SELECTION DES CONTAMINANTS À RECHERCHER

En général, la validation de nettoyage s'adresse aux situations ou aux étapes du procédé où la contamination présente les plus grands risques pour la qualité du produit fabriqué.

Un certain nombre de contaminants peuvent être présents dans les lots suivants fabriqués sur le même équipement.

II.4.1/ CONTAMINANTS CHIMIQUES

II.4.1.a/ RESIDUS MEDICAMENTEUX

Ils sont issus de la formulation des médicaments, ils sont présentés par :

- Les résidus de principe actif et/ou excipient du produit précédent.
- Les résidus des produits de dégradation ou de neutralisation du produit fabriqué.
- Les résidus de substance chimique ajoutée par erreur dans les médicaments au cours de production.
- Conservateurs et anti-oxydants entrant dans la formule de produit précédemment fabriqué.

II.4.1.b/ RESIDUS ISSUS DES MOYENS DE NETTOYAGE

- **Résidus chimiques issus du matériel de nettoyage** : le matériel de nettoyage (éponge, chiffon,...) doit être qualifié afin de démontrer l'absence de re-largage de contaminant issu de matériel de nettoyage.
- **Eau de rinçage** peut favoriser la prolifération microbienne si elle n'est pas totalement éliminée de la surface de l'équipement.
- **Résidus de détergent et/ou désinfectant** : la recherche d'éventuelle trace de détergent est encore souvent ignorée lors de la validation de nettoyage bien que celle-ci soit une exigence de la FDA. [29]. Le point le plus problématique est que la composition des détergents utilisés soit brevetée, donc les données inaccessibles. Il est alors extrêmement difficile d'obtenir leur composition afin de déterminer quels composants pourraient induire une contamination.

Les études toxicologiques sont parfois disponibles auprès de fabricant. Celui-ci peut alors fournir des données concernant une éventuelle toxicité. A défaut, il faudra considérer le produit comme nocif.

- **Lubrifiants, substances chimiques re-larguées par l'équipement** : éclats de verre, peinture, métaux,...
- **Produits chimiques** générés par les produits de maintenance des équipements.

II.4.2/ CONTAMINANTS BIOLOGIQUES

La recherche des contaminants microbiologiques au cours d'une étude de validation de nettoyage doit être une exigence pour les produits stériles et parentéraux.

Les germes pathogènes recherchés au cours d'une validation de nettoyage des équipements de production sont :

- Bactéries : Escherichia Coli, Bacillus, Staphylocoques, Micrococcus, Salmonelles...
- Champignons, Levures, Virus.

La contamination microbiologique est appréciée selon les cas par le dénombrement des germes totaux et / ou des germes spécifiés.

II.4.3/ CONTAMINANTS PARTICULAIRES

Au cours de la validation de nettoyage des équipements de production, on doit spécifier la nature des contaminants particuliers à rechercher.

La contamination particulaire est évaluée par le nombre, la taille et la nature des particules.

La recherche de tous les contaminants ne peut être réalisée pour des raisons de coût des méthodes analytiques, de temps,...

II.5/ CRITICITE DU MATERIEL

La réalisation de telle étude de criticité s'effectue conjointement avec les opérateurs et peut être résumée en trois principales étapes :

- Découpage de l'équipement en zones et éléments.
- Définition de la criticité au point de vue accumulation de produit et difficulté de nettoyage.
- Calcul de la criticité globale.

Pour chaque équipement de production, un classement prenant en compte la difficulté de nettoyage des éléments et présence des zones d'accumulation de produit est effectué :

Niveau	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Classement			
Classement de la difficulté de nettoyage	Il existe des jointes, coudes, angles, volume mort. Partie non immergée	Il n'existe pas de jointes, coudes, angles, volume mort, immersion partielle et partie non immergées accessible. Ou Il existe des jointes, coudes, angles, volume mort, immersion complète.	Il n'existe pas de jointes, coudes, angles, volume mort. Immersion complète.
Classement des zones d'accumulation de produit	Accumulation très importante de produit	Accumulation importante de produit	Faible accumulation de produit

Tableau 2 : Classement des équipements de production

On constate que la criticité des zones d'un équipement est déterminée en suivant la matrice suivante :

		← Accumulation de produit		
		Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
↑ Difficulté de Nettoyage	Niveau 1	1	2	3
	Niveau 2	2	4	6
	Niveau 3	3	6	9

Tableau 3 : Détermination de la criticité globale des équipements de production

Plus le niveau est bas, plus la zone est critique.

Après avoir identifié le produit « pire cas » sur lequel va s'effectuer la validation ainsi que les zones critiques de l'équipement à échantillonner, il convient alors de déterminer les méthodes d'échantillonnage existantes.

II.6/ PLAN D'ECHANTILLONNAGE

Si la détermination ou le choix de produit ou d'équipement « worst case » est une étape clef dans le cadre de la validation de nettoyage dans un site pharmaceutique, le choix d'une bonne méthode d'échantillonnage puis d'analyse conditionne la réussite de cette validation.

Il existe deux grands types d'échantillonnage jugés acceptables :

- Echantillonnage direct de la surface : swab test (essuyage, écouvillonnage, contact).
- Echantillonnage indirect : récupération des eaux de rinçage (aspersion).

L'idéal consiste généralement à associer les deux méthodes, particulièrement dans le cas où certaines pièces d'équipement ne sont pas assez accessibles pour permettre un échantillonnage direct des surfaces.

Le choix de la méthode d'échantillonnage est directement conditionné par :

- La facilité de sa mise en œuvre.
- La surface à tester.
- Le type de contaminant à rechercher.

- Le rendement de récupération obtenu.
- Le coût de prélèvement par analyse.

II.6.1/ ECHANTILLONNAGE DIRECT DES SURFACES [14]

Cette méthode est encore connue sous le nom de « swab sampling » ou « swabing ».

Le prélèvement direct de surface s'applique à tous les types de surface et à tous les équipements de production.

Le swab peut être de différentes natures : un écouvillon, une compresse tissée ou non tissée, une empreinte de gélose ou un morceau de tissu (ou autre support) imprégné d'un solvant.

Il faut choisir le matériel d'échantillonnage de façon que ses matières extractibles ne soient pas interférées avec les résidus recherchés.

Généralement, un seul swab peut être utilisé pour un site de prélèvement donné. [30]

Si la récupération des résidus avec un seul swab est faible, on utilise deux swabs par site de prélèvement pour améliorer le taux de recouvrement.

Les surfaces échantillonnées sont choisies de manière à se déplacer dans les conditions les plus défavorables (surfaces difficiles à nettoyer, grand nombre de points critiques difficilement accessibles par le nettoyage).

La zone à échantillonner doit être parfaitement définie et délimitée.

La surface de prélèvement doit être minimale mais suffisante pour que la quantité des contaminants soit détectée et donc quantifiée par la méthode analytique choisie.

Chaque site industriel pharmaceutique détermine la surface de prélèvement qui lui est convenable.

Mais, généralement on considère une surface standard de prélèvement de 25 cm² délimitée par un gabarit convenable.

Les résultats obtenus sont ensuite rapportés à toute la surface de l'équipement.

La surface à tester est frottée deux fois par le même swab comme indiqué ci-dessous :

Si on suppose une répartition homogène des salissures sur toute la surface de l'équipement, une valeur recommandée peut être fixée pour la teneur en écouvillon.

Connaissant la surface totale de l'équipement, ainsi que la quantité maximale résiduelle tolérée justifiée par le calcul du MACO, sera détaillé plus loin, on détermine la quantité maximale résiduelle admissible par unité de surface. [13]

$\text{Limite tolérée par unité de surface (g / cm}^2\text{)} = \frac{\text{Quantité maximale admissible (ppm)} \times \text{Taille de lot suivant (g)} \times 10^6}{\text{Surface de l'équipement (cm}^2\text{)}}$

Ainsi, connaissant la surface échantillonnée, ainsi que la quantité résiduelle après analyse, il est possible de comparer les résultats :

$$\frac{\text{Quantité résiduelle}}{\text{Surface échantillonnée}} < \text{Limite tolérée}$$

II.6.2/ ECHANTILLONNAGE INDIRECT DES SURFACES

Elle consiste à récupérer une quantité déterminée de solvant nécessaire au rinçage de l'équipement (le plus souvent l'eau) afin d'extraire des contaminants résiduels.

Le solvant doit être choisi en fonction de la solubilité du produit recherché et doit posséder les mêmes propriétés que celui utilisé pour la méthode d'essuyage.

Cette méthode est appelée également « rince sampling ».

Deux types de prélèvement des eaux de rinçage peuvent être mis en place :

- Récupération de solvant de rinçage final de nettoyage (utilisé si les résidus recherchés provoquent une contamination importante du lot suivant).
- Solvant récupéré après la phase de rinçage final de nettoyage.

Le solvant de prélèvement peut être de l'eau, un solvant aqueux ou organique. Parfois, il demeure nécessaire de mélanger deux solvants dans lesquels le contaminant est très soluble mais le mélange doit être compatible avec la surface à échantillonner.

On doit s'assurer du contact entre toute la surface à échantillonner et le solvant de rinçage.

Si le composé est insoluble dans le solvant de rinçage, on prélève des échantillons à différents niveaux du récipient contenant le solvant récupéré afin d'estimer la quantité totale des résidus dans toute la surface de l'équipement.

Avant de procéder à une analyse de l'échantillon, une évaporation de solvant ou extraction de l'échantillon peuvent parfois s'avérer nécessaire.

Les solvants de rinçage sont conservés dans des conditions prédéterminées dans le protocole de validation (au frais ou à l'abri de la lumière) en attendant l'analyse.

Les échantillons de rinçage permettent d'échantillonner une grande surface de même que des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés de routine (tuyauterie, condenseurs, joints d'étanchéité,...).

Cette technique donnera probablement la meilleure image de la quantité des résidus dans l'équipement.

Il est nécessaire de connaître la surface totale de l'équipement et le volume de solvant de rinçage par unité de surface.

Les techniques de prélèvement les plus utilisées : trempage ou rinçage des pièces de l'équipement dans un volume déterminé de solvant, ou par remplissage de l'équipement (on circule le solvant pendant un temps largement suffisant pour permettre la dissolution de tous les résidus présents à la surface de l'équipement).

