

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

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER PROFESSIONNEL EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : PHARMACIE INDUSTRIELLE

Intitulé du mémoire

**Validation d'un procédé de nettoyage :
Cas d'un changement de détergent dans un atelier de
production d'une forme pâteuse**

Présenté par :

BOUDRA Houria

BENDALI BRAHAM Imene

Encadré par :

AIT MESBAH Zohra

GUERNI Rachida

Année universitaire 2017/2018

يتمحور التنظيف حول التحقق مما إذا كانت عمليات التنظيف فعالة في إزالة بقايا المنتجات أو منتجات التحلل أو السواغات و / أو مواد التنظيف، بالإضافة إلى التحكم في الملوثات الجرثومية المحتملة. لقد قمنا بتطوير منهجية لتنظيف معجون الأسنان ناتريبيفلور 100مغ المصنعة من قبل مجمع صيدال، الدار البيضاء، وهي الحالة الأسوأ المسموح بها لاختيار المنظف المناسب، وأثبتت الاختبارات المعملية والتجريبية والصناعية مطابقة مياه الشطف وهذه الحقيقة، فعالية إجراءات التنظيف المقترحة؛ يبقى التحقق من صحة العملية في انتظار توريد المواد الخام .

الكلمات المفتاحية: عمليات التنظيف، الحالة الأسوأ، المنظفات، التلوث، التحقق من الصحة.

Abstract

Cleaning validation involves checking whether cleaning processes effectively remove product residues, degradation products, excipients and / or cleaning agents, as well as the control of potential microbial contaminants.

We have developed a methodology for the cleaning of the NATRIBIFLUOR 100g dental paste manufactured by SAIDAL, Dar El Beida, the worst case allowed to select the appropriate detergent, and the laboratory, pilot and industrial tests have demonstrated the conformity of the rinsing water and this fact, the effectiveness of the proposed cleaning procedures; remains the validation of the process pending the supply of raw material.

Key words: cleaning processes, worst case, detergent, contamination, validation

Résumé

La validation de nettoyage consiste à vérifier si les procédés de nettoyage permettent d'éliminer efficacement les résidus de produits, les produits de dégradation, les excipients et/ou les agents de nettoyage, ainsi que le contrôle de contaminants microbiens potentiels.

Nous avons mis au point une méthodologie pour le nettoyage de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR 100g fabriquer par SAIDAL PHARMAL, le worst case a permis de sélectionner le détergent adéquat, et les essais laboratoire, pilote et industrielle ont démontré la conformité des eaux de rinçage et ce fait, l'efficacité du procédés de nettoyage proposé ; reste la validation du procédé dans l'attente de l'approvisionnement en matière première.

Les mots clés : procédés de nettoyage, worst case, détergent, contamination, validation



Remerciements

Nous voudrions tout d'abord remercier le bon DIEU qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour compléter ce modeste travail.

*Une grande part de nos remerciements est destinée à notre honorable enseignante chère encadrant **Mme AIT MESBAH Zohra**, à qui nous exprimons toutes nos reconnaissances et nos profondes gratitude, tout d'abord d'avoir accepté de nous encadrer en donnant ainsi la chance de travailler auprès d'une professeure de talent et d'une grande compétence, ensuite de nous avoir apporté son aide qui nous a été très précieuse, notamment sa manière d'expliquer en simplifiant tout ce qui apparaît difficile et dure à comprendre. Nous la remercions aussi de son amabilité ; sa modestie et générosité de sa grande disponibilité ; ses orientations ; ses précieux conseils et pour avoir eu la gentillesse de nous conserver sa confiance, qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Il est rassurant de constater qu'il existe encore des professeurs de votre nature qui placent l'apprentissage de leurs étudiants au-dessus de toutes les considérations. Votre approche à l'enseignement et à la vie est digne d'honneur.*

*Nous remercions notre Co-encadrant **Mme MESSAOUD GUERNI Rachida** épouse MEDOUNI directrice Assurance Qualité de groupe SAIDAL site de production Dar El Beidha, pour nous avoir accueilli au sein de l'établissement, pour l'orientation, la confiance, la patience, pour les informations dispensées pendant tous ces mois de stage, et qui seront les bases solides de notre futur métier, ceci malgré ses innombrables responsabilités au sein de son poste de travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.*

*Nous adressons un grand merci à toute l'équipe d'assurance qualité de SAIDAL Dar El Beidha et l'équipe de CRD SAIDAL à leur tête **Mme AYACHI Nabila** qui nous a ouvert des opportunités de manipulation ainsi nous a fourni des conseils et orientations précieux ; **Mr LOUNIS Arslan** pour sa disponibilité, gentillesse, encouragements, grand aide et explications simplifiés tout en bonne humeur qui nous a accompagné dans notre stage, **Mme BOUHANNACHE Bouchra**, **Mr OUAZIB**, **Mr OMAR Hafid**, , veuillez trouver ici le témoignage de notre plus profond respect et de notre plus vive reconnaissance.*

*Nous exprimons aussi notre reconnaissance et gratitude au chef de notre option « pharmacie industrielle » **Mme HADJ ZIANE Amel** pour son efforts à nous garantir la continuité et l'aboutissement de ce programme de Master, c'est avec un grand plaisir nous remercions infiniment, pour nous avoir assuré une formation de qualité, ainsi que tous le corps professoral, et toute le corps administratif du département de « Chimie Industrielle » pour tous les efforts fournis durant ces quatre années de formation.*

Enfin mes remerciements s'adressent aux membres du jury qui nous ont fait l'honneur de juger ce travail.



IMENE ET HOURIA.



Remerciements

Mes remerciements vont également à mes très chers parents. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude et éternelle reconnaissance que je vous témoigne pour tous les efforts, les sacrifices et le soutien morale et matérielle que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. 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, ma sœur *FELLA* et mon frère *ABD RAOUF* qui ont le droit de recevoir mes chaleureux remerciements pour le courage et le sacrifice qu'ils ont consentis pendant la durée de mes études en leurs souhaitant une longue vie pleine de joie et de santé.

A *Meriem, Fouzia, Halima, Hayet, Nawel, Rachid, Yacine, Ryadh*, et tous mes amis qui m'ont de près ou de loin soutenu.

IMENE.

Je tiens à remercier ma mère, merci beaucoup maman c'est par tes prières et tes encouragements, j'ai pu surmonter tous les obstacles.

Mes chères sœurs, *AMINA, RIMA, RAFIKA, YASMINE* ; qui sont la source de mes joies, secrets de ma force, vous serez toujours le modèle !

A toutes ma famille, à toutes personnes qui m'aime et que j'aime

A toutes mes amies précisément, *Amel, Zahra, Hadya, Hadjer* vous êtes toujours dans mon cœur.

Merci d'avoir toujours été présente à mes côtés. Que ce travail soit néanmoins la preuve de toute affectation.

A mon âme sœur *Meriem*

Merci pour ton soutien surtout quand je me sens mal et merci aussi de partager avec moi mon bonheur. Tu ne sais pas à quel point tu vas me manquer Que dieu te protège, rare sont les amis comme toi.

A mes collègues, *Neila, Raounek, Abdallah, Wahab, Affaf*

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

HOURJA



TABLE DES MATIERES

RESUMES

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ILLUSTRATIONS (TABLEAUX, FIGURES)

ABREVIATIONS

INTRODUCTION

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : NETTOYAGE

| | |
|--|----|
| 1. La contamination | 3 |
| 2. Types de contamination | 3 |
| 3. Les sources de contamination | 4 |
| 4. Prévention de la contamination | 5 |
| 5. Lutte de la contamination nettoyage | 6 |
| 6. Mécanisme de nettoyage | 7 |
| 7. Paramètres intervenant au cours nettoyage | 9 |
| 8. Méthodes de nettoyage | 10 |
| 9. Facteurs influençant le nettoyage | 10 |
| 10. Les produits de nettoyage et désinfection : | |
| ➤ Détergent | 11 |
| ➤ Désinfectant | 15 |
| 11. Contrôle de la propreté..... | 16 |

CHAPITRE II : VALIDATION DE NETTOYAGE

| | |
|--|----|
| 1. La qualité et l'assurance qualité | 18 |
| 2. La validation et le procédé de nettoyage | 18 |
| 3. Historique | 20 |
| 4. Les différents guides réglementaires et points communs..... | 21 |
| 5. Prés requis à la validation de nettoyage | 22 |
| 6. Déroulement et validation de nettoyage | 22 |
| i. Groupage et Sélection du worst case | 22 |
| ii. Sélection des points de prélèvements | 24 |
| iii. Méthodes de prélèvement | 24 |
| iv. Critère d'acceptation | 25 |
| v. Méthodes d'analyse | 26 |
| vi. Validation de la durée de nettoyage | 27 |

PARTIE EXPERIMENTALE :

INTRODUCTION

CHAPITRE III : METHODES ET MATERIELS

| | |
|-------------------------------------|----|
| I. MATERIELS | 28 |
| II. METHODES | 35 |
| 1. ESSAIS LABORATOIRE | |
| A. Choix de pire cas produit | 36 |
| B. Choix des points critiques | 37 |
| C. Choix de détergent | 38 |
| D. Méthodes de nettoyage | 39 |
| 2. ESSAIS PILOTE | 40 |
| 3. Méthodes de prélèvements | 41 |
| 4. Contrôle qualité | 42 |
| A. Contrôle physico-chimique | 42 |
| B. Contrôle microbiologique | 45 |
| 5. ESSAIS INDUSTRIELLE | 48 |
| A. Désinfection | 48 |
| B. Nettoyage | 49 |

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISSCUSSION

| | |
|---|----|
| 1. Résultats des essais laboratoires | |
| 1.1. Test de solubilité | 52 |
| 1.2. Test de nettoyabilité | 54 |
| 1.3. Test de toxicité | 55 |
| 1.4. Choix des points critiques | 57 |
| 1.5. Choix du détergent | 59 |
| 1.6. Contrôle qualité des eaux de rinçage | 63 |
| 2. Résultats de l'essai pilote | 64 |
| 3. Résultats des essais industriels | 66 |
| 4. Procédure de nettoyage | 69 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS | 70 |
|-------------------------------------|----|

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LES ANNEXES

LISTE DES ILLUSTRATIONS

A. FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1.1 : Diagramme d'Ishikawa sur les sources de contamination | 5 |
| Figure 1.2 : Schématisation de l'action du détergent sur une souillure | 7 |
| Figure 1.3 : Mécanisme de déplacement de la souillure | 8 |
| Figure 1.4 : Schématisation du phénomène d'émulsification | 8 |
| Figure 1.5 : Cercle de Sinner | 9 |
| Figure 1.6 : Représentation générale d'un tensioactif | 12 |
| Figure 1.7 : Choix du détergent en fonction de la souillure | 14 |
| Figure 2.1 : Concept de qualité totale | 18 |
| Figure 2.2 : Accidents de contamination croisée ayant déclenché l'évolution de la réglementation | 21 |
| Figure 2.3 : Ecouvillon de prélèvement | 24 |
| Figure 2.4 : Place du contrôle visuel dans les essais de validation de nettoyage | 25 |
| Figure 3.1 : Atelier et flux es matières premières du NATRIBIFLUOR | 34 |
| Figure 3.2 : Bécher contenant la pâte dentaire | 39 |
| Figure 3.3 : Méthode de nettoyage à l'échelle laboratoire | 39 |
| Figure 3.4 : Nettoyage du bécher à l'aide d'agitateur à palette..... | 39 |
| Figure 3.5 : Agitation après l'ajout de détergent | 39 |
| Figure 3.6 : Fabrication de la pate dentaire à l'echelle pilot | 40 |
| Figure 3.7 : Méthode de nettoyage à l'échelle pilote | 41 |
| Figure 3.8 : Solution de réactif n°8 | 43 |
| Figure 3.9 : Dépôt d'échantillon à examiner dans boîte de pétri | 45 |
| Figure 3.10 : Les préparations des échantillons à examiner dans TSB | 46 |
| Figure 3.11 : Désinfection de l'extérieur de la cuve de mélange | 48 |
| Figure 3.12 : Méthode de nettoyage à l'échelle industrielle | 50 |
| Figure 3.13 : Les eaux de rinçage prélevé pour physico-chimie | 51 |
| Figure 3.14 : Prélèvement microbiologique d'eau de rinçage | 51 |
| Figure 4.1 : Les points critique | 57 |
| Figure 4.2 : un rationnel pour le plan d'échantillonnage | 58 |

B. TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 2.1 : Avantages et Inconvénients d'une méthode de groupage | 25 |
| Tableau 3.1 : Caractéristiques des matières premières de NATRIBIFLUOR | 29 |
| Tableau 3.2 : les propriétés de désinfectant utilisé | 31 |
| Tableau 3.3 : Caractéristiques des détergents utilisés | 32 |
| Tableau 3.4 : Composition de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR..... | 35 |
| Tableau 3.5 : Grille de cotation de la nettoyabilité des composants | 36 |
| Tableau 3.6 : Tableau des DL50 des constituants du NATRIBIFLUOR | 37 |
| Tableau 3.7 : Normes de coloration des tubes de méthode Bi-phasique | 44 |
| Tableau 4.1 : Tableau de solubilité des composants de dentifrice | 52 |
| Tableau 4.2 : Tableau récapitulatif des worst case sélectionnés | 56 |
| Tableau 4.3 : Types de prélèvements proposés | 58 |
| Tableau 4.4 : Caractéristiques des solutions détergentes | 59 |
| Tableau 4.5 : Etude de la compatibilité des solutions détergentes avec les produits | 60 |
| Tableau 4.6 : Résultats des essais laboratoires | 64 |
| Tableau 4.7 : Résultats des essais pilotes..... | 65 |
| Tableau 4.8 : Résultats d'analyse des eaux de rinçage après désinfection | 66 |
| Tableau 4.9 : Résultats des essais industriels | 67 |
| Tableau 4.10: Résultats des analyses microbiologiques échelle industrielles | 68 |

ABBREVIATIONS

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

5M : Main d'œuvre, Matériel, Matière, Méthodes, Milieu

AQ : Assurance Qualité

ANSM: agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CMC : la Concentration Micellaire Critique

WIP: Wash in Place

NEP: Nettoyage En Place

CIP: Cleaning In Place

ISO: International Organization for Standardization

Th: Titre Hydrotimétrique

COT : Carbone Organique Total

DQ : Design Qualification

IQ : Qualification d'installation

OQ : Qualification Opérationnelle

PQ: Qualification de Performance

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

CFR: Code of Federal Regulations

MP : Matière Première

Ppm : Partie Par Million

UFC: Unité Formant Colonie

DL₅₀: dose létale 50

USP: United States Pharmacopeia

UV: Ultra-Violet

TSB: bouillon tryptone soja

TSA: gélose trypticase soja

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Tout au long du cycle de vie du médicament, la protection du patient reste la priorité pour les industries de santé. En effet, les produits de santé doivent répondre aux exigences essentielles de qualité, de sécurité et d'efficacité. L'industrie pharmaceutique fait face à de nombreux risques pouvant altérer la qualité du médicament ainsi que sa sécurité, ce qui pourrait porter atteinte à la santé publique. Dans certains cas, la survie de l'entreprise peut être également menacée. [1]

Les risques majeurs rencontrés sont les risques de contamination volontaires et involontaires qui peuvent arriver au cours des différentes étapes de production. Pour cette raison, des moyens de lutte sont aujourd'hui mis en place par l'industrie pharmaceutique pour maîtriser ce risque et ainsi garantir la qualité des médicaments disponibles sur le marché.

Le nettoyage, l'un des acteurs le plus considéré dans la lutte contre la contamination d'origine diverse, C'est le processus qui fiabilise son absence et de ce fait garantit la qualité du médicament.