La quantité des résidus est très faible par rapport au solvant de rinçage, il faut alors vérifier que les concentrations de la solution ne sont pas inférieures à la limite de détection de la méthode analytique appliquée.

Pour préciser exactement le volume de solvant de rinçage, on utilise un pulvérisateur ou on récupère l'ensemble du solvant de rinçage dans un récipient gradué avant d'être analysé.

La limite tolérée des résidus chimiques par unité de volume est donnée par la formule suivante :

$$\text{Limite tolérée par unité de surface (g / cm}^2\text{)} = \frac{\text{Quantité maximale admissible (ppm)} \times \text{Taille de lot suivant (g)} \times 10^6}{\text{Surface de l'équipement (cm}^2\text{)}}$$

Une fois déterminer la concentration de l'échantillon dans un volume de solvant utilisé pour l'échantillonnage par une méthode analytique appropriée, on compare les résultats :

Concentration d'échantillon < Limite tolérée

Remarque : On ne récupère pas seulement les dernières eaux de rinçage mais tout le volume de solvant utilisé lors de toutes les étapes de nettoyage de l'équipement, car une quantité importante de résidus peut être éliminée lors du premier rinçage.

II.6.3/ TAUX DE RECOUVREMENT

L'évaluation du taux de recouvrement est une étape obligatoire dont le résultat sera utilisé pour les calculs de la quantité de contaminants résiduels.

Le taux de récupération doit être établi pour chaque produit « worst case », selon une méthode appropriée.

La méthode servant au calcul de ce taux consiste à déposer une quantité connue d'un produit de référence identifié comme produit pire des cas, sur une surface identique à celle de l'équipement faisant l'objet de la validation de nettoyage (c'est-à-dire qu'on doit se placer dans les conditions aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement).

On applique la même technique d'échantillonnage (même type de swab, même volume de solvant de rinçage récupéré,...). L'échantillon récupéré est analysé selon la même méthode d'analyse choisie.

Le taux de recouvrement est calculé selon la relation suivante :

$$\text{Taux de recouvrement} = \frac{\text{Quantité mesurée}}{\text{Quantité déposée}} \times 100$$

Le taux de recouvrement est le produit de deux rendements :

$$\text{Taux de recouvrement} = \text{Rendement de récupération} \times \text{Rendement analytique}$$

Le rendement de récupération est le rapport entre la quantité récupérée et la quantité déposée. Le rendement analytique est le rapport entre la quantité recueillie (introduite dans l'appareil) et la quantité mesurée.

Si la méthode d'échantillonnage par swab est la méthode de prélèvement choisie, le taux de recouvrement sera calculé selon la relation suivante :

$$\text{Taux de recouvrement} = \text{Rendement de récupération} \times \text{Rendement analytique} \times \text{Rendement de désorption}$$

Les rendements de récupération et analytique sont calculés selon la même formule que précédemment. Le rendement de désorption est le rapport entre la quantité de produit recueillie par swab et la quantité introduite dans l'appareil de mesure.

Pour valider la méthode d'échantillonnage, le taux de recouvrement, selon la FDA, doit être supérieur à 50%.

Le taux de recouvrement inférieur à 50% doit remettre en cause la technique d'échantillonnage.

II.6.4/ AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE CHAQUE METHODE DE PRELEVEMENT [13]

	Avantages	Inconvénients
Prélèvement direct de surface (swab, count tact)	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode préférée par les BPF et préconisée par la FDA. - Adapté à des équipements variés. - Etablissement d'une cartographie de la contamination résiduelle. - Action mécanique est apportée par l'opérateur (coût bas). - Contact direct avec la surface à tester. - Prélèvement des zones critiques non accessibles. - Méthode peu coûteuse. - Les résultats de quelques points de prélèvement peuvent être extrapolés à la surface totale de l'équipement. - Dénombrement direct des germes apporté à la surface de la boîte count tact. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité de valider la méthode de prélèvement. - Dépend du plan d'échantillonnage. - Difficulté de déterminer le rendement de prélèvement. - L'obligation d'avoir une surface plane pour le prélèvement par la gélose count tact. - Interférences possibles entre le matériel de prélèvement et la surface à échantillonner. - Difficulté de calculer la surface de l'équipement à configuration male connue. - Méthode difficile à standardiser : force de frottement, durée de contact entre la surface et le support se différent d'un
Prélèvement indirect de surface (solvants de rinçage)	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode acceptée par la FDA. - Facile à mettre en œuvre (méthode pratique). - Echantillonner une surface plus large. - Prélèvement des contaminants présents à petite quantité. - Méthode plus représentative de la propreté de l'ensemble des équipements. - Echantillonner des zones non accessibles par la méthode de swab (recoins difficiles à atteindre qui ne peuvent pas être démontés). - Extraction des contaminants résiduels est totale (si respect du temps de contact et la condition de solubilisation du contaminant dans le solvant de rinçage). 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode adaptée par les BPF sous conditions. - rendement de prélèvement n'est pas déterminé avec précision. - Coût élevé si autre solvant que l'eau. - Faible action mécanique. - Configuration complexe de certain équipement. - Non applicable pour les équipements électriques ou les équipements ne pouvant pas complètement rincés (presse à comprimer, séchoir à lit d'air fluidisé).

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des méthodes de prélèvement

II.7/ CRITERES D'ACCEPTATION

Dans la fabrication des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux, il faut fixer des niveaux d'acceptation pour les résidus potentiels tels que les principes actifs, les excipients, les produits de dégradation, les agents de nettoyage, la charge microbienne et les endotoxines.

La limite d'acceptation est la quantité maximale des contaminants spécifiés tolérée ou acceptable pouvant être rapportée à la surface de l'équipement ou à la dose de produit de lot suivant.

La détermination des critères d'acceptation ou encore la quantité maximale admissible après le nettoyage est l'une des étapes les plus critiques de la mise en place d'une stratégie de validation.

Au-dessous de la limite préétablie, la contamination est considérée comme non significative. Dans ce cas on considère l'équipement comme étant « propre ».

Au-dessus de la limite d'acceptation, la contamination résiduelle est considérée comme significative. Dans ce cas, l'équipement est mal nettoyé et donc « non propre ».

Les limites doivent être pratiques, accessibles et vérifiables.

Quelque soit le contaminant recherché, les paramètres liés à l'équipement (surface en contact direct avec le produit, points critiques, capacité,...), au lot suivant (taille de lot, dose journalière thérapeutique,...), au facteur de sécurité, au facteur de récupération des résidus par la méthode de prélèvement prédéterminée doivent être établis.

Les limites d'acceptation doivent être inférieures au seuil de détection des meilleures méthodes analytiques existantes.

Il n'y a pas si longtemps, la limite de détection des méthodes analytiques était de 10 ppm pour certaine technique. A l'heure actuelle, on peut atteindre une limite de 1 ppb voir 1 ppt avec les techniques les plus pointues. Ces équipements sont chers non couramment admis au sein de toute industrie pharmaceutique.

Il n'existe pas des exigences réglementaires pour le calcul des critères d'acceptation de propreté des équipements de production : chaque site industriel pharmaceutique fixe et justifie les critères d'acceptation étant les mieux appropriés à son activité.

II.7.1/ CRITERES D'ACCEPTATION DES CONTAMINANTS CHIMIQUES

Il est préférable qu'aucun résidu de contaminants chimiques (principes actifs, excipients, produits de dégradation, agents de nettoyage,...) ne soit présent dans le produit fabriqué.

Des limites d'acceptation doivent être déterminées afin d'évaluer les risques de contamination croisée des médicaments produits dans le même équipement.

II.7.1.a/ RESIDUS MEDICAMENTEUX

La contamination par des résidus de produit médicamenteux doit répondre à des critères définis, les plus utilisés par les industries pharmaceutiques sont : [12]

- Critère visuel.
- Critère du millième (1/1000 de la dose thérapeutique).
- Critère de 10 ppm.

Les formules déterminant les limites d'acceptation des résidus sont basées sur la sécurité pour le patient afin d'éviter les effets non désirés sur l'organisme récepteur (infections, effets toxicologiques, effets pharmacologiques, allergies,...).

a. Critère visuel

Aucune quantité de résidu ne doit être visible à l'œil nu grâce à un éclairage suffisant sur l'équipement une fois le nettoyage a été effectué.

Les nettoyages doivent se répéter jusqu'à ce que l'aspect visuel du matériel soit exempt de toute sorte de résidus.

Aucun prélèvement ne sera entrepris si la propreté visuelle de l'équipement n'est pas atteinte.

On peut valider une limite de détection visuelle de l'ordre de $1 \rightarrow 4 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ sur une surface plate d'acier inoxydable en s'aidant d'une source lumineuse.

b. Critère du millième

Le risque calculé par ce critère est celui de concentrer une dose pharmacologiquement active du produit A dans la prise journalière thérapeutique du produit B (les deux produits sont fabriqués sur le même équipement) que pas plus de 0,1% (facteur de sécurité pour

les produits oraux) de la dose thérapeutique normale de produit A (pire des cas) ne peut être présent dans la dose quotidienne maximale du produit B sans la manifestation d'aucun effet nocif pour la santé du patient.

Selon le critère du millième, la quantité du produit A (en mg) tolérée par cm² de surface ne doit pas dépasser la valeur suivante :

$$\text{Quantité tolérée de A par unité de surface (mg / cm}^2\text{)} = \frac{1}{1000} \times \frac{\text{DJT}_A \times \text{NUP}_B}{\text{NPJ}_B \times \text{surface commune entre A et B (cm}^2\text{)}}$$

DJT A : dose journalière thérapeutique de produit A. NUPB : Nombre d'unité de prise de produit B par lot. NPJ B : Nombre de prise journalière de produit B.

Plus le produit B est grand en terme d'unités de prise plus la quantité résiduelle de produit A admissible est plus grande.

Plus la surface commune entre A et B est grande plus le risque de contamination est grand et la quantité autorisée de produit A est petite.

c. Critère de 10 ppm

Ce critère signifie qu'on ne doit pas trouver plus de 10 parties de produit A dans un million de parties de produit B, autrement dit on ne doit pas trouver plus de 10 mg de produit A dans 1 Kg de produit B.

La quantité de produit A (en mg) tolérée par cm² de surface ne doit pas dépasser la valeur suivante :

$$\text{Quantité tolérée de A par unité de surface (mg / cm}^2\text{)} = \frac{10 \times \text{Taille de lot B (Kg)}}{\text{Surface de l'équipement commune entre A et B (cm}^2\text{)}}$$

Fourman et Mullen [4] écrivent que la limite à retenir sera toujours la valeur la plus stricte des trois lorsque les méthodes analytiques le permettent.

Cette confirmation mérite d'être discutée.

Comment justifier que le critère le plus restrictif n'a pas été pris en compte lorsque les méthodes de détection ne permettent pas d'atteindre cette valeur ? Peut-on raisonnablement soutenir que le site pharmaceutique ne dispose pas de moyens adaptés pour quantifier une telle limite, alors que la réglementation (FDA) impose de remettre constamment en cause les méthodes analytiques, et donc doit-on se contenter d'une limite plus haute afin de rencontrer la limite de détection et de quantification de la méthode analytique ?

La seconde interrogation que pose la méthode du choix de la valeur stricte des trois est :

Comment justifier la non homogénéité des limites des quantités résiduelles sur l'ensemble des équipements d'un site ? Peut-on tolérer 2 ppm sur le matériel à l'étape n-1 de la fabrication puis 8 ppm sur le matériel à l'étape n ?

On remarque l'absence d'application du rendement de récupération de la technique de prélèvement à la formule de calcul des limites acceptables.

Pour résoudre ce problème, la stratégie proposée est d'adopter une politique d'ensemble pour le nettoyage et la validation de nettoyage, en terme de quantité résiduelle.

Le tableau suivant propose un exemple de politique en accordant avec les méthodes de contrôle analytique et les limites de détection et quantification les plus courantes.

Il s'agit en fait de majorer les risques en fonction de la toxicité des principes actifs sur un site multi-produits et ce pour l'ensemble des équipements.

Produits fabriqués	Produits précédents		
	Toxique	Nocif	Non nocif
Toxique	1 ppm	10 ppm	50 ppm
Nocif	1ppm	10 ppm	50 ppm
Non nocif	1ppm	10 ppm	50ppm

Tableau 5 : Critères d'acceptation dans le cadre d'une politique de validation de nettoyage

Si, par exemple, le produit A est considéré comme toxique (en se basant sur la DL50) et que par la suite, le produit B fabriqué est non nocif, la quantité résiduelle tolérée de produit A dans le produit B est de 1 ppm.

Si un produit C, nocif est ensuite fabriqué sur le même équipement, alors la quantité résiduelle admissible sera de 50 ppm.

Ces valeurs doivent être scientifiquement justifiées.

La justification est faite par le calcul du **MACO** (Maximum Allowable Carry Over).

Cette méthode calcule la quantité maximale tolérée d'un produit A dans un produit B sans que l'on puisse observer d'effet pharmacologique de A à la suite de l'administration de B.

Pour calculer MACO, deux cas se figurent :

- **Calcul de MACO en se basant sur la dose thérapeutique quotidienne**, c'est-à-dire que les données thérapeutiques des deux produits sont disponibles : [15]

$$\text{MACO} = \frac{\text{Dt}_{\min A} \times \text{T}_{\min B}}{\text{F} \times \text{DTJ}_B}$$

$\text{Dt}_{\min A}$: dose thérapeutique minimale de produit A. $\text{T}_{\min B}$: taille de lot minimum de produit B.

F : facteur de sécurité

DTJ_B : dose thérapeutique journalière de produit B (dose maximale prescrite).

Généralement, le facteur de sécurité diffère selon la voie d'administration :

F = 1 / 100 pour la voie

cutanée. F = 1 / 1000 pour

la voie orale.

F = 1 / 10000 pour la voie injectable.

Pour avoir le MACO en ppm, on multiplie le MACO, calculé précédemment par 10^6 et on divise par la taille de lot suivant.

– **Calcul de MACO en se basant sur les données thérapeutiques de B et toxicologiques de A**

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

Il faut d'abord calculer ce qu'on appelle NOEL (No Observable Effect Level) ou DSEO (Dose Sans Effet Observable) ou encore DPPC (Dose Par Prise Calculée).

$$\text{NOEL} = \frac{\text{DL}_{50} \times \text{PMA}}{2000}$$

DL₅₀ : dose létale de produit A (mg / Kg).

PMA : poids moyen d'un adulte (70Kg).

MACO peut être calculé en fonction de
NOEL.

$$\text{MACO} = \frac{\text{NOEL} \times T_{\min B}}{F \times \text{DTJ}_B}$$

II.7.1.b/ RESIDUS DES AGENTS DE NETTOYAGE

La plupart des fournisseurs ne donnent pas à l'utilisateur la composition exacte de détergent utilisé ce qu'il est difficile d'entreprendre une recherche des traces de constituants.

Le nombre des constituants des agents de nettoyage doit être limité au minimum nécessaire pouvant assurer un nettoyage efficace.

Il n'existe pas de réglementation spécifique sur les limites d'acceptation des résidus des détergents.

Des études toxiques de détergent doivent être établies par le fabricant, à partir de ces données, il est possible de calculer les limites de la quantité résiduelle tolérée de détergent, comme le cas de produit pire des cas, en appliquant la formule de MACO vue précédemment.

George Verghese [12] affirme que la dose létale (DL50) orale est le plus souvent utilisée pour les produits de nettoyage. Il a proposé comme limite acceptable de résidu des produits de nettoyage : « moins de 1 / 1000 de la DL50 du détergent dans la dose journalière maximale d'un produit fabriqué sur le même équipement nettoyé », c'est le critère du millième.

II.7.2/ CRITERES D'ACCEPTATION MICROBIOLOGIQUES

D'une manière générale, il n'y a pas de critères normatifs pour établir les limites d'acceptation microbiologiques des équipements de production, chaque site industriel pharmaceutique définit ses propres critères internes en raison de la diversité des médicaments, des produits de nettoyage, des contaminants microbiologiques à rechercher.

La présence de certaines espèces de germes à la surface de l'équipement de production tels qu'Escherichia coli, Salmonelle, Staphylococcus aureus, serait ordinairement inacceptable.

II.7.3/ CRITERES D'ACCEPTATION DES CONTAMINANTS PARTICULAIRES

La contamination particulaire est évaluée par le nombre, la taille et éventuellement la nature des particules.

On procède au contrôle des particules sur les équipements à l'aide d'un compteur électronique de particules.

II.8/ DETERMINATION DU NOMBRE D'ESSAI

Le procédé de nettoyage d'un équipement multi-produits est validé trois fois via la vérification de :

- La prolifération microbienne.
- L'efficacité du procédé de nettoyage (par inspection visuelle).
- La réduction de résidus du pire produit fabriqué dans cet équipement.
- La réduction des agents nettoyants.

III/ VALIDITE DE NETTOYAGE

III.1/ TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DE LA PRODUCTION ET LE DEBUT DE NETTOYAGE (DEHT)

Généralement, il n'y a pas de règles pour déterminer les deux temps de latence, seule l'expérience des opérateurs sur le terrain peut le ou les définir précisément.

Compte tenant de la contrainte de la production, d'une manière générale, le temps de latence maximal entre la fin de la production et le début de nettoyage n'excède pas les 48 heures.

III.2/ TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DE NETTOYAGE ET LE DEBUT DE LA PRODUCTION (CEHT)

La détermination et la validité de ce temps de latence permet de s'assurer que le matériel est maintenu dans un « état propre » pendant la durée de stockage et qu'il peut être utilisé dans une nouvelle production sans re-nettoyer.

En maîtrisant les trois paramètres suivants, on peut stocker l'équipement le plus grand temps possible :

- Caractéristiques de l'équipement nettoyé.
- Nature des éventuelles contaminations.
- Conditions de stockage de l'équipement.

La validation de temps de latence entre la fin de nettoyage et le début de la production reste extrêmement lourde, le matériel doit rester immobilisé afin d'atteindre l'expiration de ce délai et ainsi pouvoir pratiquer des analyses.

III.3/ REVALIDATION

Le procédé de nettoyage devrait être évalué à intervalle défini et revalidés au besoin, les méthodes de nettoyage manuel devraient être réévaluées à intervalles plus fréquents que des systèmes de nettoyage sur place « CIP ».

La revalidation de nettoyage est effectuée, généralement, en deux cas :

- Revalidation en cas de changement du procédé de nettoyage ou d'introduction d'un nouveau produit.

Revalidation périodique à intervalle régulière selon une fréquence tenant compte les spécifications liées à l'activité.

III.3.1/ REVALIDATION EN CAS DE CHANGEMENT [7]

La revalidation est rencontré lorsqu'un changement significatif intervient sur le procédé de nettoyage.

Les changements, qui requièrent une évaluation et potentiellement une revalidation, incluent mais ne se limitent pas au :

- Changement de la taille de lot.
- Changement du procédé de nettoyage (paramètres de nettoyage : durée, température, méthodes de nettoyage, taille de lot,...).
- Modification significative apportée à l'équipement de production.
- Changement de la formulation du procédé de fabrication.
- Profonde modification des conditions de fabrication.
- Changement des matières.
- Changement de fabricant des matières premières.
- Changement de la formulation et /ou du procédé de produits de façon significative.

III.3.2/ REVALIDATION PERIODIQUE

La revalidation a pour but de s'assurer que le système est maintenu dans un état validé lorsqu'un aucun changement significatif n'a été réalisé.

Une revalidation périodique systématique peut être jugée nécessaire au cours de :

- Production occasionnelle.
- Procédé particulièrement critique (remplissage aseptique, autoclave,...).

L'assurance de la qualité doit évaluer la nécessité d'une revalidation qui peut être faite tous les 6 mois ou tous les ans. Une revue périodique doit être établie, elle inclut les données et les paramètres du procédé de nettoyage afin de démontrer que le procédé est sous contrôle.