Actuellement Le nettoyage occupe une place capitale au sein des processus d'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique et il est considéré comme une opération de production à part entière, il est à la fois le premier maillon de la chaîne de production étant donné que nous avons besoin d'un équipement propre pour fabriquer un produit pur, et en est le dernier car on nettoie toujours à la fin de l'utilisation. [2]

De plus, l'opération de nettoyage, que ce soit, les locaux, les installations, les équipements, doivent faire l'objet d'une validation conformément aux exigences réglementaires nationales internationales de plus en plus strictes, dans un souci de sécurité et afin de diminuer les risques toxicologiques [3] Cette validation prouve aux autorités compétentes que l'industrie pharmaceutique est conforme aux BPF et peut ainsi continuer à exercer son activité ;

Au cours de notre stage de fin d'études, réalisé au niveau de SAIDAL de Dar EL BEIDA, nous avons mis au point une méthode de nettoyage des équipements de l'atelier de fabrication de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR; En effet, le nettoyage de cet atelier se faisait avec une méthode approuvée en interne qui utilise comme détergent ISIS et dont les résultats microbiologiques étaient à chaque fois conformes ; Mais, l'ancienneté des locaux,

INTRODUCTION

du matériel utilisé ont engendré l'inefficacité de la méthode de nettoyage par l'apparition de germes aérobies totaux.

Dans un souci de pallier à ce problème de non-conformité microbiologique mais aussi dans un but d'actualisation de dossiers techniques des produits fabriqués par SAIDAL pour répondre aux nouvelles exigences réglementaires, une nouvelle méthodologie de nettoyage s'impose en remplaçant ISIS par un détergent plus efficace et de qualité pharmaceutique. Pour la réalisation de cette étude, nous avons suivi les étapes suivantes :

- La première partie de ce travail décrit la contamination dans l'industrie pharmaceutique et les moyens de lutte associés en essayant de passer en revue les différentes méthodes de nettoyage et les facteurs qui conditionnent sa réussite ;
- Une seconde partie décrit d'une façon générale les différentes étapes d'un programme de validation d'un procédé de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique ;
- Et enfin, la troisième partie sera consacrée à une étude d'un cas concret, réalisée au niveau de l'atelier de dentifrice NATRIBIFLUOR qui décrit la méthodologie à adopter pour la mise en place d'une procédure de nettoyage en commençant par définir le worst case, le choix du détergent adéquat, le choix de la méthode de nettoyage, l'évaluation de l'efficacité du nettoyage par la recherche de résidus par des méthodes physico-chimiques et microbiologiques, en passant par des essais à l'échelle laboratoire, pilote puis industriel et enfin, la validation du procédé proposé.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

NETTOYAGE

1. CONTAMINATION :

On entend par la contamination « l'introduction non intentionnelle des impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport » (BPF chapitre II) [1] [4].

La contamination entraîne donc un défaut dans la qualité du produit fini ; ainsi, le médicament ne répond plus aux exigences essentielles du dossier d'AMM, à savoir : qualité, sécurité et efficacité [1]. Cependant, la contamination est la bête noire des industries pharmaceutiques [5], qu'elle soit une contamination particulière ou croisée.

2. TYPE DE CONTAMINATION : [6] [7]

a. La contamination particulière :

La contamination particulière représente toutes substances (particules inertes, poussières, fibres de vêtement, (voir annexe 1) bouts de plastiques, particules métalliques, particules provenant de carton ou de palettes) qui n'entrent pas dans la composition du médicament (toute substance différente des principes actifs ou des excipients). Ce type de contaminant est souvent qualifié de poussières [1].

b. La contamination microbiologique :

La contamination microbiologique provient des organismes vivants tels que les levures, les moisissures, les bactéries et les virus qui dans des conditions qui leur sont favorables (température, humidité, pH, apport nutritif ...) se développent et se multiplient rapidement pour coloniser des surfaces. [1]

c. La contamination chimique :

La contamination chimique se fait par les résidus principes actifs, les excipients, les produits intermédiaires et les agents de nettoyage de concentration plus ou moins importante. La majorité des contaminations chimiques ont pour origine une contamination croisée.

d. La contamination croisée :

Elle consiste en l'apport involontaire d'un produit ou de l'un de ses constituants dans un autre produit de façon directe ou par l'intermédiaire d'un équipement mal nettoyé par exemple. Ce type de contamination est la plus redoutée par les industriels.

3. LES SOURCES DE CONTAMINATION : [8] [7]

Les contaminations peuvent provenir du personnel, du matériel utilisé, des matières premières et de l'environnement. Ces sources constituent aussi les axes de travail dans la lutte contre la contamination.

a. Le personnel :

- Par la peau, les mains : sans la portée des gants propres
- Par les cheveux qu'il perd.
- Par la bouche, le pharynx : lors de la toux, de la parole et des éternuements.
- Par les vêtements et les chaussures : lorsqu'ils sont humides et longtemps portés.

b. Les contenants des matières premières :

Lors de sa production, son transport, étape de pesée et de transfert des matières par diffusion du contaminant, de la paroi du contenant vers le contenu (des morceaux de saches plastiques ou papier).

c. Le matériel utilisé en production :

En cas de réutilisation d'un matériel non nettoyé ou mal nettoyé utilisé aux différentes étapes de la production et qui entre directement en contact avec les matières.

d. Les fluides utilisés dans le procédé de fabrication :

Par les installations de distribution des fluides non désinfectés et purgés qui crée la présence de conditions de développement bactérien favorables.

e. L'environnement

Par l'irrespect des BPF, non sécurité, absence d'équipements pour l'empêchement de l'entrée de nuisibles (les rongeurs, les insectes et autres animaux) et non disposition des locaux selon ordre logique des opérations de fabrication effectuées et les niveaux de propreté requise.

Pour remédier à la contamination les moyens de lutte employés sont le traitement curatif ‘le nettoyage’ et le traitement préventif qui s’oriente autour de l’application des 5M en production, le management et la gestion des flux matières et personnel.

4. PREVENTION DE LA CONTAMINATION : [8]

a. Application des 5M en production

Une représentation graphique (diagramme) en forme de poisson créée par le professeur Kaoru Ishikawa pour matérialiser de manière structurée le lien entre les causes et leurs effets. On entend par 5M : Main d’œuvre, Matériel, Matière, Méthodes, Milieu. La figure 1.1 montre l’application de la méthode des 5M au sujet de la contamination.

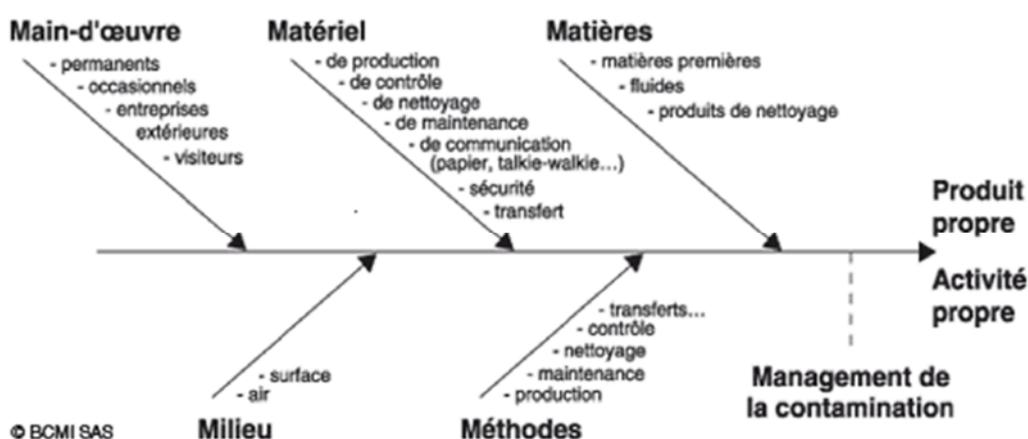


Figure 1.1 : Diagramme d’Ishikawa sur les sources de contamination [6]

Le chapitre 2 des BPF aborde le personnel et précise que la qualité de la fabrication du médicament repose sur le personnel qui doit bénéficier d’une formation aux BPF, rappels concernant les aspects théoriques et pratiques du concept d’AQ et une formation appropriée aux tâches qu’il devra accomplir. Ainsi des règles d’hygiène drastiques doivent être appliquées par le personnel comme le lavage des mains, bien comprendre les procédures avant le rentré à la zone de production, manger, boire, fumer, mâcher ou garder de la nourriture est prohibée à l’intérieure. (Guide des BPF, ANSM,2016)

Le chapitre 3 des BPF s’intéresse aux locaux et au matériel. « Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. » (Guide des BPF, ANSM,2016)

Le chapitre 4 des BPF explique que le grand principe de l'AQ est de reprendre ou tracer de manière écrite ; les méthodes de production, de nettoyage, de contrôle et de maintenance doivent être des bonnes méthodes et appliqués correctement. (Guide des BPF, ANSM, 2016)

Les matières premières sont rigoureusement identifiées et des mesures strictes doivent être mises en place pour réduire la contamination croisée lors de leur transfert ou de leur manipulation en production.

Aux 5M, on rajoute le management qui permet de prendre les décisions qui sont jugées bonnes pour le fonctionnement de la production. On parle de « 6 M ».

b. Gestion des flux matières et personnels

Les flux de matières et de personnels doivent être distincts et maîtrisés. Il ne doit pas avoir de croisement de flux entre les matières premières et les produits finis. Les vestiaires doivent être séparés des zones de production. Un système de filtration et de renouvellement de l'air doit être mis en place pour garantir la qualité de l'air en contact avec les matières.

5. LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION : « le nettoyage »

Le nettoyage est l'élément principal du traitement curatif afin de limiter de façon significative les risques de contamination. C'est une étape clé et obligatoire de tout procédé de fabrication qui demeure une préoccupation constante des responsables (voir annexe 2). Les opérations de nettoyage ont pour objectif d'éliminer toutes traces de souillures ou contaminations déposés sur une surface de manière à garantir un risque maîtrisé de contamination croisée... [3]

Il existe une différence entre le terme « nettoyage » et le terme « décontamination ». Ainsi le « nettoyage » viserait à éliminer les souillures généralement visibles d'une surface pour atteindre un niveau de propreté prédéterminé, alors que la « décontamination » éliminerait les souillures généralement invisibles, dans le but d'atteindre l'ultra propreté. [9]

➤ Quelques points sont importants à souligner en termes de nettoyage :

- les souillures les plus petites sont les plus difficiles à éliminer car elles possèdent une meilleure adhérence par rapport aux plus grosses,
- Plus l'étape de nettoyage intervient dans un délai important après la production plus la souillure est difficile à éliminer. (Croûtage des souillures),

- Rugosité du matériel a un impact important sur la difficulté à réaliser le nettoyage (incrustation des souillures).

6. MECANISME DE NETTOYAGE : [10]

La détergence met en œuvre un processus physicochimique selon lequel les salissures ou souillures sont détachées de leur substrat ou support et mises en solution ou dispersion. Les trois phénomènes essentiels de la détergence sont le mouillage, le déplacement de la souillure et son anti-redéposition :

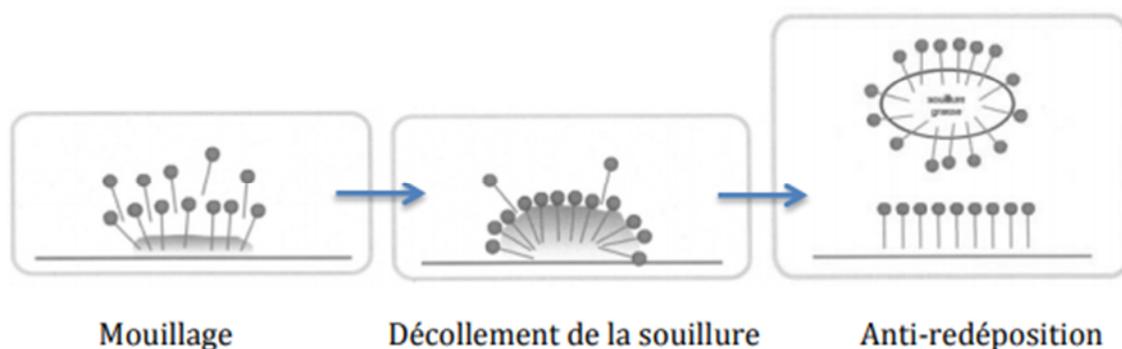


Figure 1.2 : Schématisation de l'action du détergent sur une souillure

➤ Le pouvoir mouillant et le décollement des souillures :

Le pouvoir mouillant de la solution détergente permet à l'aide des tensioactifs de combattre les interactions (forces électrostatiques, les liaisons hydrogènes, les interactions de Van der Waals et les interactions hydrophobes) entre la souillure et la surface. Les tensioactifs de la solution détergente augmentent l'angle de contact entre la solution et la surface en abaissant suffisamment la tension superficielle. Les agents de surface s'organisent en micelles autour des souillures qui sont alors solubilisées dans la solution et décollées de la surface.

➤ Le déplacement de la salissure :

La souillure est fractionnée puis émulsionnée et/ou solubilisée. Cela permet la formation de micelles qui emprisonnent les souillures dans la solution de lavage (figure 1.3).

Plus la concentration en tensioactif augmente, plus le phénomène d'émulsion des souillures est important jusqu'à atteindre la concentration micellaire critique (CMC). A partir de la concentration micellaire critique, les micelles se forment spontanément.

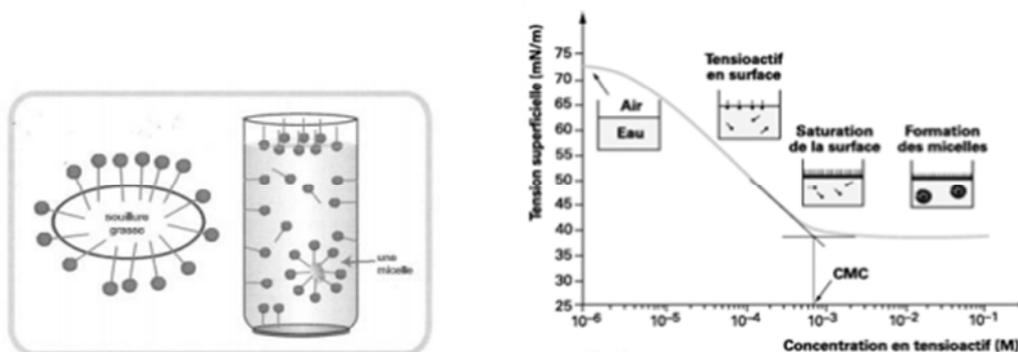


Figure 1.3 : Mécanisme de déplacement de la souillure

➤ **Le maintien de la souillure à l'écart de la surface à nettoyer :**

Une fois la souillure écartée du substrat, le rôle du produit détergent est d'éviter que cette salissure ne se redépose sur le support : c'est le mécanisme d'anti-redéposition.

La surface et les micelles « souillure-détergent » portent des charges de même signe. Ceci a pour conséquence une répulsion entre la surface et les micelles, et entre les micelles elles-mêmes. Ainsi, les souillures décrochées des surfaces restent en suspension dans l'eau de lavage (figure 1.4).

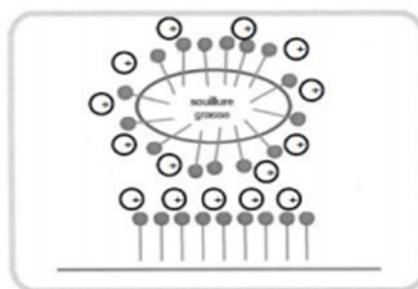


Figure 1.4 : Schématisation du phénomène d'émulsification

7. PARAMETRES INTERVENANT AU COURS DE NETTOYAGE :

➤ Action chimique

La solution de nettoyage doit être adaptée au type de salissure et à la surface à nettoyer, sa nature et sa concentration utilisée soient adaptées aux mécanismes de nettoyage et les traces de souillure soient totalement éliminées.

➤ L'action de temps

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.

➤ L'action de la température

La température permet d'accélérer ou non l'effet nettoyant de certains produits. Elle accélère les réactions chimiques et favorise la pénétration des tensioactifs. Elle agit aussi sur les salissures en favorisant leur détachement des supports.

➤ L'action mécanique :

Le nettoyage manuel dépend des actions de frottements réalisés par les opérateurs. Concernant le nettoyage automatique, ce sera la distance buse de nettoyage/surface et l'angle d'impact de la solution de lavage sur la surface à nettoyer.

L'efficacité du nettoyage dépend de l'équilibre entre les 4 facteurs. Si pour une raison particulière, il faut diminuer la proportion de l'un des facteurs, il faudra compenser en augmentant la proportion d'un des trois autres facteurs pour conserver une efficacité du nettoyage. Ces quatre paramètres sont réunis dans le cercle de Sinner (figure 1.5).