IV/ DOCUMENTATION

Elle est composée des documents suivants :

- Plan de validation.
- Protocole de validation..
- Rapport de validation.

IV.1/PLAN DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE [17]

Le plan maître de validation est un document qui résume la philosophie générale et les intentions de l'industrie pharmaceutique, il doit être approuvé par le système d'assurance de la qualité en posant les questions suivantes :

- Que cherche-t-on ?
- Qui fait ? Quoi ? Quand ? Comment ?
- Qui peut altérer la qualité du produit durant la validation ?

Le plan maître de validation devrait donner un aperçu de l'ensemble de l'exercice de validation, de sa structure organisationnelle, de son contenu et de sa planification. Les principaux éléments de ce plan sont la liste ou l'inventaire des points devront être validés et le calendrier de planification. Toutes les activités de validation liées aux opérations techniques critiques devraient figurer dans le plan maître de validation. Ce plan devrait inclure toutes les validations prospectives, concomitantes et rétrospectives de même que les revalidations.

IV.2/ PROTOCOLE DE VALIDATION

Le protocole de validation est un plan écrit indiquant comment la validation sera effectuée et précisant notamment les paramètres d'essai, les caractéristiques de produit fabriqué, l'équipement concerné par cette validation, méthode d'analyse et d'échantillonnage appliquée, critères d'acceptation, ...

IV.3/ RAPPORT DE VALIDATION

Le rapport de validation est rédigé par les membres de validation de nettoyage. Il doit être rédigé en accord avec la procédure générale, le protocole de validation et les résultats obtenus.

Le rapport de validations est établi après la réalisation du nombre d'essai fixé par le protocole de validation.

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

V/ AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La mise en place d'une stratégie de validation va avoir des répercussions sur le fonctionnement de l'industrie pharmaceutique. Le tableau suivant confronte les avantages et les inconvénients de la validation de nettoyage afin d'évaluer les conséquences et de mesurer l'impact dans la mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage.

	Avantages	Inconvénients
Milieu	Optimisation des flux Meilleure maîtrise de l'environnement du procédé	-
Matériel	Optimisation des procédés de nettoyage	Immobilisation du matériel de production et d'analyse
Main d'œuvre	Valorisation de nettoyage en tant qu'activité pharmaceutique Valorisation de l'équipe de nettoyage	Nécessité de dégager du temps pour des différents acteurs Moyens nécessaires importants Nécessité d'un chef de projet
Méthodes	Conformité aux exigences réglementaires Meilleure connaissance du procédé Démonstration de l'efficacité et de la reproductibilité des procédés de nettoyage Gain de temps pour la recherche des causes en cas de la non-conformité Mise en place d'une méthodologie réutilisable	Bouleversement des plannings de production (désorganisation momentanée)

Coût	<p>Réduction des coûts des contrôles, des temps d'analyse</p> <p>Optimisation et maîtrise des coûts de nettoyage</p>	<p>Diminution momentanée de la production</p> <p>Possibles investissements :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remise en cause du matériel de nettoyage. - Remise en cause du matériel de production (matériel dédié, nouveau matériel d'analyse,...)
-------------	--	--

Tableau 6 : Avantages et inconvénients de la validation de nettoyage

TROISIEME PARTIE :
SUIVI DE LA VALIDATION DE
NETTOYAGE AU SEIN D'ELKENDI
PHARMACEUTICAL

I/ PRESENTATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :

Très souvent et encore trop souvent, la validation et en particulier la validation de nettoyage sont assez mal vécues par les industries pharmaceutiques.

Dès la création du site industriel El Kendi Pharmaceutical à Rahmania (Alger) en 2008, les responsables de différents départements de l'industrie pharmaceutique sont intéressés à la validation de nettoyage des équipements de production car ils ont saisi les risques liés à la contamination croisée de produits résultés par le mauvais nettoyage des équipements, ainsi que le nombre important de retour des lots au niveau mondial.

II/ MATERIELS ET METHODES :

II.1/ NOTION DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La validation de nettoyage des équipements de production dans un site industriel pharmaceutique, est de démontrer scientifiquement et de manière documentée, que les différentes étapes d'un procédé de nettoyage de l'équipement conduisent à obtenir une surface ne comportant pas de contaminants microbiologiques ou chimique supérieurs à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible.

La validation des procédés de nettoyage a pour objectif de vérifier si ces procédés permettent d'éliminer efficacement les résidus de produits et produits de dégradation étant à l'origine d'une prolifération microbienne.

II.2/ PROGRAMME DE VALIDATION D'UN NETTOYAGE

Dans le cadre du contrôle de la contamination du produit à partir des équipements, des programmes de validation de nettoyage ont été établis et systématiquement appliqués pour démontrer l'efficacité des procédures de nettoyage utilisées dans le processus de production des médicaments.

Le programme de validation a comporté les étapes suivantes :

II.2.1/ Pré-validation :

Avant d'envisager toute validation de nettoyage, les conditions prérequis à l'opération de validation proprement dite doivent être réalisées et les éléments critiques de l'environnement de production doivent être identifiés.

La pré-validation consiste à décrire la procédure de nettoyage, identifier et qualifier les équipements de production, agents de nettoyage et personnel effectuant le nettoyage.

II.2.2/ Elaboration de la procédure de validation :

C'est un document élaboré par l'équipe de validation définissant le plan directeur de

validation du nettoyage.

Le plan directeur de validation décrit en détail les éléments suivants : identification des éléments concernés par cette validation, sélection des points de prélèvement, sélection du produit pire des cas représentatif des produits fabriqués, sélection des contaminants microbiologiques à rechercher, sélection des critères d'acceptation microbiologique, choix des méthodes de prélèvement, choix des méthodes d'analyse microbiologique, détermination du nombre d'essai,...

II.2.3/ La rédaction et l'approbation du protocole de validation :

C'est un document écrit indiquant comment la validation de nettoyage sera effectuée et précisant notamment les paramètres d'essai, les caractéristiques du produit et d'équipement de production.

Ce document a été approuvé par le système d'assurance de la qualité avant d'être exécuté.

II.2.4/ La mise en œuvre du protocole de validation :

C'est au cours de cette phase que l'opération de validation proprement dite a été réalisée en appliquant ce qui est déterminé dans le protocole de validation.

II.2.5/ La rédaction et l'approbation du rapport de validation :

C'est un document décrivant l'analyse, la synthèse des données ou résultats obtenus lors de la mise en œuvre du protocole de validation.

Le rapport doit indiquer clairement si la procédure de nettoyage est validée ou non validée.

II.2.6/ La maintenance de l'état validé :

Ce document doit comporter les mesures à prendre pour suivre la validation, la revalidation et les actions correctives.

III/ ACTEURS DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE :

La validation de nettoyage est une opération pluridisciplinaire qui a demandé la participation du responsable de contrôle de la qualité, de l'assurance de la qualité, de la production, opérateurs et techniciens de laboratoire de microbiologie, ... car le procédé de la validation est l'affaire de tous et pas seulement le département d'assurance de la qualité :

IV/ PREREQUIS :

La validation de nettoyage des équipements de fabrication implique qu'une série de prérequis ait été maîtrisée.

IV.1/ Environnement et locaux qualifiés :

Les locaux de la fabrication sont situés dans un environnement qui, tient en compte les mesures nécessaires pour protéger la fabrication, ne présentent pas de risques de contamination pour les produits fabriqués.

Les locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

IV.2/ Personnel formé et qualifié :

L'établissement pharmaceutique dispose des opérateurs et des techniciens en nombre suffisant et possédant une longue expérience pratique au domaine de la production pharmaceutique.

Les opérateurs effectuant le nettoyage manuel sont formés de manière périodique aux procédés de nettoyage (c'est-à-dire à la bonne application de la procédure de nettoyage établie) et au strict respect de différents paramètres influençant le rendement de nettoyage (température, temps, concentration de détergent, agitation mécanique,...).

IV.3/ Equipements à nettoyer qualifiés :

La configuration de chaque équipement de fabrication concerné est examinée.

Les points critiques ou les zones difficilement ou non accessibles sont précisés dans de schémas techniques appropriés.

Le matériel de fabrication au sein d'El Kendi pharmaceutical est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et une inspection visuelle de l'équipement concerné par cette validation.

Les surfaces de l'équipement de fabrication sont lisses, faites de matériaux non réactifs (inox) et ne présentent aucun risque d'erreur ou de contamination de produit.

Les parties difficiles à nettoyer telles que les filtres à manches des séchoirs à lit d'air fluidisé sont identifiées.

Tous les équipements impliqués dans le programme de validation du nettoyage (équipements de fabrication, équipements intervenant au cours de l'analyse microbiologique et chimiques tels que les UV, étuves, autoclaves,...) font l'objet d'un programme préalable de qualification. Les équipements sont qualifiés, au point de vue d'installation, d'opération et de performance.

IV.4/ Procédures de nettoyage décrites et réalistes :

Tous les équipements de fabrication de l'établissement pharmaceutique sont nettoyés

selon un mode de nettoyage manuel effectué par des opérateurs formés à la bonne application de la procédure de nettoyage.

L'efficacité de nettoyage manuel est conditionnée par le strict suivi des paramètres de nettoyage détaillés dans de procédures appropriées.

Le nettoyage de chaque équipement de fabrication fait l'objet d'une procédure de nettoyage décrivant les différentes parties de l'équipement à nettoyer, les critères d'acceptation à atteindre (le visuellement propre, absence d'odeur, taux de contamination résiduelle), les différentes étapes de nettoyage dans l'ordre chronologique à suivre et les paramètres de nettoyage à appliquer.