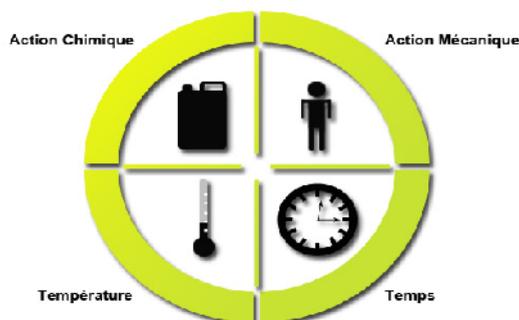


Figure 1.5: Cercle de Sinner (Comptoir de la droguerie,2010)

8. METHODE DE NETTOYAGE : [11]

Si possible le nettoyage à l'eau est retenu, malheureusement, il est peu applicable. Avec l'évolution des technologies, on tend vers une automatisation du nettoyage mais certains équipements nécessitent encore malheureusement un nettoyage manuel.

➤ **Le nettoyage manuel** : Il dépend de l'opérateur qui exerce une action mécanique. Il a pour avantage de permettre de cibler les zones critiques à nettoyer mais sa reproductibilité n'est pas garantie.

➤ **Le nettoyage semi-automatique** : C'est un enchaînement d'opérations manuelles et automatiques. L'intervention humaine est limitée à quelques opérations. Il est aussi appelé Wash In Place (WIP).

➤ **Le nettoyage automatique ou nettoyage en place (NEP, CIP)** : L'opérateur n'intervient pas, il surveille son bon déroulement. Les installations sont lourdes et coûteuses au quotidien et en termes de maintenance. L'inconvénient est la difficulté à effectuer des prélèvements, pour le contrôle, sans perturber le cycle de lavage.

9. FACTEURS INFLUENÇANT LE NETTOYAGE : [9] [12] [13]

➤ Nature et type de la surface à nettoyer :

Le substrat à nettoyer se compose d'une ou plusieurs pièces métalliques de forme quelconque enduites ou non d'un revêtement tel que la peinture. Les caractéristiques physiques du substrat influencent le choix du système nettoyant, tels que la taille, la masse de la surface et son état (surface rugueuse, poreuse, couverte ou non d'un revêtement protecteur).

La compatibilité avec le substrat à nettoyer est un déterminant essentiel du choix de la préparation aqueuse nettoyante. Le verre est le matériel le plus facile à nettoyer ainsi l'inox mais la matière plastique est la plus difficile à cause de sa rugosité.

➤ Nature et type de la souillure à éliminer :

Les souillures sont classées en trois catégories : organique, minérale, hydrosoluble.

Les caractéristiques physiques (liquide, solide, sous forme de particule de granulométrie différente, polarité de la souillure, ...) conditionnent le choix du détergent et la méthode de nettoyage suivie. Pour se débarrasser des salissures organiques, on utilisera des solutions

détergentes alcalines. Dans le cas où l'on soit amené à lutter contre les salissures types sels minéraux, on utilisera des solutions détergentes acides.

10. LES PRODUITS DE NETTOYAGE ET DESINFECTION :

➤ Détergents

La norme ISO 862 définit le détergent comme : « produit dont la composition est spécialement étudiée pour le nettoyage selon un processus mettant en œuvre les phénomènes de détergence », est une combinaison des produits chimiques divers, comprend essentiellement agent de surface et généralement des composants complémentaires (adjuvants ...etc.). [14]

i. Composition de détergent : [15]

Il existe de nombreuses formules détergentes mais la majorité sont constitués de deux catégories de produits outre que le solvant de dilution : 80 à 95% de sels minéraux (acides ou alcalins) et 5 à 20% de composants organiques (tensioactif, séquestrant, dispersant, chélatant, enzymes, anticorrosion ...). [10]

a. Solvant de nettoyage :

L'eau, le solvant le plus utilisé, est un solvant polaire universel capable de dissoudre un grand nombre de composés polaires organiques et inorganiques. L'eau est qualifiée meilleur lorsque son titre hydrotimétrique (dureté) compris entre 5 et 15 (valeur optimale étant de 8°Th) [8], au-delà de 10°Th, l'eau est considérée comme dure [16], ces valeurs expriment sa teneur en ions de calcium et de magnésium dissous sous forme de bicarbonate.

b. Tensioactif :

1. Définition :

On entend par tensioactifs, tous composés amphiphiles ayant une grande activité aux interfaces air / eau ou huile/eau, ils sont constitués d'une partie hydrophile polaire, qui adore l'eau et d'une partie hydrophobe lipophile apolaire qui déteste l'eau. L'addition de ces tensioactifs dans les solutions détergentes permet de diminuer la tension superficielle de l'eau en créant des structures micellaires autour de la souillure [8].

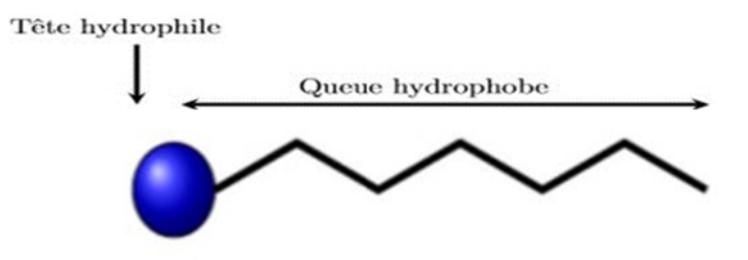


Figure 1.6 : Représentation générale d'un tensioactif [17]

Le tensioactif est constitué par deux groupements :

- Un groupement soluble dans l'huile qui est dit lipophile et **apolaire** de type hydrocarboné (alkyle ou alkyle benzène).
- Un groupement **polaire** constitué par des hétéroatomes (oxygène, soufre, phosphore, ou azote,) portés sur les groupes alcool, acide, sulfate, sulfonate, amine, ...

Un bon tensioactif doit : [18]

- Être un bon agent mouillant,
- Être capable d'enlever les salissures,
- Avoir une bonne solubilité,
- Être peu ou pas sensible à la dureté de l'eau,
- Avoir de bonnes propriétés dispersantes.

2. Types des tensioactifs : [19] [14]

Il existe quatre types de tensioactifs basés sur les propriétés des parties hydrophiles, selon leur charge positive, négative, les deux ou aucune, on les qualifie en tensioactif cationique, anionique, non ionique et zwitterionique ou amphotère. (Voir annexe 3)

c. **Adjuvants ou Builders:** [15]

Ils sont classés en trois sous-groupes : les agents de pH, les agents de séquestration et les phosphates.

1. Agents de pH : ils ont un rôle tampon qui a la capacité de maintenir le pH de la solution de nettoyage au cours du temps : Hydroxyde de sodium et de potassium, silicates et carbonates de sodium ou de potassium.

2. Phosphates : actuellement, ils sont largement utilisés dans les préparations à usage industriel.

3. Agents séquestrants ou chélatants : ils sont utilisés pour but d'adoucir l'eau et capturer les ions métalliques susceptibles de se précipiter et éviter la formation de leurs dépôts sur les surfaces [5]. Ils sont souvent utilisés pour les eaux dures qui ont tendance à être chargées en minéraux [8]. Parmi les agents séquestrant utilisés, on trouve l'EDTA (Ethylène Diamine Tétracétique), dérivés de l'acide gluconique, l'acide glucoheptonique et l'acide phosphorique

d. Agents anticorrosion :

Leur rôle est d'empêcher le phénomène d'oxydation lors de nettoyage ou de rinçage.

e. Additifs divers : [8] [18]

Les antibactériennes : pour une action antibactérienne ;

Les enzymes : diminue le temps de lavage et l'effort fournis ;

Les stabilisateurs : pour la stabilisation de la mousse.

ii. Type de détergent :

Les détergents sont classés en deux catégories : les alcalins et les acides. [10]

1. Détergent alcalin : ils sont constitués de bases ou de sels minéraux alcalins ayant un pH supérieur à 10. Les plus souvent utilisés contiennent de l'hydroxyde de sodium, de l'hydroxyde de potassium ou des carbonates de potassium [5]. Il est utilisé pour éliminer les résidus huileux, les graisses ou les protéines [9], le nettoyage par ce détergent présente 80% des nettoyages pratiqués dans l'industrie [3].

2. Détergent acide : ils ont pour but d'éliminer les dépôts minéraux en favorisant leur dissolution [9]. Leur utilisation est quasiment limitée aux aciers inoxydables. Le pH de ces détergents est inférieur à 4.

L'acidité des détergents acides provient de deux types d'acides : [9]

- **Acides minéraux** : sont les plus utilisés pour leurs propriétés **détartrantes** et **désincrustantes**. Parmi les acides les plus rencontrés, on trouve : l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, et l'acide sulfamique. Tous ces acides sont corrosifs et oxydants d'où la nécessité d'ajouter des anticorrosion.
- **Acides organiques (citrique, formique...)** : ils sont beaucoup moins corrosifs que les acides minéraux, certains ont un pouvoir séquestrant important.

iii. Les propriétés de détergent :

Les détergents sont des substances ajoutées en petite quantité à l'eau, possèdent les propriétés suivantes :

- **Mouillant** : abaissement de la tension superficielle, effet de pénétration.
- **Solubilisant** : mise en solution des résidus hydrosolubles.
- **Emulsifiant** : mise en émulsion des corps gras.
- **Dispersant et séquestrant** : mise en suspension des matières solides (poussières, fibres, tartres).

Mais il ne désintègre pas la salissure. L'opération qui conditionne l'efficacité d'un lavage est l'évacuation de la solution souillée. [20]

iv. Critères de choix de détergent :

1. **Selon a nature et l'aspect de la souillure** : la figure décrit le type de détergent à utiliser en fonction de la nature de la souillure (lipides, protéines, glucides, minérale ; fraîche, sèche).

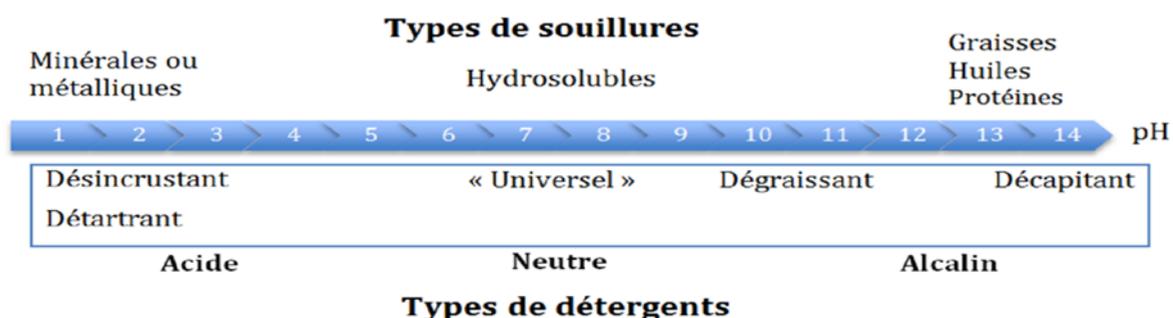


Figure 1.7 : choix du détergent en fonction de la souillure [3] [21]

2. **Nature du support** : (Acier inoxydable, aluminium, silicone, plastiques, ...). le détergent doit être compatible avec les surfaces à nettoyer.

3. **Des conditions de nettoyage** : un détergent non moussant pour le nettoyage automatique, un détergent peu moussant en cas de nettoyage manuel. [20]

4. **L'impact écologique** : Il est préférable que le détergent soit biodégradable et qu'il soit conforme à la législation sur les rejets.

5. **Coûts** : liés à la mise en œuvre du détergent qui doit être raisonnable. [16]

6. **L'efficacité** : le détergent ayant la plus haute efficacité pour nettoyer la souillure la plus difficile à éliminer. [22]

- 7. **La température** : le détergent doit aussi être stable à des températures élevées. [3]
- 8. **Toxicité** : le détergent doit être le moins toxique que possible pour le personnel. [9]
- 9. **DéTECTABLE** : Un bon détergent doit pouvoir être dosable à de faibles concentrations. Ce paramètre est requis dans le cas de la validation du nettoyage. [3]

➤ **DESINFECTANT** : [16] [20] [23]

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

Désinfection : opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables, en fonction des objectifs fixés.

Stérilisation : opération permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes portés par des milieux inertes contaminés, le résultat de cette opération étant la stérilité

i. Les critères de choix d'un désinfectant : Le choix du désinfectant se fait en fonction du besoin et des objectifs fixés : bactéricide, fongicide, virucide, sporicide. [23] [20]

Les autres critères de désinfection sont ceux déjà évoqués pour le choix d'un détergent.

Les formulations désinfectantes peuvent être combinées au produit détergent pour des raisons évidentes de gain de temps, de simplification, d'économie et de dosage [20]

ii. Mécanisme d'action d'un désinfectant : [9]

La désinfection ne peut être efficace que sur une surface parfaitement propre (une surface débarrassée de la majeure partie des germes et souillures) par un nettoyage vigoureux. [24]. Car le désinfectant est inhibé par la matière organique existant à la surface de l'équipement.

L'efficacité du procédé de désinfection sera évaluée en mesurant la réduction de la population microbienne sur les surfaces. [25]

iii. Quelques exemples de détergent désinfectant utilisés dans les industries pharmaceutiques :

Des exemples de détergents utilisés par les laboratoires pharmaceutiques pour le nettoyage sont : le Teepol, l'Anios détergent 175, le Kophanios SP 2, HAMO liquid 55.

11. CONTROLE DE LA PROPRETE : [9] [12] [13]

Des méthodes de contrôle de la propreté sont mise en œuvre avant le nettoyage pour s'assurer que l'équipement exempt de résidus des produits fabriqués précédemment et aussi de micro-organismes c.à.d. conforme et prêt à l'utilisation, ainsi après le nettoyage pour s'assurer que l'équipement a été bien nettoyé.

Contrôle physico-chimique :

➤ Examen visuel : l'examen visuel du substrat pour détecter d'éventuels résidus solides ou liquides.

➤ pH : potentiel d'hydrogène, paramètre qui permet de mesure l'activité chimique des ions hydrogène en solution c.à.d. définir si un milieu est acide ou basique. Le pH de l'eau pure à 25°C est égal à 7, c'est cette valeur qui a été choisie comme référence d'un milieu neutre qui contient la même quantité, en proportion très faible, d'ions H_3O^+ et HO^- .

Si la valeur de pH des échantillons à examiner est supérieure au 7 ça signifie présence de résidu d'une matière qui a un manque de H^+ qu'il lui arrache ce dernier qui va former l'ion hydroxyde HO^- et augmente sa concentration dans l'eau. Si la valeur est inférieure à 7 ça signifie présence de résidu d'une matière qui libère de H^+ qui se fixe sur la molécule d'eau H_2O donc augmente la concentration d'ion oxonium H_3O^+ dans l'eau.

➤ Conductivité électrique : exprime la propriété d'un matériau de conduire le courant électrique qui résulte du mouvement de particules électriquement chargées en réponse à des forces agissant sur celles-ci à partir d'un champ électrique appliqué. La conductivité électrique est fortement dépendante du nombre d'électrons disponibles pour participer au process de conduction. Dans les solutions aqueuses, ce sont les ions résultant de la dissolution de sels, acides et bases qui effectuent le transport des charges du fait d'électrons libres pouvant être excités dans une couche énergétique vide et disponible. Ce phénomène produit un courant électrique que l'on appelle conduction ionique.

➤ La spectrophotométrie UV-visible : est l'étude de l'interaction entre la matière et le rayonnement qui se traduit par une courbe d'absorption. Elle est une méthode quantitative, basée sur la propriété des molécules (présence d'un chromophore) d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée.

➤ **COT** : la mesure du carbone organique total (COT) est un test non spécifique, qui permet à l'utilisateur de connaître la quantité totale de carbone organique présente dans ses échantillons. Les raisons qui poussent les utilisateurs à le mesurer sont le contrôle des process et la conformité à la réglementation qui limite la concentration en carbone organique afin d'éviter la prolifération de bactéries potentiellement dangereuses.

Le principe consiste à oxyder le carbone organique pour le transformer en dioxyde de carbone, ensuite mesurer le dioxyde de carbone généré. Les méthodes fréquentes d'oxydation incluent l'utilisation d'agents chimiques (tels que les persulfates), la combustion (généralement à l'aide d'un catalyseur), l'exposition à une radiation ionisante (par exemple la lumière ultraviolette), l'exposition à la chaleur ou une combinaison de ces méthodes. Le dioxyde de carbone est mesuré par conductimétrie.

Contrôles microbiologiques : c'est la recherche du micro-organisme dans les eaux de rinçage que le mode opératoire et les normes à comparer sont pharmacopées.

On peut réaliser : [9] - Le dénombrement des germes viables totaux.

- La recherche des germes spécifiques.

L'analyse est réalisée par :

1. Filtration sur membrane : - Ne convient qu'aux échantillons sous forme liquide.
 - Obtention des résultats : sept jours minimum.
2. Ensemencement direct : - Convient aux échantillons solides ou liquides.
 - Peut dispenser d'un prélèvement pour le petit matériel.
 - Obtention des résultats : quatorze jours minimum

CHAPITRE II
VALIDATION DE
NETTOYAGE

1. LA QUALITE ET L'ASSURANCE QUALITE :

i. La Qualité :

La définition internationale de la qualité est donnée par la norme ISO 8402 « La qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité (produit ou service) qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » [26].

ii. L'Assurance Qualité :

L'AQ est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis. L'AQ peut se résumer en une démarche qui tend vers le zéro défaut ou Qualité totale. [27]

iii. Le Contrôle Qualité :

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. [27] [28]

$$\begin{array}{ccc}
 \text{Assurance Qualité} & & \\
 \text{(mesures préventives)} & & \\
 + & & \\
 \text{Contrôle qualité} & = & \text{Zéro Défaut} \\
 \text{(mesures des actions passées)} & &
 \end{array}$$

Figure 2.1 : Concept de qualité totale [3]

2. LA VALIDATION ET LE PROCEDE DE NETTOYAGE :

i. Définition de la validation :

« Établissement de la preuve, en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement, produit, activité ou système, permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. » [20]

ii. Définition de la validation de procédé de nettoyage [29] [30] :

« La validation des procédés de nettoyage c'est démontrer d'une manière scientifique et documentée que le nettoyage des équipements de production permet d'atteindre le niveau de propreté attendu et réduire la contamination aux spécifications prédéterminées et ceci d'une façon reproductible. »

iii. Objectif de la validation de nettoyage : [31,32,33,34,35]

1- C'est une exigence du patient : la validation de nettoyage assure la sécurité et la pureté du médicament.

2- C'est une exigence réglementaire pour la production pharmaceutique.

3- C'est aussi une manière de contrôle de la qualité des procédés de nettoyage utilisés en interne.

4- Rentabilité : c'est la réduction des coûts du nettoyage en touchant tous les paramètres. (Réduction du solvant, Réduction du temps de nettoyage, utilisation fréquente de l'équipement, Extension du temps de vie de l'équipement, Sécurité des opérateurs).

iv. Type de validation : [36] [37]

➤ Validation des équipements : Qualification [38]

Design Qualification (DQ) : Vérification "documentaire" que l'équipement ou l'installation d'accord à la norme BPF.

Qualification d'installation (IQ) : Vérification "sur place" que l'équipement est bien installé et d'accord à la DQ. (Vérification « statique »).

Qualification Opérationnelle (OQ) : Vérification "sur place" que l'équipement marche correctement et fonctionne comme prévu et d'accord à la DQ (vérification « dynamique »).

Qualification de Performance (PQ) : Vérification "sur place" du correct fonctionnement et la reproductibilité de l'équipement (Intégration des procédures, du personnel, des matières premières) [39].

➤ Validation du procédé (3 types) :

- Validation prospective : C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié,

comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit. [39]

- Validation simultanée (concourante ou concomitante) : Validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente. C'est la démarche adoptée dans la plupart des cas, puisque la validation de nettoyage est une exigence relativement récente, et souvent la procédure de nettoyage est appliquée avant d'avoir été validée. [40]

- Validation rétrospective : La validation rétrospective d'un procédé est réalisée pour un médicament déjà commercialisé et c'est la preuve documentée qu'un système fait ce qu'il prétend faire sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot. [41]

- Revalidation : C'est le renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit. [22]

3. HISTORIQUE

Partout à travers le monde, que ce soit en Europe, aux Etats Unis ou bien encore au Japon, les guides de Bonnes Pratiques de Fabrication ont émis des recommandations quant à la validation du nettoyage. Aux prémices de la validation nettoyage, le terme validation n'était pas explicitement cité. Des allusions étaient simplement faites quant au maintien dans un « état propre » du matériel. [41] [42]

Très vite, cette vision du nettoyage a évolué suite à la conséquence des investigations vis-à-vis des accidents de contaminations croisées liées aux nettoyages inadéquats des équipements et aux déficiences des contrôles : [29]

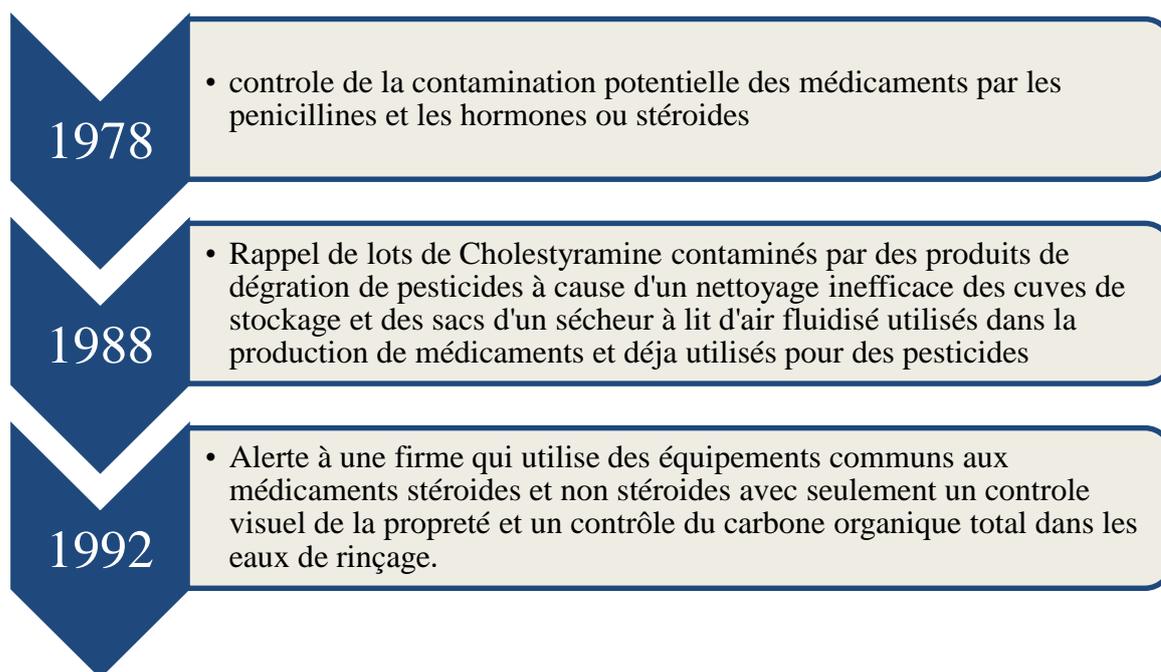


Figure 2.2 : Accidents De Contamination Croisée Ayant Déclenché L'évolution de la réglementation [2]

La FDA a estimé alors qu'il y avait un risque réel touchant la santé publique, c'est pourquoi elle a proposé de strictes réglementations portant sur l'équipement, les procédures, etc... En 1993, la FDA publie le « Guide to inspections of cleaning validation processes » [30], un guide à l'usage de ses inspecteurs, spécifiquement axé sur le nettoyage et décrivant les grandes lignes d'une démarche de validation.

4. LES DIFFERENTS GUIDES REGLEMENTAIRES :

GMP Européennes volume 4 annexes 15 « Qualification and validation » [43]

BPF chapitre 5 « Production » Ligne Directrice 15 « Qualification et Validation » [44]

La FDA partie 211 du code CFR « code of federal regulations » sous partie D paragraphe 211.67 « Equipment cleaning and maintenance » phrase (a) [45]

➤ Exigences communs pour la validation de nettoyage : [41]

-La validation des procédures de nettoyage se fait pour les équipements en contact avec le produit pour confirmer l'efficacité de la méthode.

-Les méthodes analytiques pour la recherche des résidus doivent être validées avec une sensibilité et une limite de détection convenable.

-Des limites acceptables (pour les traces de résidus, de détergent) doivent être scientifiquement fixées et atteintes par la pratique.

-La méthode de nettoyage est mise en œuvre trois fois pour être validée.

-La méthode du « test until clean » n'est pas autorisée comme alternative à la validation de nettoyage.

5. PRES REQUIS A LA VALIDATION DE NETTOYAGE :

Une première étape très importante est la validation des pré-requis. Ce n'est qu'une fois les pré-requis validés que l'on peut commencer à développer et mettre en place la validation nettoyage.

⇒ Niveau de propreté à atteindre : Avant d'envisager à toute validation il faut définir les niveaux de propreté à atteindre en fonction du niveau de risque pour le produit, pour l'opérateur et pour l'environnement. [46]

⇒ Qualification des locaux et des équipements : Cela permet d'identifier les zones critiques comme les tuyauteries et les vannes...

⇒ Formation et qualification du personnel.

⇒ Qualification du matériel et des agents de nettoyage.

⇒ Clairesse et précision de procédure de nettoyage.

6. Déroulement et validation de nettoyage : [47]

➤ Sites multi produits :

Pour les sites multi produits, l'équation est plus complexe, on ne peut pas valider toutes les configurations possibles, il faut réduire les choix possibles (association produit/détergent) en prenant un seul cas représentatif pour obtenir une validation de nettoyage satisfaisante.

➤ Site mono produit :

Sur un site mono produit, l'approche est plus simple. On prend en compte un produit et un équipement pour avoir une seule méthode de nettoyage.

Cette approche est aussi intéressante pour les sites multi produits fabricant peu de médicaments ou ayant des équipements dédiés.

i. Groupage et Sélection du worst case : (site mono) [47]

a. La méthodologie :

➤ **Etape 1** : consiste à relier le composé avec l'équipement

Les équipements similaires peuvent être regroupés et la validation de nettoyage ne peut être effectuée que sur celui qui est jugée le plus critique. Le choix de l'équipement à valider se fait en prenant en compte l'accessibilité, la conception, possibilité de démontage ; la fonction, le mode de fonctionnement, la forme et les matériaux utilisés.

➤ **Etape 2** : consiste à déterminer la matière la plus difficile à éliminer par le critère de nettoyabilité. Une échelle est préalablement définie :

- Visuellement propre après nettoyage à l'eau de robinet sans frotter = très facile à éliminer
- Visuellement propre après nettoyage à l'eau de robinet en frottant = facile à éliminer
- Visuellement propre après nettoyage au détergent en frottant. = difficile à éliminer
- Visuellement sale après nettoyage au détergent en frottant = très difficile à éliminer

Etape 3 : consiste à définir le ou les traceurs retenus pour la validation de nettoyage. Généralement le traceur suivi est le principe actif, mais le traceur peut parfois s'orienter vers un autre composant tel un excipient, un conservateur, un détergent. Cela va permettre de construire une matrice indique le nom du traceur retenu ainsi que sa concentration dans la forme galénique considérée et sa solubilité.

➤ **Etape 4** : consiste à l'introduction de la notion de toxicité :

DL 50 : la dose létale 50 est la quantité d'une matière, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % (la moitié) d'un groupe d'animaux d'essai. [33]

Si le traceur est un principe actif, on prend en compte la valeur de la DL50 (en mg) ou la dose thérapeutique minimale (DTmin) en mg.

b. Choix du « worst case » : (pire cas des produits qui subira l'effort de la validation de nettoyage)

En fonction de nettoyabilité celui qui représente une nettoyabilité difficile.

En fonction de solubilité celui qui représente la solubilité la plus faible (insoluble).

En fonction de la toxicité celui qui représente une valeur basse de DL50.

c. Avantages et inconvénients d'une méthode de groupage :

Tableau 2.1 : Avantages et Inconvénients d'une méthode de groupage [48]

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

ii. Sélection des points de prélèvements :

Les points de prélèvement identifiés sont des points critiques ou zones de rétention de contaminants liées à la géométrie de l'équipement (exemples : fond de cuve, organe d'agitation).

Ils sont définis pour chaque équipement à l'aide d'experts connaissant parfaitement l'équipement à nettoyer. Ils sont justifiés scientifiquement et effectués sur les surfaces les plus représentatives de l'équipement, en contact avec le produit.

iii. Méthodes de prélèvements : [5]

➤ **Méthodes directes par écouvillonnage :**

Elle est utilisée en microbiologie par des écouvillons qui sont ensuite mis dans des milieux de culture favorables au développement de germes. L'intérêt de la méthode d'écouvillonnage c'est de pouvoir accéder aux zones à applications difficiles tels que les coins.



Figure 2.3 : écouvillon de prélèvement

➤ Méthodes indirectes

La méthode indirecte est utilisée en complément ou lorsque les méthodes directes ne sont pas possibles à réaliser dans l'équipement ou que la surface de prélèvement est trop petite.

Cette méthode indirecte de prélèvement utilise la solution de rinçage dans laquelle sont solubilisés les résidus contaminants. La dernière solution de rinçage est prélevée, à un certain point de l'équipement et dans un volume défini. Elle est plus adaptée pour les tubulures fines.

Chaque technique présente des avantages et des inconvénients qu'il faut prendre en compte ; Il n'existe pas de méthode universelle de prélèvement et aucune n'est meilleure que l'autre, elles sont complémentaires.

iv. Critère d'acceptation :

Il n'existe pas d'exigences réglementaires des critères d'acceptation ; Il appartient à chacun de fixer et de justifier ceux qui sont les mieux appropriés à son activité. L'entreprise fixe des limites résiduelles acceptables en interne qui sont basées sur la littérature et sur l'évolution des techniques analytiques. Les critères les plus employés aujourd'hui sont ceux du visuellement propre et le critère des 10 ppm.

➤ Critère du Visuellement propre

La méthode du visuellement propre était la seule méthode existante. Elle est toujours utilisée aujourd'hui mais elle est intégrée dans les programmes de validation de nettoyage. Il se définit comme l'obtention d'un équipement exempt de traces repérables à l'œil nu après le nettoyage.

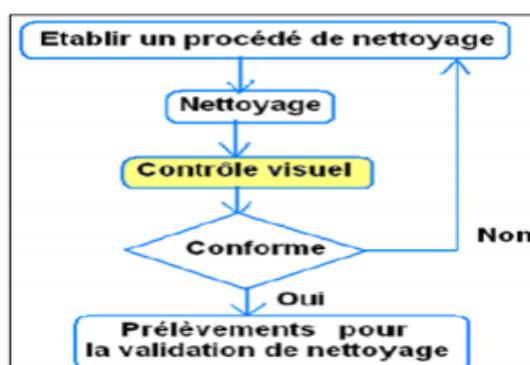


Figure 2.4 : Place du contrôle visuel dans les essais de validation de nettoyage

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

➤ **Critère de 10 ppm :**

Le critère de 10 ppm est un critère empirique qui signifie qu'on ne doit pas retrouver plus de 10 parties d'un produit A dans un million de parties d'un produit B, autrement dit on ne doit pas avoir plus de 10 mg de A dans 1 kg de B. Il est exprimé en mg. [43]

➤ **Critère du millième (ou 0.1%) :**

Le principe de cette règle est que le produit suivant (produit B), après le nettoyage ne doit pas être contaminé au-delà de 1/1000 de sa dose thérapeutique par le produit précédent (produit A). [20]

v. Méthodes d'analyse :

Le choix de la méthode analytique peut se porter soit sur des techniques spécifiques présentant la particularité de ne rechercher que le seul traceur, ou des techniques globales rendant compte de la contamination totale. Elle doit faire l'objet d'une validation et doit être validée avant le début de la validation de nettoyage. [49]

Ils ont déjà abordés dans le contrôle de la propreté (chapitre 1)

➤ **Analyse physicochimique :**

Méthodes rapides qui sont des méthodes non spécifiques applicable à la recherche des traces d'agents de nettoyage dont la vérification de certain paramètre est très simple à faire au moment du prélèvement et les résultats sont obtenus immédiatement, ou méthodes plus élaborées tel que chromatographie sur couche mince ; en phase liquide et gazeuse(CPG).