Les équipements faisant l'objet de cette validation sont nettoyés selon des procédures écrites détaillées et révisées de manière périodique par le système d'assurance de la qualité. Généralement, le nettoyage de tous les équipements de fabrication au sein du site industriel passe par les étapes suivantes :

- Démontez l'équipement si nécessaire.
- Éliminer toute trace de poudre ou déchet par aspiration ou vidange des récipients ou encore en utilisant des papiers absorbants.
- Dépoussiérer les parties externes et le tableau de commande.
- Préparer la solution détergente comme décrit dans le mode d'emploi de détergent.
- Placer les pièces démontées (cuves, grilles, filtres,...), à la laverie où s'effectue le nettoyage à l'aide des éponges et une solution détergente apportée à une température spécifique dont les volumes d'eau et détergent sont déterminés et spécifiés à chaque équipement.
- Nettoyer l'équipement à l'aide d'une préparation détergente en respectant les paramètres de nettoyage décrits dans des procédures spécifiques.
- Effectuer un rinçage par l'eau purifiée pour éliminer la solution détergente.
- Essuyer par un chiffon propre et sec les parties rincées.
- Après le nettoyage, l'opérateur remplit la fiche de suivi dans laquelle s'écrit : le nom, le numéro de lot de produit fabriqué ; date et heure de début et de fin de l'opération de nettoyage et le visa de l'opérateur effectuant le nettoyage.

IV.5/ Matériels de prélèvements :

Les différents matériels de prélèvement (boîte count tact, écouvillon stérile et flacon de

prélèvement) sont validés afin de prouver que la contamination microbienne ou chimique trouvée, après analyses, ne provient pas de ces matériels mais de la surface à échantillonner.



Figure 6 : matériels de prélèvements

Matériels utilisés:

- Pincés en inox.
- Une paire de ciseaux en inox.
- Gabarit (fente de 100 cm²) en inox.
- Papier aluminium.
- Ecouvillon référence : TEXWIPE avec embout, Alpha Swab TX714A.
- Gants en lat

V/ STRATEGIEDELAVALIDATIONDENETTOYAGE

Chaque site industriel pharmaceutique adopte sa propre stratégie de validation du nettoyage en raison de la diversité de produits fabriqués, équipements concernés,...

Méthode appliqué :

- La stratégie adoptée de validation est basée sur la notion du groupage matériel et groupage produit avec détermination du produit le plus critique (concept du « worst case »).
- Le mode opératoire de nettoyage doit permettre d'atteindre un niveau de propreté visuelle, chimique et microbiologique en conformité avec les exigences définies.
- La mise en œuvre de cette stratégie consiste à déterminer, dans les conditions les plus défavorables, le risque de contamination d'un produit par les traces du produit fabriqué précédemment sur les équipements est supprimé ou réduit à un niveau acceptable.
- Le procédé de nettoyage sera déclaré comme validé quand les trois essais présenteront des résultats conformes aux critères de propreté visuelle, chimique et microbiologique.
- Les essais de la validation du nettoyage proprement dite seront réalisés après la fabrication de chacun des trois lots de validation du produit supportant la validation (la validation nettoyage reste indépendante de la validation du procédé de fabrication du produit worst case).
- Une validation de la durée de validité d'un nettoyage (Clean Holding Time) et une confirmation de la durée maximale de stockage du matériel sale (Dirty Hold Time) avant nettoyage seront menées en parallèle à la validation du procédé de nettoyage. cette étude se basera uniquement sur des analyses microbiologiques dont la première est commune avec celle de la validation du procédé de nettoyage, puis une série de contrôles microbiologiques seront effectués à un intervalle de quelques jours et la dernière analyse donnant un résultat conforme et validé sur trois essais (après chacun des trois lot du produit WORST-CASE choisis pour la validation) déterminera la durée de validité d'un nettoyage .
- Lors de la validation le DHT sera documenté sur les fiches de nettoyage (la date de fin de production et la date de nettoyage)

- L'intervalle entre la fabrication et le nettoyage (Dirty Hold Time) ne nécessitera pas de validation car les nettoyages seront réalisés juste après les fabrications en fin de campagne sans aucun intervalle

V.1/ Choix du produit « worst-case » :

De nombreux paramètres influencent la qualité d'un nettoyage. Certains sont liés aux produits fabriqués. Ces paramètres sont :

1. Difficulté de nettoyage.
2. Solubilité.
3. Toxicité.

Une présélection est réalisée en prenant en compte toute la liste de produits fabriqués sur la ligne de fabrication et de conditionnement, et en les classant suivant les paramètres suscités. Le critère d'analyse (résultant de la multiplication des trois critères) le plus élevé indiquera ensuite le produit « worst-case » sur lequel se basera la validation de nettoyage de l'installation de fabrication.

La méthode de détermination du ou des produits les plus critiques pour les quels la procédure de nettoyage de la ligne devra être validée et réalisée en cinq étapes :

1ère étape : Matrice Équipements /Produits :

L'objectif de cette étape est la constitution d'une matrice permettant de regrouper dans un même tableau et de manière synthétique les différents produits fabriqués au sein des différents matériels. Cette démarche devra cependant être largement documentée afin de la rendre transparente et accessible.

Matériels \ Produits	M1	M2	M3	M4	M5
P1	X		X	X	
P2	X	X		X	X
P3	X		X	X	
P4	X	X	X	X	X
P5		X	X		X

Tableau7 : Matrice équipements /produits

2^{ème} étape : Classement des produits par difficulté de nettoyage :

Les produits fabriqués dans l'installation des formes liquides sont classés en fonction de leur difficulté de nettoyage. On attribue un chiffre correspondant à un degré de nettoyabilité parmi les suivants, à chacun des trois produits :

1 = Facile à nettoyer

2 = Relativement facile à nettoyer

3 = Difficile à nettoyer

4 = Très difficile à nettoyer

3^{ème} étape : Classement des produits selon leurs solubilité :

On attribue à chaque produit un critère de solubilité parmi les suivants :

1 = soluble (1 à 30 ml pour dissoudre 1g)

2 = assez soluble (30 à 100 ml pour dissoudre 1g)

3 = peu soluble (100 à 1000 ml pour dissoudre 1g)

4 = très peu soluble (> 1000 ml pour dissoudre 1g)

4^{ème} étape : classement des produits en fonction de leur toxicité

si les produits pris en considération par la validation de nettoyage sont des produits comprenant un seul principe actif le classement des produits est basé sur leurs dose minimale thérapeutique (MTD) respective, à partir de laquelle on calcule une valeur théorique (MACO : «Maximum allowable carry over ») qui nous permettra d'évaluer la contamination d'un produit par le produit fabriqué avant en se basant sur la taille de lot et la dose minimale thérapeutique pouvant être administrée. Cette valeur de MACO nous permettra également de déterminer les critères d'acceptation utilisés pour valider la procédure de nettoyage de la ligne.

$$\text{MACO} = \frac{\text{SBS} \times \text{MTD}}{\text{Fs} \times \text{LDSD}}$$

Avec :

FS : Facteur de sécurité (100 formes topiques, 1000 pour les formes orales et 10 000 pour les injectables).

MTD : La dose thérapeutique minimale du produit recherché (exprimé en mg), cette valeur est fixe pour chaque produit.

SBS : La plus petite taille de lot fabriqué dans l'équipement (exprimé en mg).

LDSB : La dose thérapeutique maximale la plus élevée de tous les produits fabriqués dans l'équipement (exprimé en mg).

Calculer la MACO en prenant en considération le rapport (SBS/LDSB) le plus faible, le FS = 1000 (pour les formes orales) et la MTD de chacun des produits.

Ensuite pour chaque valeur de MACO on affecte un chiffre qui sera utilisé dans la cinquième étape pour calculer le critère d'analyse.

Valeur de MACO (mg) de 10 à 99 Note = 4

Valeur de MACO de 100 à 999 Note = 3

Valeur de MACO de 1000 à 9999 Note = 2

Valeur de MACO de 10000 à 99999 Note = 1

5^{ème} étape : Choix du produit supportant la validation

Le choix du produit supportant la validation est basé sur la comparaison des critères d'analyse calculés en multipliant toutes les valeurs obtenues pour chacun des paramètres de classification.

Le produit ayant le critère d'analyse le plus élevé sera choisi pour la validation de nettoyage de la ligne forme sèche.

VI/ EQUIPEMENTS CONCERNES PAR LA VALIDATION :

Tous les équipements impliqués dans la fabrication des produits forme sèche sont concernés par la validation du nettoyage.

Les étapes de fabrication dont les équipements concernés par cette validation, sont décrites dans le tableau suivant :

Étape de fabrication	Equipements concerné
Pesée de principes actifs et excipients	Pelle de pesée + Balance
Mélange de principes actifs + excipients	Mélangeur
Mouillage de mélange par un solvant approprié (le plus souvent l'eau purifiée)	Malaxeur
Granulation humide	Mélangeur - Granulateur
Calibrage Séchage	Calibreur rotatif Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF)
Compression rotative	Presse à comprimer rotative
Stockage des comprimés dans des futs appropriés en attente de conditionnement	Container ou Futs de stockage des comprimés

Tableau 8 : Etapas de fabrication des formes sèches

Tous les équipements cités dans le tableau 8 sont nettoyés par des opérateurs bien formés aux risques de la contamination croisée, à la nécessité de porter des vêtements protecteurs, aux modes de préparation de la solution détergente, à la nécessité de changer le matériel de nettoyage (éponges, chiffons,...) d'une façon périodique et au respect des paramètres de nettoyage (temps, mode d'agitation, la température de l'eau de nettoyage ou de rinçage, la concentration de détergent...).

Pour chaque équipement, les surfaces à considérer sont celles étant en contact direct avec les produits fabriqués mais on a inclus aussi les surfaces étant indirectement en contact avec les produits au cours du processus de fabrication afin d'éviter la prolifération microbienne.

Les parties de tout équipement de fabrication sont nettoyés et classés en catégorie suivant la difficulté de nettoyage après des entretiens effectués avec les opérateurs et les superviseurs de l'établissement.

Le tableau suivant présente les résultats trouvés :

Equipement	Nettoyabilité
Mélangeur- Granulateur	
Cuve	+ -
Pale principale	--
Emetteur	--
Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF)	
LAF (partie supérieure)	--
LAF (partie inférieure)	+
Accessoires de LAF	+ -
Presse à comprimer	
Trémie d'alimentation	+
Distributeur supérieure	--
Distributeur inférieure	+ -
Dépoussiéreur	+ -
Goulotte d'évacuation	--
Futs de stockage YENCHEN 200 L	--

Tableau 9 : Mode de nettoyage des équipements de fabrication

-- : Très difficile

- : Difficile

+ - : Moyen

+ : Facile

++ : Très facil

De manière générale, pour valider une procédure de nettoyage, on se place dans les conditions les plus défavorables c'est-à-dire qu'on choisit, par exemple, pour les prélèvements destinés à l'analyse les endroits supposés plus contaminé.