➤ **Analyses microbiologiques :**

Les méthodes d'analyses microbiologiques employées sont incluses dans la pharmacopée en vigueur, ils ne requièrent pas une validation. [50]

vi. Validation de la durée de nettoyage :

Temps de latence entre la fin de la production et le nettoyage : Généralement 48h

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

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

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

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE III
MATERIEL ET METHODE

INTRODUCTION :

Notre stage, réalisé à SAIDAL, usine Dar El Beida, a porté sur la validation du procédé de nettoyage des équipements d'un atelier de forme pâteuse.

Cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques comprimés, gélules, sirops, pommade ect.... Elle se compose de plusieurs ateliers, et celui qui nous a intéressé est dédié uniquement à la forme pâteuse dentaire NATRIBIFLUOR dont la capacité dépasse les 50.000UV/ jour.

La pâte dentifrice est conçue pour le traitement préventif de la carie dentaire et les problèmes de gencive ; elle est présentée sous forme d'un tube de 100g. Ce produit n'a jamais connu de problème au niveau de la qualité jusqu'à récemment ou une contamination microbiologique a été relevée au niveau des eaux de rinçage.

En effet, le procédé de nettoyage de cet atelier est des plus classiques et le détergent utilisé est l'ISIS ; Suite au problème de contamination relevé mais surtout dans un but d'actualisation de dossiers techniques des produits de SAIDAL (1987 pour le NATRIBIFLUOR), l'entreprise a demandé une actualisation du procédé de nettoyage tenant compte des nouvelles exigences réglementaires.

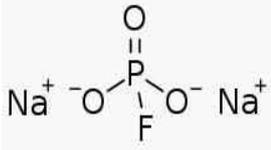
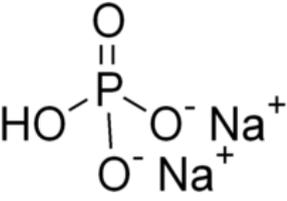
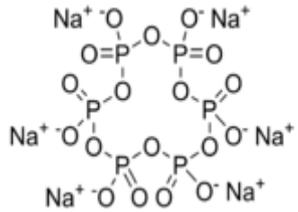
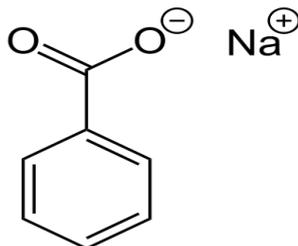
L'objectif de cette étude est de mettre en place une méthode de nettoyage de l'atelier de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR, en justifiant le choix du détergent (qualité pharmaceutique), et en décrivant les opérations à suivre après optimisation des paramètres ou facteurs influençant l'efficacité du nettoyage (comme la température, l'agitation, le temps de contact) ; le procédé retenu sera par la suite validé.

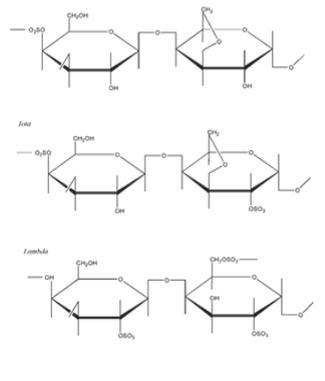
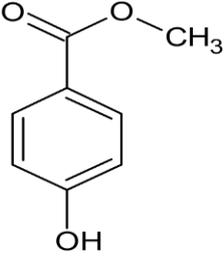
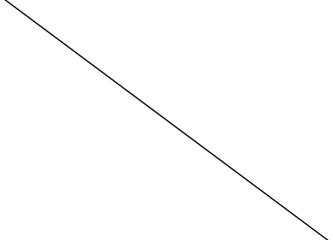
MATERIEL ET METHODES :

I. MATERIELS :

Les matières utilisées dans cette étude et leurs caractéristiques sont résumées dans les tableaux 3.1, 3.2 et 3.3 :

Tableau 3.1: les matières premières du NATRIBIFLUOR et leurs caractéristiques [51] [52] [53] [54] [56]

| Composée | Description | Structure et formule chimique |
|--|--|---|
| Monofluorophosphate de sodium | Ions très soluble (à 42%) dans l'eau pH= 6.5 a 8 dans une solution (1 dans 50) | Na₂FPO₃  |
| Fluorure de sodium | Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou cristaux. Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol a 96%. | NaF |
| Phosphate dissodique déshydraté | Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique. Solubilité : facilement soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'eau froide, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. pH (1% sol/eau): 9.1 [Basique] | Na₂HPO₄  |
| Héxamétaphosphate de sodium | Aspect : poudre microcristalline blanche très hygroscopique, inodore de saveur légèrement salée. Solubilité : Très soluble dans l'eau et insoluble dans les solvants organiques PH de la solution : solution à 10 % = entre 6.1 et 6.9. Solution à 1% =6.6 et doit être compris entre 5.9 et 6.9. | (NaPO₃)ⁿ  |
| Benzoate de sodium | Aspect : poudre cristalline ou granulée blanche ou sensiblement blanche, ou paillettes, légèrement hygroscopiques. Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 90 pour cent/V. pH = 8.0 à 25°C. Pouvoir antimicrobien | C₇H₅NaO₂  |

| | | |
|--|--|--|
| Carraghenate de sodium | <p>Aspect : poudre jaunâtre, brunâtre, ou blanche ou sensiblement blanche.</p> <p>Solubilité : Lentement soluble dans l'eau à froid. Plus rapidement à chaud 80°C en donnant une solution visqueuse ou colloïdale, insoluble dans les solvants organiques</p> <p>pH:6 - 10.5 (dans la solution)</p> <p>Viscosité: à 75°C ≥ 5mpa.</p> |  |
| Dioxyde de titane | <p>Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.</p> <p>Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. Il ne se dissout pas dans les acides minéraux dilués, mais se dissout lentement à chaud dans l'acide sulfurique concentré</p> | TiO₂ |
| Lauryl sulfate de sodium (aiguille) | <p>Aspect : Poudre ou cristaux, blancs ou jaune pale</p> <p>Teneur : alkyl sulfates de sodium : au minimum 85,0 pour cent, exprimés en C₁₂H₂₅NaO₄S.</p> <p>Solubilité : Facilement soluble dans l'eau en formant une solution opalescente, partiellement soluble dans l'éthanol à 96%.</p> <p>pH = 7.0–9.5; action. antiseptique</p> | C₁₂ H₂₅ NaO₄S  |
| Para-hydroxybenzoate de méthyl (nipagine) | <p>Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.</p> <p>Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.</p> <p>Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.</p> <p>PH = 4–8. Pouvoir antimicrobien</p> | C₈H₈O₃  |
| Silice de neubourg | <p>La Silice de Neubourg est une combinaison naturelle de silice cryptocristalline / amorphe et de kaolinite lamellaire. Il s'agit de débris meubles, non séparable par des méthodes physiques.</p> <p>Solubilité : insoluble dans l'eau</p> <p>pH: Acide</p> |  |

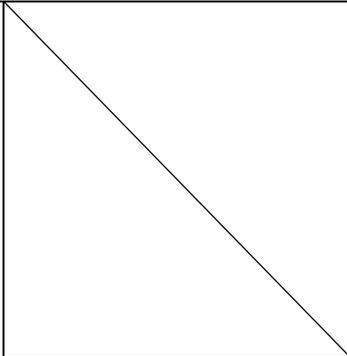
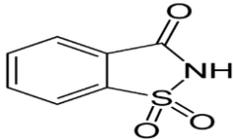
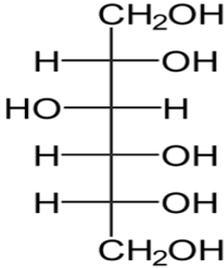
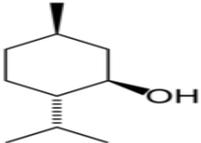
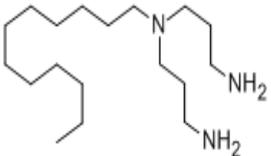
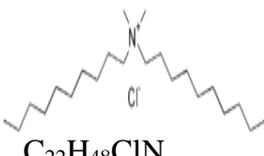
| | | |
|---|--|---|
| Silice colloïdale précipitée (levilite) | Aspect : poudre amorphe, légère, fine, blanche ou sensiblement blanche. Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux. Il se dissout dans l'acide fluorhydrique et dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins. pH =3.2 a 8.9 |  |
| +Saccharinate de sodium (E954, SACCHARINE SODIQUE) | Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, efflorescent à l'air sec. Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. pH =6.6 | C₇H₄NNaO₃S  |
| Sorbital solution 70 % | Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le sorbitol présente le phénomène du polymorphisme. pH =4.5-7.0 | C₆H₁₄O₆  |
| Essence de menthe composée | Aspect : Liquide limpide de couleur jaune clair, odeur caractéristique à la menthe. Solubilité : miscible à l'alcool et au chlorure de méthylène | Menthol C₁₀H₂₀O  |
| Eau purifiée | Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exemptes de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. pH = 5-7. | H₂O |

Tableau 3.2 : les propriétés de désinfectant utilisé [55]

| Désinfectant | Eau de javel ENAD « NEDJMA »12°Chl | |
|----------------------------|---|---|
| Aspect et composition | Hypochlorite de sodium, un liquide ayant un léger reflet jaune-vert | $\text{Na}^+ \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Cl} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \right]^-$ |
| Propriétés microbiologique | Biocide : produit contenant des substances actives destinées à détruire les micro-organismes vivants. | |
| Solubilité | parfaitement solubles dans l'eau | |

Tableau 3.3 : les détergents grades pharmaceutiques utilisés à SAIDAL et leurs caractéristiques [56] [57]

| Détergent | | ANIOSTERIL DAC II | DETERGACIDE DAC II | KOPHANIOS CIP MAXI |
|--|--|---|---|---|
| Composition | | N-(3-aminopropyl)- N-dodécylpropane-1, 3-diamine (1,2%), tensioactif non ionique, agent alcalin et agents séquestrant | Chlorure de didécyldiméthylammo nuim , acide phosphorique, détergent non ionique, amphotère et inhibiteur de corrosion. 1 à 3% | T.A non ioniques et amphotère, phosphonates en milieu alcalin 2 à 10% |
| Paramètres physico chimiques (20°C) | pH | 12 | 1.3 | 11.8 |
| | Indice de réfraction | 1.37 | 1.37 | 1.38 |
| | Densité | 1.12 | 1.15 | 1.10 |
| | Solubilité (H₂O) | Soluble | Soluble | Soluble |
| Propriété microbiologique | | BACTÉRICIDE : Homologué en traitement bactéricide à 1% sous le N° 2050132. | Bactéricide en 15 min, 1%, 20°C ou 5 min, 3%, 20°C Virucide en 15 min, 3%, 20°C | |
| Rôle | | Détergent alcalin fort, détergent désinfectant des surfaces et des circuits | Détergent acide fort, nettoyage, détartrage et désinfection des sols, surfaces et Matériels | Détergent alcalin, pour nettoyage difficile en circuit turbulent, produit à haute pouvoir émulsifiant et solubilisant |
| Structure chimique | |  |  C ₂₂ H ₄₈ ClN | |

Liste des réactifs pour les tests physico-chimiques:

Chloroforme, Acétate de sodium tri hydraté, Bleu de bromophénol, Acide acétique glacial
NaOH 0.1N, Acide nitrique, Nitrate d'argent, Bleu de méthylène, Ethanol a 96% et eau purifiée et distillée (de qualité pharmaceutique utilisés au niveau du laboratoire de contrôle qualité).

Liste des milieux de culture pour les tests microbiologiques :

Solution tampon peptonée au NaCl pH7 ou solution tampon phosphaté pH =7.2

Milieu gélosé TSA (milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja)

Milieu sabouraud déxtrosé-gélosé

Milieu TSB (milieu liquide aux peptones de caséine et de soja)

Milieu gélosé cétrimide

Milieu gélosé manitol-sel

Matériel utilisé dans cette étude :

Hotte à flux laminaire

Pipette gradué de 10ml et 1 ml et 2ml stériles

Boîtes de pétri 90mm et de diamètre stériles

Décalitre

Tubes à essai

Bécher

Burette 250 ml

Flacons stériles

Balance, agitateur magnétique, agitateur à palette (utilisés au laboratoire)

Liste du matériel de nettoyage :

Tête de loup, Tuyau flexible, Lavette.

Liste des appareils de mesure :

pH-mètre (Hanna instruments Hi 2211 ph/ORP meter), (OHAUS Starter 2100)

Conductimètre (Seven Excellence), (Hanna instruments EC 214 Conductivity meter)

Spectrophotomètre UV-Visible (Shimadzu UV 1700 pharma spectre)

Le matériel de fabrication du NATRIBIFLUOR:

Le matériel utilisé pour la fabrication du NATRIBIFLUOR est représenté par la Figure N°3.1 et se résume à :

- Cuves de pré-mélange de capacité 600 L
- Cuve de mélange FRYMA VME de capacité 1300L, elle est à double paroi en acier inoxydable et comprend :
 - Un homogénéisateur de vitesse d'agitation : 2950 tr/min
 - Un disperseur broyeur de vitesse d'agitation de : 970 tr/min
 - Un mélangeur / racleur de vitesse d'agitation : 1400 tr/min
 - Une pompe à vide de vitesse : 142 tr/min
- Une ligne de transfert qui sert à transférer la préparation de la cuve FRYMA VME 1300L vers la cuve de stockage ;
- Cuve de stockage de capacité 3000 L

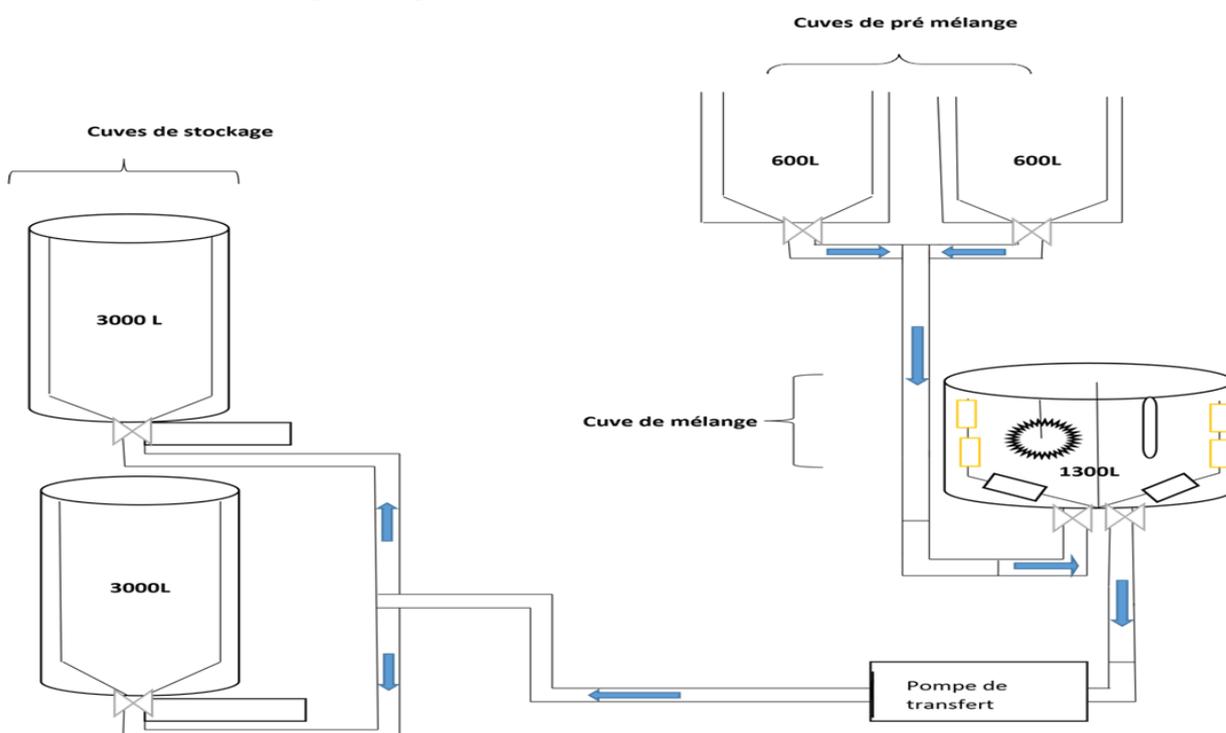


Figure 3.1 : Atelier et flux es matières premières du NATRIBIFLUOR

II. METHODES :

1. ESSAIS LABORATOIRE :

Pour mettre en place une procédure de nettoyage, il faut commencer par définir la salissure à nettoyer ; notre étude porte sur l'élimination de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR composée de plusieurs constituants (voir formule centésimale dans le tableau 3.4). Le procédé est évalué comme efficace quand il parvient à nettoyer toutes les salissures provenant du procédé de fabrication même la plus difficile à éliminer qui représente le Worst case (pire cas).

Tableau 3.4 : Composition de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR

| Matières premières | Rôle |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Monofluorophosphate de sodium | PA ,Anti-caries dentaire |
| Fluorure de sodium | PA ,Anti-caries ,Renforce l'émail |
| Phosphate dissodique déshydraté | Anti-tartre |
| Héxamétaphosphate de sodium | abrasif |
| Benzoate de sodium | conservateur antimicrobien |
| Carraghenate de sodium | gélifiant |
| Dioxyde de titane | Agent blanchissant opacifiant |
| Lauryl sulfate de sodium (aiguille) | Tensioactif |
| Nipagine | Conservateur antimicrobien |
| Silice de Neubourg | abrasif |
| Levilite | Anti-agglomérant ,abrasif |
| Saccharinate de sodium | Agent adoucissant, édulcorant |
| Sorbitol solution 70% | Humidifiant,Humectant |
| Essence de menthe composée | Agent aromatisant |
| Eau purifiée | Solvant |

A. Choix de pire cas produit :

➤ Le Worst case est représenté par le composé le moins soluble dans l'eau, le plus difficile à nettoyer et dont la toxicité est la plus élevée. Des essais ont été réalisés au niveau du laboratoire sur les matières premières rentrant dans la composition du NATRIBIFLUOR.

Essai de solubilité : [51]

Pour évaluer la solubilité, peser 0.5 g de MP en poudre et faire dissoudre dans 100ml d'eau distillée sous agitation à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 15 min.

Pour le sorbitol qui se présente sous forme liquide, prélever 1 ml à l'aide d'une pipette jaugée dans 100 ml d'eau distillée sous une agitation magnétique.

Essai de nettoyabilité : [51]

Pour l'essai de nettoyabilité, dissoudre dans des béchers en verre, 0,5g de MP dans de l'eau de robinet, jeter la solution obtenue et vérifier si des traces de MP restent collées sur les parois du bécher et s'éliminent facilement avec le rinçage à l'eau ou persistent après rinçage. (Les quantités sont prise par rapport à la pharmacopée et cela pour la solubilité aussi)

Une classification des composants par difficulté de nettoyage (facilité d'élimination par rapport à la méthode choisie) est décrite ci-dessous :

Tableau 3.5 : Grille de cotation de la nettoyabilité des composants.

| Descriptif | Nettoyabilité |
|---|----------------|
| Visuellement propre après nettoyage à l'eau de robinet sans frotter | Très facile |
| Visuellement propre après nettoyage à l'eau de robinet en frottant | Facile |
| Visuellement propre après nettoyage au détergent en frottant. | Difficile |
| Visuellement sale après nettoyage au détergent en frottant. | Très difficile |

Essai de toxicité : [54] [56]

Celle-ci est évaluée par la DL50 pour chaque composé qui représente la dose qui provoque la mortalité de la moitié de la population animale suite à l'ingestion du produit ; plus elle est élevée, moins le produit est toxique, les valeurs suivantes sont tirées de Handbook.

Tableau 3.6 : Tableau des DL50 des constituants du NATRIBIFLUOR

| Composant | DL50 mg/kg (oral/rat) |
|---|--------------------------|
| Monofluoro- phosphate de sodium | 710 |
| Fluorure de sodium | 52 |
| Phosphate dissodique déshydraté | 17000 |
| Héxamétaphosphate de sodium | 3053 |
| Benzoate de sodium | 4100 |
| Carraghenate de sodium | 5000 |
| Dioxyde de titane | >5 000 |
| Lauryl sulfate de sodium (aiguille) | 1290 |
| Para-Hydroxybenzoate de méthyl (Nipagine) | 8000 (mouse) |
| Silice de Neubourg | / |
| Silice colloïdale précipitée (Levilite) | 3160 |
| Saccharinate de sodium | 14200 |
| Sorbitol solution 70% | 17800 (mouse) |
| Essence de menthe composée | 3180 |

Une fois le choix du composé le plus difficile à nettoyer désigné, il y a lieu de définir les points critiques relatifs au matériel de fabrication, il s'agit de définir les surfaces les plus difficiles à nettoyer et qui cumulent le plus de salissures.

B. Choix des points critiques :

Zone ou emplacement dans un système soumis à nettoyage ou à la perte de maîtrise peut entraîner un risque de contamination et/ou un risque inacceptable pour la sécurité (opérateur, produit, équipement, environnement).

Le matériel qui rentre dans la fabrication du NATRIBIFLUOR est représenté dans la figure 3.1 ; une visite de l'atelier, accompagnées du personnel de la maintenance nous a permis de définir des points qui sont le plus en contact avec les MP et qui sont d'un accès difficile au matériel de nettoyage (impossible de frotter).

Ces derniers ont été définis par un examen visuel des zones accessibles des installations ; Une parfaite connaissance de la géométrie de chaque équipement utilisé pour la fabrication est obligatoire. La définition des points critiques sera faite directement sur le matériel de l'atelier et permettra aussi de prévoir la méthode de prélèvement.

Une fois le Worst case définit (le produit à rechercher sur le point à prélever), il y a lieu de sélectionner le détergent adéquat pour son élimination totale.

C. Choix de détergent :

SAIDAL utilisait jusque-là ISIS comme détergent pour le nettoyage de l'atelier de fabrication de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR ; ce dernier n'étant pas certifié, son remplacement par un autre détergent de grade pharmaceutique était nécessaire.

SAIDAL dispose de trois détergents qui sont déjà utilisés dans les nettoyages des ateliers de production à savoir KOPHANIOS CIP MAXI, DETERGACIDE DAC II et ANIOSTERIL DAC II dont les caractéristiques sont définies dans le tableau 3.3 ; quant à leur composition, les informations sont inaccessibles car ce sont des produits brevetés.

Ces trois détergents ont été appliqués sur notre pâte dentaire afin de vérifier leur compatibilité et de sélectionner le meilleur et le plus efficace.

Les essais ont été effectués sur les MP individuellement et sur la pâte dentaire reconstituée au laboratoire.

Mode opératoire :

Préparation des solutions détergentes : [57]

Pour chaque détergent, KOPHANIOS CIP MAXI, ANIOSTERIL DAC II, DETERGACID DAC II, deux solutions de concentrations différentes ont été préparées à savoir 1 % et 2% dans l'eau et puis mélangées avec les MP et la pâte dentaire. Les préparations sont ainsi traitées comme dans le logigramme de la figure 3.3 qui suit :

D. La méthode de nettoyage :



Figure 3.2 : Bécher contenant la pâte dentaire

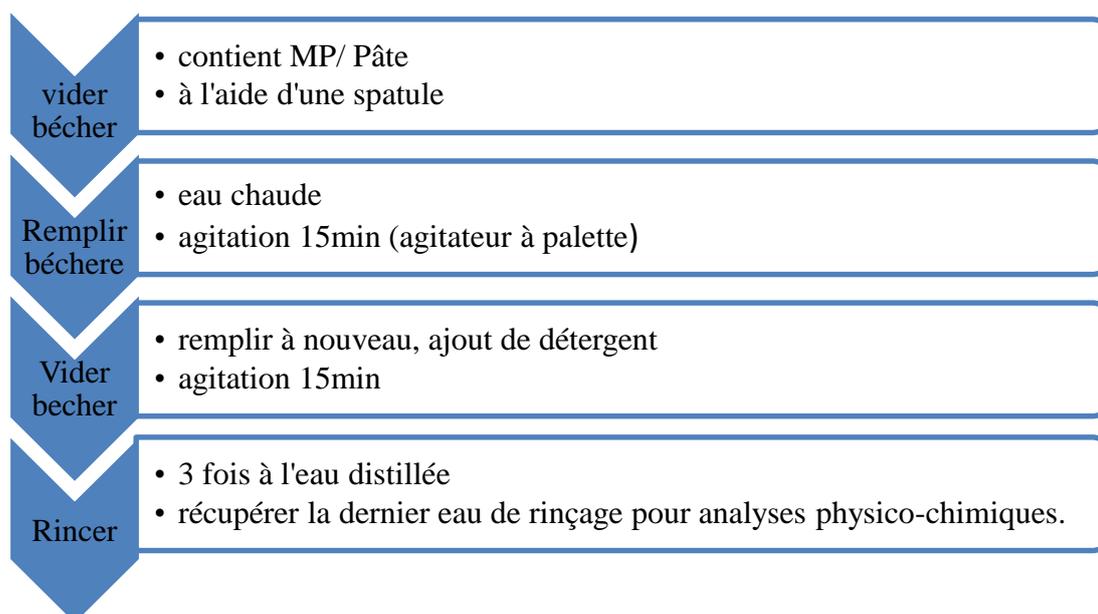


Figure 3.3 : Méthode de nettoyage à l'échelle laboratoire



Figure 3.4 : Nettoyage en agitant
à l'aide d'agitateur à palette

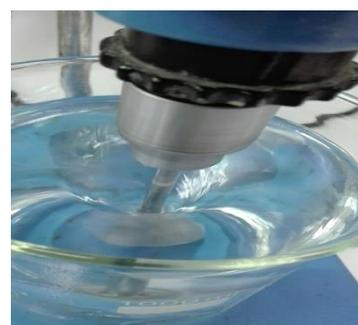


Figure 3.5 : Agitation après
l'ajout de détergent

L'efficacité du détergent et de la méthode de nettoyage adoptée ne peut être démontrée qu'après analyse des dernières eaux de rinçages, si celles-ci sont propres et exempt de résidus (des traces de MP ou de détergent) comparativement à des eaux purifiées utilisées comme blanc, le nettoyage est considéré efficace.

2. ESSAIS PILOTE :

Le lot pilote a été préparé au niveau du laboratoire dans une cuve de 10 L ; une pâte dentaire a été préparée conformément à la procédure de préparation industrielle en utilisant des quantités nécessaires de MP (voir figure 3.6).

Le nettoyage de la cuve a été effectué comme pour les essais laboratoires selon le logigramme représenté dans la figure 3.7



Figure 3.6 : Fabrication de la pâte dentaire à l'échelle pilote

| | |
|------------------------|--|
| Vider la cuve | <ul style="list-style-type: none"> • Eliminer le reste de la pâte |
| Remplir la cuve | <ul style="list-style-type: none"> • L'eau chaude • Activer le racleur et l'homogénéisateur • Agitation 15min |
| vider la cuve | <ul style="list-style-type: none"> • Frotter pour l'élimination totale de la pâte (manuellement avec lavette) |
| Rincer ensuite remplir | <ul style="list-style-type: none"> • Eau froide • 10g d'ANIOSTERIL DAC II • Agitation 15min |
| Evacuer | <ul style="list-style-type: none"> • Rincer 3 fois avec l'eau purifié • pulvérisation des coins |
| Prélèvement | <ul style="list-style-type: none"> • Dernière eau de rinçage • Pour Contrôle qualité. |

Figure 3.7 : Méthode de nettoyage à l'échelle pilote

3. METHODES DE PRELEVEMENTS :

Méthode indirecte :

Un prélèvement d'eau de rinçage a été effectué en un seul point au niveau de l'ouverture inférieure de la cuve après le 3^{ème} rinçage à l'eau purifiée.

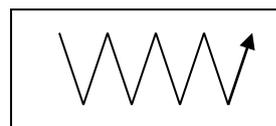
Ouvrir le robinet de l'eau purifiée et laisser couler et prélever une quantité suffisante pour les analyses dans un flacon en verre, fermer avec un bouchon et transférer au laboratoire.

Normalement, deux échantillons doivent être prélevés, pour laboratoire de physico-chimie et le laboratoire de microbiologie ; mais au niveau des essais pilotes, seul les contrôles physico-chimiques ont été réalisés. Les essais microbiologiques seront réalisés au niveau industriel ou les conditions environnementales sont plus adéquates et plus strictes.

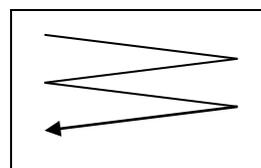
Méthode directe :

Prélèvement de surface ou écouvillonnage a été effectué sur une surface spécifique de 100 cm² définie à l'aide d'un gabarit. Avec un écouvillon stérile humidifié par l'eau purifiée stérile, essuyer en réalisant des mouvements de haut vers le bas de 5 à 10 passages dans une direction ensuite dans la direction perpendiculaire (Cette méthode est réalisée généralement aux points critiques).

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



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



Une fois le prélèvement effectué, l'écouvillon est placé dans un tube contenant 10 ml d'eau purifiée, fermé et envoyé au laboratoire pour un contrôle physico-chimique ; pour la microbiologie, l'écouvillon doit être stérile et immergé dans un tube de 10 ml de TSB.

Remarque : ce prélèvement n'a pas été réalisé au niveau du laboratoire par manque de moyen.

4. CONTROLE QUALITE :

A. Contrôle physico-chimique :

Les contrôles physico-chimiques ont pour objectif de chercher des traces de MP spécifiquement le worst case et de détergent ; les analyses réalisées sont :

➤ Aspect :

Un contrôle visuel immédiat de l'état des surfaces nettoyées est réalisé, la vérification de sa propreté et l'absence totale de résidu.

Pour les eaux de rinçage, celles-ci doivent être limpide, incolore et inodore.

➤ pH :

Mesurer le pH des eaux prélevées à l'aide d'un pH mètre étalonné et comparer au pH de l'eau purifiée considérée comme témoin (blanc) qui tend vers le neutre.

➤ Conductivité électrique :

Mettre l'appareil en marche, plonger l'électrode dans l'échantillon et lire la conductivité relative à l'échantillon directement sur l'appareil en ($\mu\text{S}/\text{cm}$) ou en (mS/cm). Rincer l'électrode après chaque mesure, les lectures se font à une température constante de 20°C . Comparer les mesures à celle d'un témoin préparée dans les mêmes conditions avec de l'eau purifiée ; les valeurs des échantillons et du témoin doivent être comparables.

➤ Analyse par spectrophotométrie dans l'UV-visible :

Il s'agit de faire un balayage sur les solutions échantillons dans le domaine de l'UV et vérifier s'il y a absence de bande d'absorption relative à la présence de chromophore (MP) ; les spectres obtenus sont comparés à celui de l'eau purifiée analysée dans les mêmes conditions ; aucune absorbance ne doit être présente dans les eaux de rinçage sinon elle ne doit pas dépassée celle du témoin (blanc).

➤ Recherche des traces des worst case :

Dans les échantillons prélevés, la recherche de trace de composé retenu comme cas critique est très importante. Il faut pour cela, utiliser des méthodes spécifiques et validées (pharmacopée ou internes).

➤ Recherche de trace de détergent :

En se référant à la fiche technique du détergent ANIOSTERIL DAC II, nous avons fait la recherche de traces d'amines tertiaires en utilisant la méthode de dosage biphasique (METHODE n°1471IS27RT, 2006) en présence d'une solution de bleu de bromophénol tamponnée utilisée comme indicateur.

Pour sa réalisation, suivre les étapes suivantes :

Préparation du réactif n° 8 : Peser 235 g d'eau distillée, 24.5 d'acétate de sodium tri hydraté, 5g de bleu de bromophénol et 2 g d'acide acétique glacial. Mélanger jusqu'à totale dissolution et vérifier le pH est égal à 5,6. (Agitation magnétique) ; Ajuster avec NaOH dilué jusqu'à pH égale à 5,6.



Figure 3.8 : Solution de réactif n°8

Préparation de solution détergente diluée : Elle est préparée à 1ppm de détergent dans l'eau distillée.