– **Le mélangeur granulateur :**

Un équipement muni d'une cuve dans laquelle le mélange de principes actifs et les différents excipients est assuré grâce à une pale principale au fond et un émetteur situé dans la paroi interne de la cuve.

La granulation humide par l'eau purifiée est réalisée sur le même équipement afin de transférer la poudre en granulé.



– **Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF) YENCHEN 400 :**

Est le moyen de séchage le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique.

Le séchoir à LAF est muni d'une cuve dans laquelle les granulés humides sont mis. La cuve a un fond perforé. Le support de LAF est traversé de haut en bas par de l'air chaud ce qui provoque un brassage humide jusqu'à dessiccation complète des granulés.



– **Presse à comprimer rotative FETTE 32 :**

Elle est munie :

- D'un plateau circulaire horizontal ou couronne, tournant autour de son axe, constitue le support de matrices. A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieurs et inférieurs qui tournent en même temps qu'elle.
- D'un système de distribution des grains (apportés par la trémie d'alimentation) représenté par un sabot fixe.
- D'une goulotte d'évacuation assurant la sortie de comprimés.
- D'un dépoussiéreur qui élimine les poussières collés aux comprimés avant leur stockage dans des cuves appropriées.



– **Container ou futs de stockage YENCHEN 200 L :**

C'est une grande cuve dans laquelle les comprimés sont stockés avant leur conditionnement primaire et secondaire.



VII/ PLAN D'ECHANTILLONNAGE :

VII.1/ METHODE DE PRELEVEMENT :

La méthode de prélèvement sélectionnée pour valider le nettoyage des équipements de fabrication par recherche des traces est celle du prélèvement direct de surface.

Technique de prélèvement :

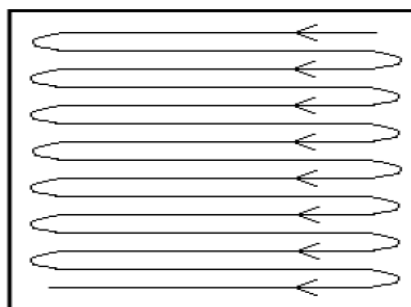
- Prélèvement d'une surface plane (essuyage) :

Réaliser le prélèvement avec 2 écouvillons sur une surface définie spécifique de 100 cm²

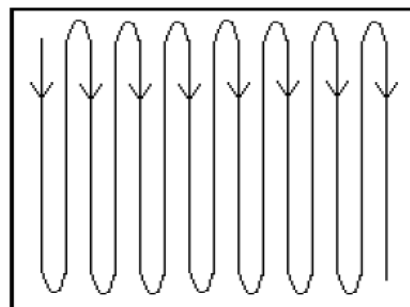
à l'aide d'un gabarit.

A - Essuyer avec la 1^{ère} face du 1^{er} écouvillon

B - Puis avec la 2^e face du 1^{er} écouvillon



A



B

Effectuer le même prélèvement avec le deuxième écouvillon.

Une fois le prélèvement effectué, les 2 écouvillons sont conservés dans une éprouvette rodée bouchée identifiée et datée.

- Prélèvement d'une surface cylindrique (écouvillonnage) :

Réaliser le prélèvement avec 2 écouvillons sur le bord du cylindre (surface de prélèvement Connue).

- Introduire l'écouvillon à l'intérieur de la surface cylindrique à prélever.
- Appliquer la partie plastique de l'écouvillon contre le bord du cylindre et essuyer l'écouvillon contre la paroi pour créer un contact le plus étroit possible avec l'air de prélèvement.
- Tourner autour de l'axe, la partie plastique de l'écouvillon contre l'embout du cylindre, en réalisant 4 tours successifs.
- Ecarter l'écouvillon de la paroi et le maintenir dans la lumière du cylindre pour Permettre le retrait de l'écouvillon, sans redéposer un quelconque résidu.

Une fois le prélèvement effectué, les 2 écouvillons sont conservés dans une éprouvette rodée bouchée, identifiée et datée.

VII.2/ POINTS DE PRELEVEMENT :

Une parfaite connaissance de la géométrie de chaque équipement utilisé pour la fabrication est obligatoire, non seulement pour réduire les points de prélèvement à effectuer sur chacun mais aussi pour optimiser les procédés de nettoyage.

Les prélèvements destinés à l'analyse sont réalisés à la fin de nettoyage complet de chaque équipement.

Le choix des points de prélèvements sur chaque équipement est effectué sur la base de l'expérience des opérateurs en matière de nettoyabilité et sur la présence des zones de rétentions de produit qui peuvent être à l'origine d'une contamination microbienne inacceptable du produit fabriqué.

Le nombre de zones critiques et non critiques à considérer est en fonction de la taille et de la configuration de l'installation. Les zones de prélèvement sont choisies de manière à couvrir l'ensemble de l'installation.

Pour chaque équipement décrit précédemment, un classement prenant compte la difficulté de nettoyage et présence des zones de rétention de produit est établi selon le tableau suivant :

Equipement Classement	Difficulté de nettoyage	Présence des zones de rétention de produits	Criticité globale
Mélangeur granulateur	Niveau 1	Niveau 2	2
Lit d'air fluidisé	Niveau 2	Niveau 2	4
Presse a comprime	Niveau 1	Niveau 2	2
Container ou futs de stockage YENCHEN 200 L	Niveau 2	Niveau 2	4

Tableau 10 : Criticité globale des équipements de fabrication d'El Kendi

Plus le niveau est bas plus l'équipement est critique au point de vue nettoyabilité et présence des zones de rétentions de produit, c'est-à-dire que le mélangeur-granulateur, la presse à comprimer sont les équipements de fabrication les plus critiques, suivis du séchoir de lit d'air fluidisé et le fut de stockage des comprimés.

Les points critiques et non critiques échantillonnés pour chaque équipement ainsi que les méthodes d'échantillonnage sont décrites dans le tableau suivant et l'emplacement de chaque point de prélèvement sur chaque équipement est décrit de l'annexe 4 à l'annexe9.

Equipement concerné	Points de prélèvement	Partie de l'équipement	Méthode de prélèvement
Mélangeur-Granulateur	D1	Surface latérale de la cuve (pale principale)	Ecouvillonnage
	D2	Surface intérieure de la sortie	Ecouvillonnage
	D3	Goulotte de vidange	Ecouvillonnage
Séchoir à lit d'air fluidisé	L1	Surface intérieure de la cuve (partie conique)	Count tact
	L2	Surface intérieure de LAF (filtres)	Ecouvillonnage
	L3	Surface intérieure de fond de cuve	Ecouvillonnage
Presse à comprimer rotative PR24	A1	Trémie d'alimentation	Ecouvillonnage
	D (sup)	Distributeur supérieur	Ecouvillonnage
	D (inf)	Distributeur inférieur	Ecouvillonnage
	T1	Tourelle supérieure	Ecouvillonnage
	G1	Goulotte de descente	Ecouvillonnage

Tableau 11 : Points et Méthodes de prélèvement des équipements de fabrication d'El Kend

VIII/ DETARMINATION DE PRODUIT « WORST CASE »

Le tableau suivant [12], décrit tous ces paramètres pour chaque produit fabriqué au sein de cet établissement pharmaceutique

Produit fabriqué	Solubilité dans l'eau	Difficulté de nettoyage	Toxicité de PA (en se basant sur la DL50)	Fréquence de fabrication	Taille de lot (en nombre des comprimés)
Produit 1	---	Non	**	+	230000
Produit 2	---	Non	**	+	125000
Produit 3	+++	Non	**	++	700000
Produit 4	+++	Non	**	++	700000
Produit 5	---	Non	*	+	152216
VASTA 20 mg	---	Oui, produit collant	**	+++	1200000
PROF 400 mg	---	Oui, produit collant	**	++	600000
Produit 8	---	Non	**	+	500000
Produit 9	-	Non	***	+	150000
Produit 10	+++	Non	***	+	340000
Produit 11	---	Non	**	+	444444
Produit 12	+++	Non	***	+	704000
Produit 13	---	Non	**	+	230000
Produit 14	---	Non	**	+	300000
Produit 15	+++	Non	**	++	500000

Tableau 12 : Critères de choix d'un produit « worst case »

En se basant sur les données de tableau 12, une stratégie de regroupement des produits ayant des caractéristiques communes (solubilité dans l'eau, difficulté de nettoyage, ...) est réalisée.

D'après le tableau on constate que dix produits fabriqués dans l'établissement pharmaceutique sont insolubles dans l'eau.

D'après l'expérience des opérateurs, le nettoyage de l'équipement après la fabrication de VASTA mg et PROF 400 mg est très difficile et demande plus de temps et d'effort par rapport aux autres produits.

L'Ibuprofène et le Simvastatine (principe actif de PROF 400 mg et vasta 20mg) se colle à la surface de l'équipement et notamment aux zones critiques et son élimination est difficile et demande un intérêt particulier (strict respect de la procédure de nettoyage et la supervision des opérateurs au cours de nettoyage est obligatoire).

En terme de toxicité (en se basant sur la DL₅₀), on constate que 13 produits fabriqués dans l'établissement pharmaceutique dont le (Vasta 20mg et PROF 400 mg) est présent et contiennent des principes actifs toxiques.

En résumé, le choix de produit « worst case » est basé principalement sur la solubilité de produit dans le solvant de nettoyage et sur la difficulté de nettoyage.

On constate, d'après le tableau précédent et l'expérience des opérateurs, que les deux produits VASTA 20 mg et PROF 400 mg réalisent ces deux conditions.

La taille de lot (en nombre des comprimés) de VASTA 20 mg est supérieure est plus fabriqué par rapport à celle de PROF 400 mg.

Donc, le VASTA 20 mg est le produit pire des cas représentatif de toute la famille des formes sèches fabriqués au sein de El Kendi Pharmaceutical.