Mode opératoire :

Dans des tubes à essai, mettre 2 ml de chloroforme et 1ml de réactif n°8 ; ajouter 10ml d'eau de rinçage, agiter énergiquement et laisser décanter ; faire un témoin et un blanc dans les mêmes conditions en utilisant 10ml de solution détergente à 1ppm et 10ml d'eau purifiée respectivement

L'observation des tubes doit être faite immédiatement, sur fond blanc par rapport au témoin et au blanc en comparant la coloration des deux phases et en observant les tubes par-dessus.

Tableau 3.7 : Normes de coloration des tubes de la méthode Bi-phasique

| TUBE | Témoin |
|-----------------------------|---------------|
| Coloration phase supérieure | Opacité |
| Coloration phase inférieure | Aucune |
| Anneau d'émulsion | Présence |

La coloration des tubes des solutions échantillons doit être identique à celle du blanc. Dans le cas contraire, poursuivre le rinçage jusqu'à ce que les colorations des tubes soient identiques.

Seuil de détection : 1 ppm de matière active.

➤ Recherche des traces de chlorures :

Dans le cas de désinfection à l'eau de javel, il est primordial de chercher de trace de chlore dans l'eau de rinçage :

A 10 ml d'eau de rinçage, ajouter 1ml d'acide nitrique dilué et 0.2 ml de solution de nitrate d'argent. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 15min.

B. Contrôle microbiologique : [52]

Eau de rinçage :

1. Dénombrement des germes aérobies totaux et levures ; DGAT, DMLT :

Méthode par ensemencement en profondeur :

- Faire fondre au bain marie à 100°C le milieu gélosé et le milieu sabouraud dextrosé-gélosé en desserrant légèrement les fermetures et les maintenir dans le bain marie en surfusion à 40-45°C
- Préparer une solution de 10 ml du prélèvement à examiner dans 90 ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH7 ou dans un autre diluant approprié ex : solution tampon phosphaté pH 7,2 (sol A)
- Agiter le récipient
 - Prélever 4 fois 1ml de la solution A et déposer chaque prélèvement dans une boîte de pétri de 90mm de diamètre



Figure 3.9 : dépôt de solution d'échantillon à examiner dans boîte de pétri

- Couler dans 2 des 4 boîtes de pétri destinées au DGAT 15 ml à 20 ml de milieu gélosé TSA, et dans les 2 boîtes restantes destinées au DMLT 15 à 20 ml de milieu sabouraud déxtrosé-gélosé
- Agiter doucement les boîtes par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélose, sans faire de bulles et sans mouiller les couvercles de boîtes
- Incuber les boîtes TSA à 30-35°C pendant 3-5 jr et les boîtes sabouraud déxtrosé-gélosé à 20-25°C pendant 5-7jr.

Lecture :

- Le nombre de germes aérobies totaux (DGAT) est considéré comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu TSA ; si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le DGAT.
- Le nombre total de levures et moisissures (DMLT) est considéré comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu sabouraud déxtrosé-gélosé ; si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le DLMT. Si l'on prévoit que le DLMT risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne du milieu sabouraud déxtrosé-gélosé contenant des antibiotiques peut être utilisé.
- Compter le nombre de colonies apparues dans chaque type de boîtes faire la moyenne et déduire le nombre d'unité dormant colonie par millilitre de prélèvement

2. Recherche de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus* :

- Ensemencement 100ml de milieu TSB avec 10ml de la solution à préparer comme décrit dans le DGAT et le DMLT ou avec la quantité correspondant à 1ml de prélèvement.



Figure 3.10 : les préparations des échantillons à examiner dans TSB

- Homogénéiser et incuber à 30-35°C pendant 18h à 24h.
 - Agiter le récipient puis repiquer sur gélose vogel johnson 0.1ml de milieu liquide TSB et incuber a 30-35°C pendant 18-72h.

Lecture :

La croissance de colonies indique la présence possible de *pseudomonas aeruginosa*, et de *staphylococcus aureus* à confirmer par des essais d'identification.

Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

Témoin négatifs : pour vérifier les conditions opératoires, effectuer un contrôle sur un témoin négatif préparé en substituant le diluant à la préparation à examiner.

Exposer les boites ouvertes de milieu gélosé TSA et milieu sabouraud déxtrosé-gélosé sous hotte à flux laminaire.

Aucune croissance microbienne ne doit être observée, l'obtention d'un résultat non-conforme nécessite une investigation.

NORME : [52]

Les normes retenues sont :

Germes aérobies totaux (UFC/ml) au maximum 10^2

- Seuil d'alerte maximum 95 UFC/ml
- Levures et moisissures totale au maximum 10
- Seuil d'alerte maximum ≥ 08 UFC/ml
- Pseudomonas aeruginosa : Absence /ml
- Staphylococcus aureus : Absence /ml

Ecouvillonnage :

Pour la microbiologie l'écouvillon doit être immergé dans un tube de 10 ml de TSB ; les agiter et incuber à 30-35°C pendant 48h.

Au terme de l'incubation vérifier la présence ou l'absence de trouble dans le milieu et ensemencé à 0.1ml sur milieu gélosé :

- Cétrimide pour la recherche de pseudomonas aeruginosa
- Vogel johnson ou Mannitol sel pour la recherche de staphylococcus aureus
- Incuber les boites entre 30-35°C pendant 24heures
- Identifier les colonies suspectes :

Colonies blanches avec diffusion d'un pigment bleu vert dans la gélose cétrimide.

Colonies noires avec virage au jaune du milieu Vogel johnson.

5. ESSAIS INDUSTRIELLE :

A. Désinfection :

L'étape de désinfection a été réalisée à l'échelle industrielle du fait que l'atelier était à l'arrêt pendant un moment. Pour s'assurer de l'absence des contaminants microbiologiques.

La désinfection a été réalisée avec de l'eau de javel à 12° dilué à 1.25l dans 1000l d'eau purifiée (selon la capacité des cuves de production).

La procédure suivie est décrite comme suit :

- Remplir les cuves avec de l'eau purifiée ; ajouter la quantité correspondante d'eau de javel ; Agiter manuellement en utilisant une tête de loup pendant 15 min ; nettoyer aussi l'extérieure de la cuve avec le même désinfectant ; faire de même pour les différentes cuves de production. Rincer abondamment 3 fois avec de l'eau purifiée jusqu'à obtention d'une eau limpide ; Prélever des eaux de rinçage pour des analyses au niveau des laboratoires de physico-chimie et de microbiologie. Les points de prélèvements sont les points désignés comme points critiques.



Figure 3.11 : Désinfection de l'extérieure de la cuve de mélange

B. Nettoyage :

La méthode de nettoyage adoptée au laboratoire et vérifiée à l'échelle pilote a été appliquée au niveau de l'atelier de production du NATRIBIFLUOR. Le nettoyage a été effectué sur toutes les surfaces des cuves mises en contact avec le produit.

- Nettoyage des 5 cuves de 600l, 1300l, 3000l.

Préparation de la solution détergente de l'ANIOSTERIL DAC II 1 % en fonction de la capacité des cuves ; soit 10 kg → 1000l ; 13 kg → 1300l ; 3 kg → 600l / 2 et 30 kg → 3000

Le procédé de nettoyage est représenté dans le logigramme en figure 3.12

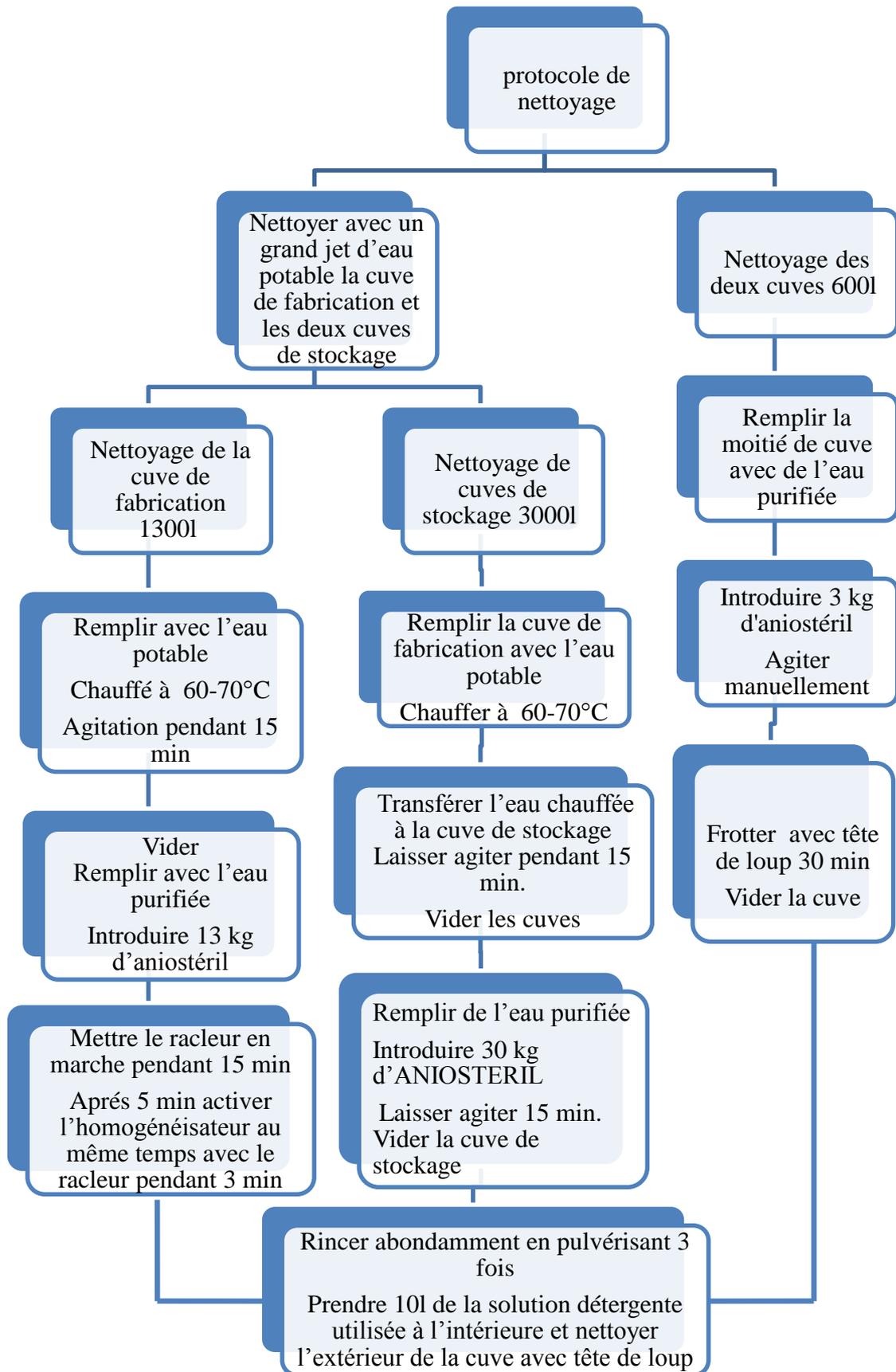


Figure 3.12 : Méthode de nettoyage à l'échelle industrielle

Les prélèvements pour des contrôles physico-chimiques et microbiologiques ont été réalisés au niveau des points critiques par un préleveur qualifié dans le respect des BPF.



Figure 3.13 : Les eaux de rinçage prélevé pour physico-chimie



Figure 3.14 : prélèvement microbiologique d'eau de rinçage

Pour le nettoyage des lignes de transfert (la tuyauterie) et les accessoires de la ligne de conditionnement (les colliers et la trémie), procéder comme suit :

- Préparer une solution de 0.14 kg d'ANIOSTERIL DAC II dans 10l d'eau purifiée et tremper les colliers dans cette solution.
- Nettoyer les tuyauteries avec la solution détergente utilisée dans la cuve de fabrication

Rincer abondamment en pulvérisant avec un tuyau flexible 3 fois les tuyauteries avec de l'eau purifiée jusqu'à la limpidité et faire un prélèvement pour les contrôles

CHAPITRE IV
RESULTATS ET
DISCUSSION

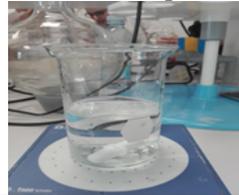
Dans cette partie seront exposés les résultats des essais laboratoire, pilote et industriel.

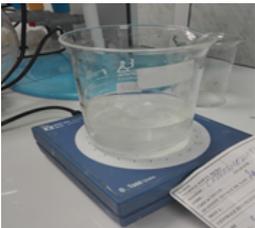
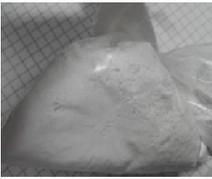
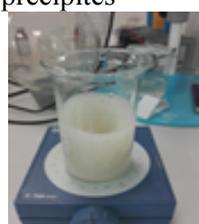
1. Résultats des essais laboratoires :

1.1 Test de solubilité :

Les résultats de la vérification de la solubilité dans l'eau des différentes MP rentrant dans la fabrication du NATRIBIFLUOR sont reportés dans le tableau 4.1 :

Tableau 4.1 : Tableau de solubilité des composants de dentifrice

| Nom de la MP | Aspect macroscopique de la MP | Aspect de la solution préparée avec la MP dans l'eau | Constatation |
|---------------------------------|--|---|--------------------|
| Monofluorophosphate de sodium | Poudre blanche  | Solution transparente  | Très soluble |
| Fluorure de sodium | Poudre blanche  | Solution transparente  | Soluble |
| Phosphate dissodique déshydraté | Poudre blanche  | Solution transparente  | Très soluble |
| Héxamétaphosphate de sodium | Poudre blanche fines  | Solution transparente  | Très soluble |
| Benzoate de sodium | Poudre Granulée blanche  | Solution transparente  | Facilement soluble |

| | | | |
|---|--|---|--------------------|
| Carraghenate de sodium | Poudre jaunâtre (jaune pâle)  | Solution visqueuse colloïdale  | Lentement soluble |
| Dioxyde de titane | Poudre très blanche  | Solution opaque avec présence des précipités  | Insoluble |
| Lauryl sulfate de sodum (aiguille) | Poudre forme bâtonnée blanche  | Solution opalescente (présence du mousse)  | Facilement soluble |
| Para-Hydroxybenzoate de méthyl (Nipagine) | Poudre cristalline blanche  | Solution transparente avec des particules en suspension et des précipités  | Très peu soluble |
| Silice de Neubourg | Poudre jaunâtre  | Solution beige avec des précipités  | Insoluble |
| Silice colloïdale précipitée (Levilité) | Poudre, légère, fine, blanche  | Solution translucide avec des précipités au fond du bécher  | insoluble |

| | | | |
|------------------------|---|---|--------------------|
| Saccharinate de sodium | poudre cristalline blanche  | Solution transparente  | Facilement soluble |
| Sorbitol solution 70% | Solution visqueuse liquide transparente | solution transparente  | Très soluble |

➤ Interprétation :

Ce test est préliminaire car il renseigne sur la solubilité des composés présents dans le matériel de production et la capacité de l'éliminer avec un nettoyage à l'eau ; en effet, un composé insoluble se précipite et reste dans les coins de cuves et rend son élimination difficile.

Nous remarquons que les MP dioxyde de titane, silices et Para-Hydroxybenzoate de méthyl (Nipagine) ne sont pas très soluble à froid dans l'eau et il y a même formation d'un trouble. Ce qui nous permet de dire que le nettoyage direct avec l'eau n'est pas intéressant.

Des tests de solubilité de ces MP dans une eau chauffée à $T^{\circ}=70^{\circ}\text{C}$ a permis d'améliorer la dissolution de ces composés et de ce fait nous oriente vers la solution de l'utilisation d'une eau chaude.

Le carraghénate de sodium à froid se dissout lentement mais lorsque on augmente la température, il se dissout rapidement, ce résultat a été prouvé par la monographie.

1.2 Test de nettoyabilité :

Un composant difficile à nettoyer présente une difficulté pour son élimination, en effet certains produits sont collants et leur élimination nécessite des actions mécaniques importantes (frottement).

Tous les composés de la pâte dentaire sont très faciles à nettoyer, ils ne collent pas sur les parois du récipient et s'éliminent après rinçage à l'eau sans avoir à frotter sauf dans le cas des trois composés :

Dioxyde de titane qui colle sur le fond et les parois de récipient en forme une couche fine de couleur blanche, mais qui disparaît par un simple frottement,

Silice colloïdale et silice de Neubourg : des traces de ces deux composés persistent et collent au fond du récipient et leur élimination nécessite un frottement et un rinçage à l'eau de robinet.