Les produits les moins critiques que le produit pire des cas (VASTA 20 mg) fabriqué sur le même équipement et nettoyé selon la même procédure de nettoyage sont considérés comme validés.

IX/ VALIDITE DE NETTOYAGE

Dans l'établissement pharmaceutique, des documents et des preuves sont établis attestant que le nettoyage de routine et l'entreposage de l'équipement ne permettront pas la prolifération microbienne.

Les équipements nettoyés sont stockés, dans des locaux appropriés, à l'état sec et aucune trace de l'eau stagnante n'est laissée après le nettoyage.

Compte tenu de la contrainte de la fabrication, le temps de latence maximal entre la fin de la production et le début de nettoyage n'excède pas les 24 à 48 h.

La validation de nettoyage des équipements de fabrication est considérée conforme si après trois essais consécutifs.

Les équipements sont visuellement propres et exempts d'odeur.

X/ RESULTATS ET DISCUSSIONS :

La validation microbiologique des équipements de fabrication est de démontrer de manière scientifique et documentée que les différentes étapes de procédé de nettoyage conduisent à obtenir une surface ne comportant pas de contaminants supérieurs à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible.

Dans notre suivi de la validation de nettoyage, on a vérifié et réalisé les conditions suivantes :

Que les conditions pré requises (qualification des équipements, qualification des moyens de nettoyage, formation du personnel, qualification des locaux et environnement,...) à la validation de nettoyage (pré-validation) sont réalisées.

Identifier les équipements de fabrication concernés par cette validation (mélangeur-granulateur, séchoir à lit d'air fluidisé, presse à comprimer rotatif, fut de stockage des comprimés). Tous ces équipements sont nettoyés selon des procédures de nettoyage bien détaillées.

Choisir les points de prélèvement sur chaque équipement : il est effectué sur la base de l'expérience des opérateurs en matière de nettoyabilité et sur la présence des zones de rétention de produit. (Points critiques)

Déterminer un produit « worst case » représentatif de toute la famille de produits fabriqués sur des équipements communs, le VASTA 20 mg réalise les conditions les plus défavorables en terme de nettoyabilité, solubilité dans l'eau, toxicité.

Déterminer les méthodes de prélèvement à mettre en place (Prélèvement direct de surface) Prélèvement par écouvillonnage.

Les résultats trouvés pour chaque équipement de fabrication concernés par cette validation sont apportés dans le tableau suivant :

	Équipement visuellement propre	Absence d'odeur	Points de prélèvement	Partie de l'équipement	Type de prélèvement	Conforme / Non Conforme
Mélangeur-granulateur V	Oui	Oui	D1	Surface latérale de la cuve	Ecouvillonnage	Conforme
			D2	Surface inférieure de la sortie	Ecouvillonnage	Conforme
			D3	Goulotte de vidange	Ecouvillonnage	Conforme
Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF)	Oui	Oui	L1	Surface intérieure de la cuve	Gélose count tact	Conforme
			L2	Surface intérieure de LAF	Ecouvillonnage	Conforme
			L3	Surface inférieure de fond de la cuve	Ecouvillonnage	Conforme
Presse à comprimer PR24	Oui	Oui	A1	Trémie d'alimentation	Ecouvillonnage	Conforme
			G1	Goulotte	Ecouvillonnage	Conforme
			T1	Tourelle	Ecouvillonnage	Conforme
			D (sup)	Distributeur supérieur	Ecouvillonnage	Conforme
			D (inf)	Distributeur inférieur	Ecouvillonnage	Conforme
Container ou cuve de stockage des comprimés IMA	Oui	Oui	M1	Coin supérieur gauche (postérieur)	Ecouvillonnage	Conforme
			M2	Coin supérieur droit (postérieur)	Ecouvillonnage	Conforme
			M3	Coin supérieur gauche (antérieur)	Ecouvillonnage	Conforme
			M4	Coin supérieur droit (antérieur)	Ecouvillonnage	Conforme
			M5	Surface conique de sortie	Ecouvillonnage	Conforme
			M6	Extrémité inférieure de sortie	Ecouvillonnage	Conforme

Tableau 13: Résultats d'analyse des équipements de fabrication



CONCLUSION

CONCLUSION GENERALE

La propreté des équipements de production fait partie intégrante des processus de production des médicaments.

Le nettoyage est garant de la qualité du produit fabriqué. Il est donc primordial pour le site industriel pharmaceutique d'optimiser les procédés de nettoyage tant dans leur conception que dans leur application. Le nettoyage doit être considéré comme une étape de fabrication à part entière et non plus comme un « simple lavage ».

Une connaissance approfondie des sources de contamination et des zones critiques des équipements de production engendrant de difficultés et complexités permet de diminuer très sensiblement le risque de non qualité.

Comme toute autre opération pharmaceutique, l'opération de nettoyage doit faire l'objet d'une validation, et ce conformément aux exigences réglementaires. Face aux multiples réglementations applicables une étude approfondie a donc été nécessaire.

La validation de nettoyage doit être intégrée dans le cadre d'une politique globale de validation des procédés de nettoyage, après avoir identifié les besoins et les attentes de l'industrie pharmaceutique et s'assurer des moyens tant humains que financiers nécessaires à sa bonne exécution.

Les trois étapes clefs sont à la réussite d'une validation de nettoyage sont :

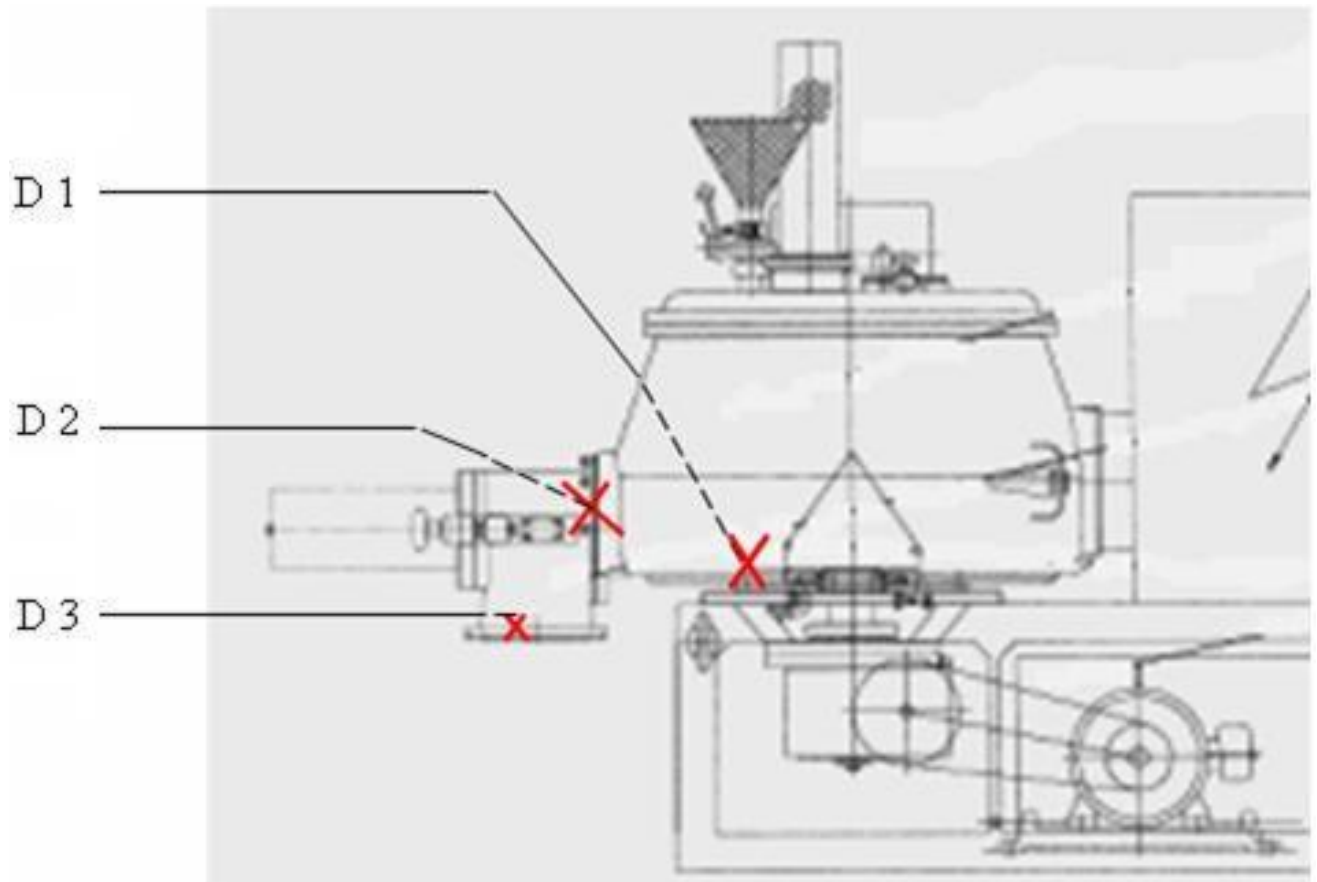
La définition d'une politique globale de validation en identifiant les équipements à valider.

Une revue précise et minutieuse des conditions prérequis (qualification du matériel, procédure de nettoyage et formation du personnel, validation des méthodes analytiques,...).

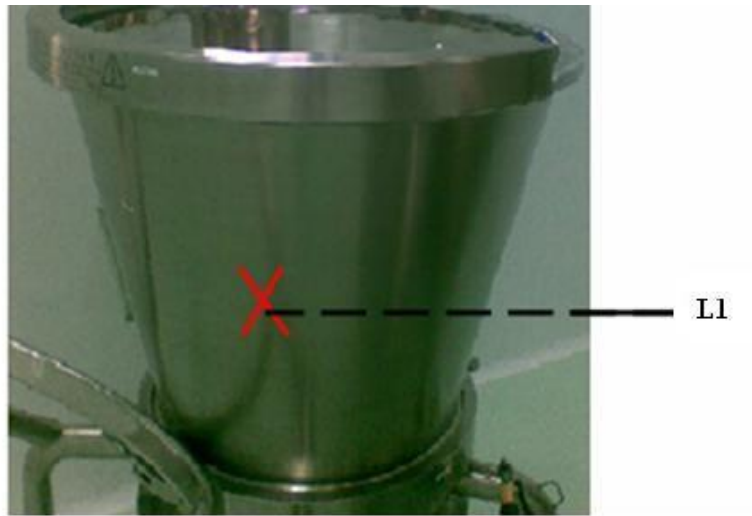
L'élaboration de la stratégie basée sur le groupage et les pires des cas.

Il demeure important de garder à l'esprit que si cette stratégie globale permet de simplifier considérablement la validation, il faut éviter de faire de la sur-validation au risque de se retrouver dans des situations fortes complexes en cas de modification des procédés ou d'introduction de nouveaux produits.

ANNEXE 1 : PLAN D'ECHANTILLONNAGE DE MELANGEUR-GRANULATEUR DIOSNA V250



**ANNEXE 2: PLAN D'ECHANTILLONNAGE DE SECHOIR A LIT D'AIR
FLUIDISE AEROMATIC SCIROCCO 300**



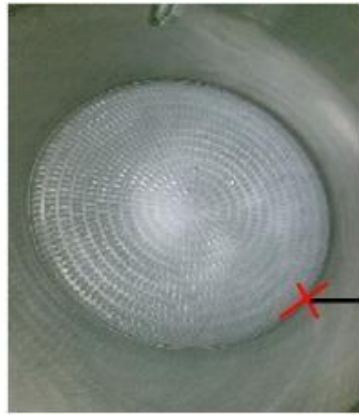
Cuve de séchoir à lit d'air fluidisé



L2

Lit d'air fluidisé

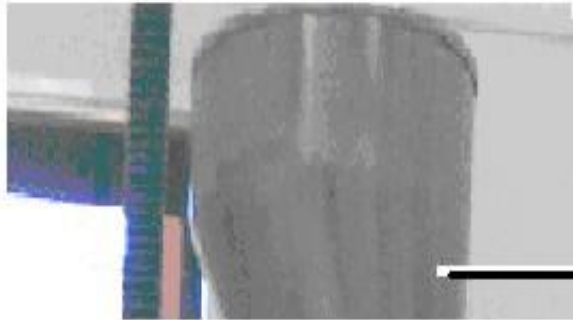
Fond de la cuve



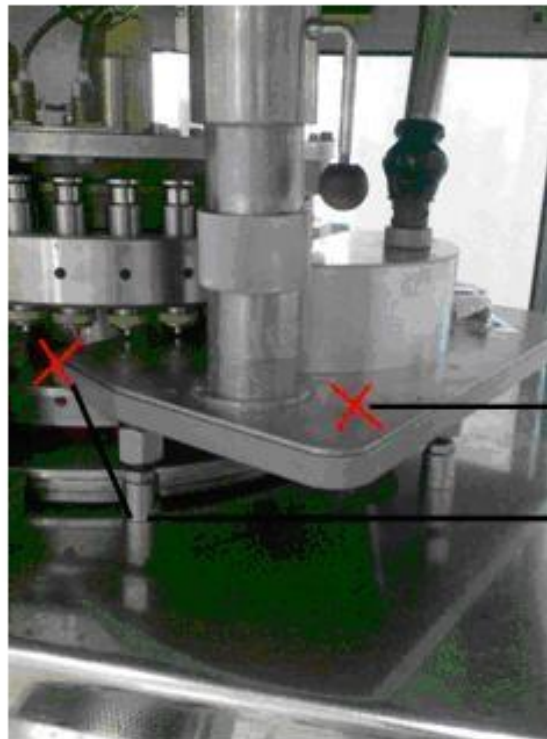
L3

**ANNEXE 3 : PLAN D'ÉCHANTILLONNAGE DE LA PRESSE A COMPRIMER
ROTATIVE PR24**

Trémie d'alimentation



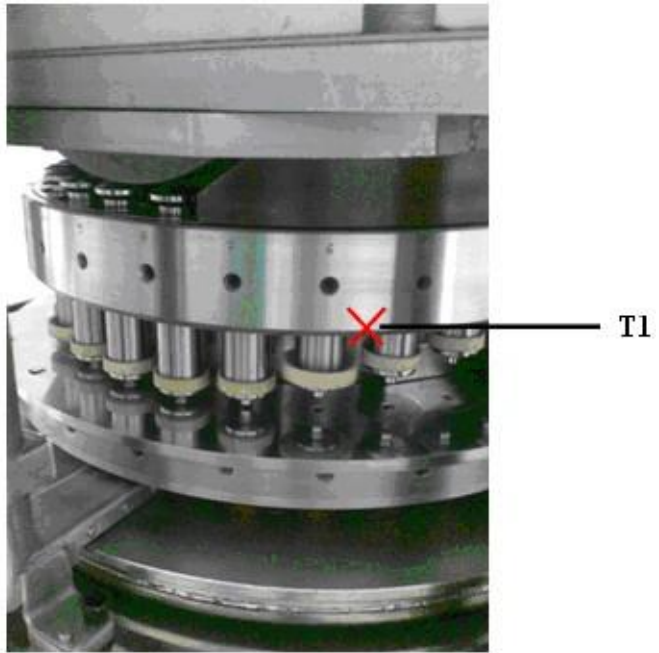
AI



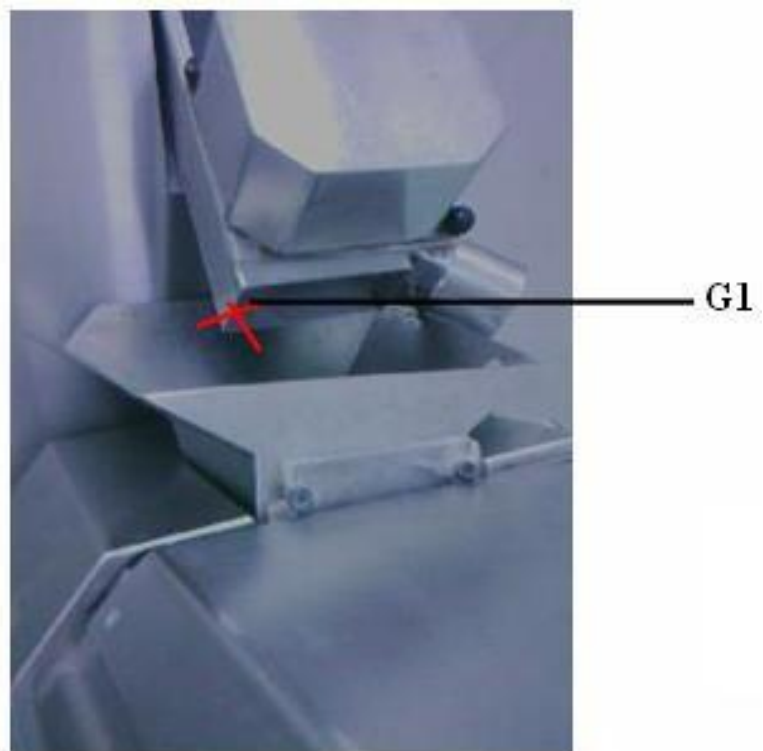
D (sup)

D (inf)

Distributeur



Tourelle supérieure



Goulotte de descente des comprimés

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
Guide des bonnes pratiques de fabrication, bulletin officielle n°2007 / 1 bis.
- [2] Glossaire de la validation.
STP Pharma pratique 1997, 7 (5), page 398 - 400.
F.Laban, M.Cauwet, V. Champault, P.R. Dampfhooffer, E. Delestre, S. Detoc et al.
- [3] Nettoyage du matériel et des locaux dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments.
Félix MUHETO, Thèse Pharmacie N°48 (1995).
Université Mohamed V R Souissi, faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [4] Stratégie de validation de nettoyage en industrie chimique et pharmaceutique
Bailly JEROME, Thèse Pharmacie (2004), UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I, faculté de médecine et pharmacie, Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.
[http:// www.ispb.univ-lyon1.fr](http://www.ispb.univ-lyon1.fr).
- [5] The validation story: Perspectives on the systematic GMP Inspection Approach and Validation Development
Ronald F.TETZLAFF, Richard E.SHEPHERD and Armand J.LEBLANC Pharmaceutical Technology, March 1993, page 100 R 112.
- [6] La validation : Un outil essentiel dans la culture Qualité.
M.J.GIRAULT.
STP Pharma Pratiques 1997, 7(5), page 346 R 348.
- [7] Validation of cleaning procedures.
F.LABAN, M.CAUWET, V. CHANPAULT, P.R.DAMPFHOFER, E.DELESTRE, S.DETOCETAL
STP Pharma Pratiques 1997, 7 (2), page 87 R 127.
- [8] Des bonnes pratiques d'hygiène à la maîtrise de la contamination croisée : Approche sur le terrain, ASEPT Sarl.
Albert Amgar.
- [9] Procédures de nettoyage d'environnement pharmaceutique A3P R Canada-
Novembre 2006.
Serge AURAY.

- [11] Plan maître de la validation de nettoyage : Aspect conformité Julie Léa LIPS ZYC A₃P, 23 Novembre 2004.
- [12] Determining cleaning validation acceptance limits pharmaceutical manufacturing operations
Fourman MULLEN
Pharmaceutical technology, April 1993.
- [13] Validation des procédés de nettoyage en production, aspects techniques Frédéric Laban.
Deuxième congrès A₃P, Tunisie 2005.
- [14] Method development of swab sampling for cleaning validation of a residu active pharmaceutical ingredient.
Pharmaceutical technology, January 2005.
Pei yang, Kim Burso, Debra Federand and Fraser Macdonald. [http:// www.phamtech.com](http://www.phamtech.com).
- [15] Points to consider in the validation of equipment cleaning procedures Journal of Parenteral Sciences and Technology, March 1992, vol.46, N°5, p 163 R 168.
James Agalloco.
- [16] Pharmacopée Européenne 2009, 6^{ème} version, volume 2, chapitre 2.6.12 et 2.6.13.
- [17] Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).
Partie2 : Validation.
Vaccins et produits biologiques. Organisation Mondiale de la Santé. [http://www.who.int / vaccines-documents](http://www.who.int/vaccines-documents).