➤ Remarque :

Les essais de solubilité et nettoyabilité sont vérifiés avec le contrôle visuel ; ce dernier doit être réalisé selon les indications citées dans la partie théorique.

L'utilisation de bécher en verre transparent est nécessaire pour faciliter l'observation visuelle. Elle se fait dans tous les angles de bécher, dans un endroit éclairé et sur un fond blanc.

Ce test nous permet de retenir que, pour le nettoyage de l'atelier de fabrication de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR, il est nécessaire de faire appel à une action mécanique de frottement pour s'assurer de la totale élimination de toutes les MP.

1.3 Test de toxicité

Les données bibliographiques des DL50 des différentes MP rentrant dans la composition du NATRIBIFLUOR sont résumées dans le tableau N°3.6 ; nous constatons que l'ensemble des MP ont une DL 50 importante soit une faible toxicité sauf pour le Fluorure de sodium qui présente une DL50 faible de 52mg/kg et pour lequel un intérêt sera porté.

Tableau 4.2 : Tableau récapitulatif des worst case sélectionnés

| produit | DL50(mg/kg) | Solubilité | Nettoyabilité | Quantité centésimale | Rôle |
|--|--------------|------------------|---------------|----------------------|---------------------------------------|
| Dioxyde de titane | >5 000 | insoluble | facile | 0,5 | Agent blanchissant opacifiant |
| Silice de Neubourg | / | Insoluble | Très Facile | 4 | Abrasif |
| Silice colloïdale précipitée (Levilite) | 3160 | insoluble | Très Facile | 20,48 | Stabilisateur d'émulsion |
| Fluorure de sodium | 52 | soluble | Très Facile | 0,022 | PA Anti-caries Renforce l'émail |
| Para hydroxy benzoate de sodium (NIPAGINE) | 8000 (mouse) | Très peu soluble | Très Facile | 0,1 | Conservateur antimicrobien |

➤ Interprétation :

Le résumé des résultats des tests réalisés au niveau du laboratoire pour la sélection du Worst case produit (voir tableau 4.2) nous permet de tirer les conclusions suivantes :

Les MP qui sont solubles dans l'eau, sont facilement nettoyables ne présentent aucun risque pour leur nettoyage ;

Pour les autres composés, il faut tenir compte des trois paramètres, solubilité, nettoyabilité et toxicité ;

Dans le cas du Fluorure de sodium, la DL50 est faible mais son effet toxique ne peut se manifester à cause de sa petite quantité dans la pâte dentaire (0,022%).et sa grande solubilité dans l'eau ;

Pour le dioxyde de titane, sa DL50 est importante mais il est pratiquement insoluble dans l'eau et nettoyable après frottement ; c'est donc ce composé qui sera sélectionné comme

worst case et dont les traces seront recherchées lors des contrôles qualité des eaux de rinçage. Mais pour plus de sécurité et pour une première fois, il serait intéressant de rechercher les quatre composés cités dans le tableau et qui sont insolubles dans l'eau.

1.4 Choix des points critiques :

Les points critiques retenus sont les suivants :

- Les vannes
- Les flexibles et tubulures (tuyauteries)
- Fond de cuve et parois verticales
- Hélice mélangeur
- Homogénéisateur

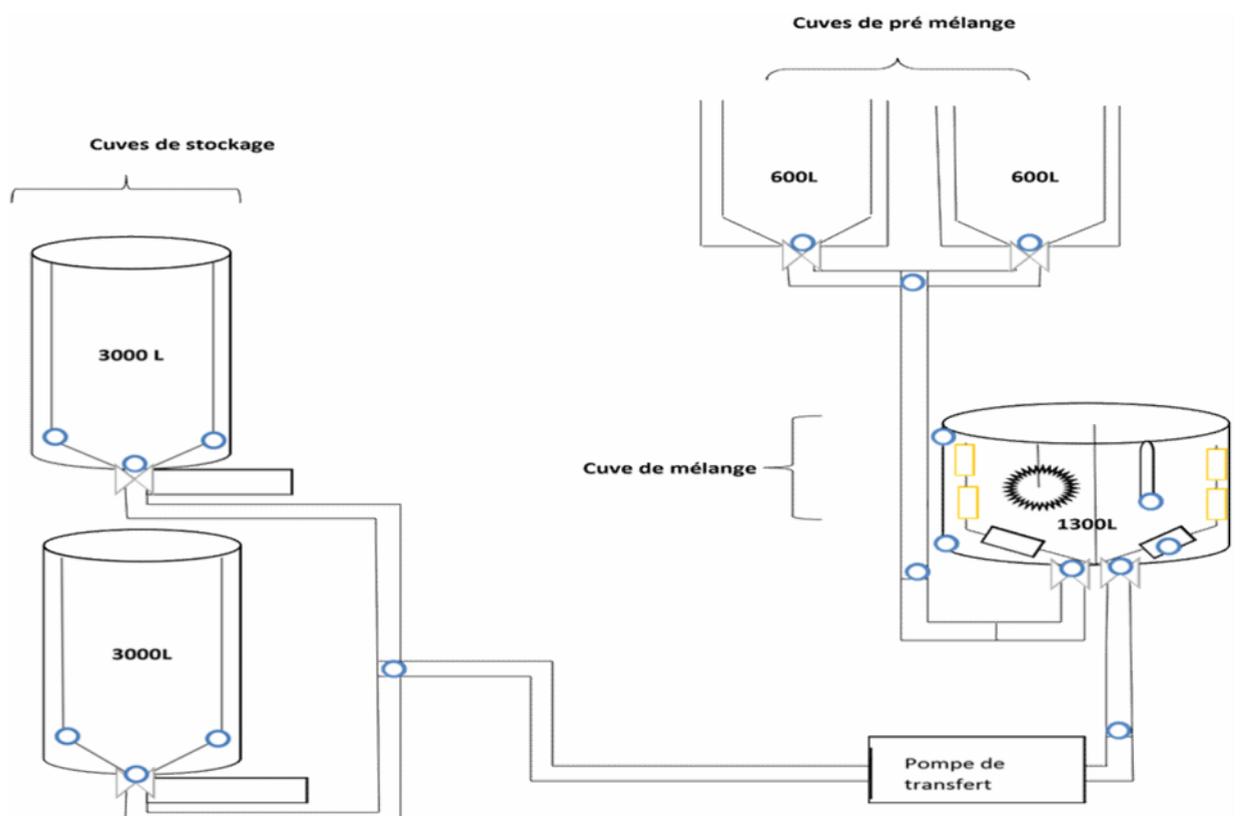


Figure 4.1 : les points critiques

Choix des points de prélèvement :

D'après l'appréciation des ouvriers et l'examen visuel effectué immédiatement sur l'équipement au niveau de l'industrie, la cuve de fabrication est jugée le worst case dans l'atelier, elle représente un nombre de points critiques le plus élevé (au nombre de 7) qui seront aussi des points de prélèvement.

➤ Plan d'échantillonnage

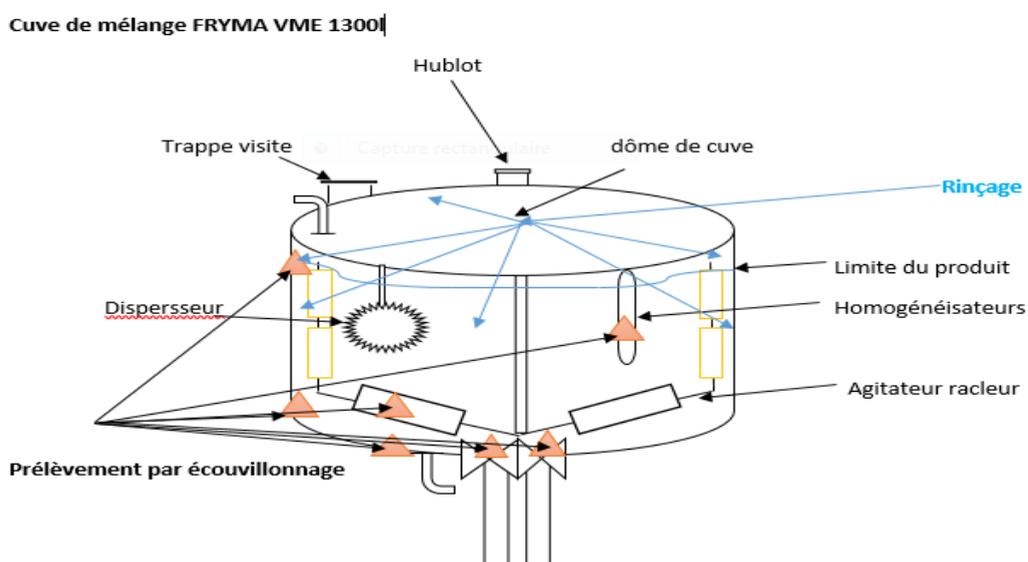


Figure 4.2 : Un rationnel pour le plan d'échantillonnage

En fonction de la surface un type de prélèvement sera proposé (voir le tableau 4.3)

Tableau 4.3 : Types de prélèvements proposés

| Localisation du point de contrôle | Méthode indirecte (rinçage) | Méthode directe (écouvillonnage) |
|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Le fond de cuve | + | |
| vannes de fond de cuve | | + |
| Les coins | | + |
| Mélangeur racleur | + | |
| Homogénéisateur | | + |
| Paroi de milieu | + | |

Seuls les prélèvements par la méthode indirecte ont été réalisés ; par manque de moyen néanmoins la méthode par écouvillonnage est maintenue dans le cas d'acquisition du matériel nécessaire à sa réalisation

1.5 Choix du détergent :

Après la sélection du worst case produit, il y a lieu de choisir un détergent adéquat à l'élimination des composés de la pâte dentaire...

Trois détergents de grade pharmaceutiques ont été utilisés (disponibles au niveau de SAIDAL) à des concentrations de 1% et 2% ; leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.3. L'aspect et le pH sont des caractéristiques importantes de la solution détergente qui oriente sur le choix du détergent à employer en fonction du type de salissure à éliminer et la surface de contact. Le tableau 4.4 résumant les résultats obtenus sur les différents détergents utilisés.

Tableau 4.4 : Caractéristiques des solutions détergentes

| | KOPHANIOS | | DETERGACIDE | | ANIOSTERIL | |
|---------------------|---|---|---|--|--|--|
| C | 1% | 2% | 1% | 2% | 1% | 2% |
| pH | 10,33 | 10.60 | 1.81 | 1.80 | 12.31 | 12.64 |
| La nature du milieu | Base faible | | Acide fort | | Base fort | |
| observation | Légèrement trouble de faible coloration avec une présence de mousse lors de l'agitation | Solution plus trouble avec présence de mousse lors de l'agitation | Solution limpide, absence de mousse, mais à forte agitation elle se présente fortement et disparus rapidement | Solution transparente, absence de mousse, mais a forte agitation elle se présente fortement et disparus rapidement | Solution transparente, absence de mousse, mais à forte agitation elle se présente faiblement | Solution transparente, absence de mousse, mais a forte agitation elle se présente faiblement |

➤ Compatibilité des solutions détergentes avec le produit à éliminer :

Nous avons aussi vérifié la compatibilité des différentes solutions détergentes avec les MP, rentrant dans la composition du NATRIBIFLUOR et la pâte dentaire elle-même ; une bonne homogénéité du détergent avec la salissure faciliterait son élimination.

Le tableau 4.5 représente les résultats des observations après contact de la solution détergente avec les MP et le dentifrice.

Tableau 4.5 : Etude de la compatibilité des solutions détergentes avec les produits

| Détergent | KOPHANIOS CIP MAXI | | DETERGACIDE DAC II | | ANIOSTERIL DAC II | |
|----------------------------|---|--|--|--|--|--|
| | | | | | | |
| Monofluoro-phosphate de NA | Solution transparente moussante Soluble | Solution transparente , moussante Soluble | Solution transparente, peu moussante soluble | Solution transparente, peu moussante Soluble | Solution transparente, non moussante Soluble | Solution transparente, non moussante Soluble |
| Fluorure de Na | Solution transparente moussante Soluble | Solution transparente moussante Soluble | Solution transparente, peu moussante soluble | Solution transparente, peu moussante soluble | Solution transparente, non moussante soluble | Solution transparente, non moussante soluble |
| Phosphate dissodique | Solution un peu trouble moussante | Solution un peu trouble moussante | Solution transparente peu moussante | Solution transparente | Solution transparente non moussante | Solution transparente non moussante |
| Héxameta-Phosphate de Na | Solution transparente peu trouble moussante Soluble | Solution transparente peu trouble très moussante Soluble | Solution transparente, peu trouble peu moussante soluble | Solution transparente ,peu trouble peu moussante soluble | Solution transparente, non moussante soluble | Solution transparente, non moussante soluble |
| Benzoate de sodum | Solution un peu trouble de couleur légèrement violette, moussante | Solution un peu trouble de couleur légèrement violette moussante | Solution transparente moussante à forte agitation | Solution transparente moussante à forte agitation | Solution transparente, peu moussante lors de forte agitation | Solution transparente, non moussante |

| | | | | | | |
|--|---|---|--|--|---|---|
| Carraghénate de soduim | Solution trouble très moussante à forte agitation | Solution trouble très moussante à forte agitation | Solution trouble moussante , suspension des particules | Solution peu trouble moussant, suspension des particules | Solution transparente | solution transparente, peu moussante à forte agitation |
| Dioxyde de titane | Solution blanche opaque moussante | Solution blanche opaque moussante | Solution blanche opaque peu moussante | Solution blanche opaque peu moussante | Solution blanche opaque non moussante | Solution blanche opaque non moussante |
| Lauryl sulfate de sodium | Solution transparente peu trouble moussante soluble | Solution transparente Moussante soluble | Solution transparente peu moussante Soluble | Solution transparente peu moussante soluble | Solution transparente Peu moussante à forte agitation soluble | Solution transparente Peu moussante à forte agitation Soluble |
| Parahydroxy benzoate de soduim | Solution peu trouble moussante | Solution peu trouble moussante | Solution transparente moussante à forte agitation | Solution transparente moussante à forte agitation | Solution transparente non moussante | Solution transparente non moussante |
| Silice de neubourg | Solution peu trouble moussante soluble | Solution peu trouble moussante Soluble | Solution peu trouble peu moussante | Solution peu trouble peu moussante | Solution peu trouble faiblement moussante | Solution translucide non moussante |
| Silice colloïdale précipité (levilite) | Solution translucide, peu trouble moussante | Solution translucide, peu trouble moussante | Solution peu trouble | Solution peu trouble peu moussante | Solution translucide peu trouble non moussante | Solution translucide trouble non moussante |
| Saccharinate de soduim | Solution trouble moussante | Solution, trouble moussante | Solution transparente, moussante | Solution transparente, moussante | Solution transparente, peu moussante à forte agitation | Solution transparente, peu moussante à forte agitation |

| | | | | | | |
|-----------------------|---|--|---|---|---|---|
| Sorbitol solution 70% | Solution peu trouble moussante soluble | Solution peu trouble Moussante soluble | Solution transparente moussante à forte agitation peu moussante Soluble | Solution transparente moussante à forte agitation peu moussante Soluble | Solution non moussante transparente soluble | Solution non moussante transparente soluble |
| Pâte dentaire | Après 2min dispersion forte formation de mousse | Après 1min55s dispersion Totale | La dispersion commence dès le 1 ^{er} contact sans agitation , après 1 min10s d'agitation dispersion totale | La dispersion commence dès le 1 ^{er} contact sans agitation après 1.08 min dispersion totale | Après 1min 26s dispersion de la pâte. | Après 1 min 19s dispersion totale |
| Rinçage | difficile | | facile | | facile | |

Nous n'avons remarqué aucun problème pour l'élimination des MP et PF dans le cas de l'utilisation des deux détergent ANIOSTERIL et DETERGACIDE, de plus les solutions formées avec les détergents sont homogènes

Quant au KOPHANIOS, son contact avec les MP et produit fini a présenté un trouble avec une couche moussante, de plus l'élimination du contenu des béciers après le rinçage a été difficile.

Nous retenant l'ANIOSTERIL et DETERGACIDE comme détergents de choix pour le nettoyage de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR.

Les résultats reportés sur le tableau 4.5 indiquent que :

Le DETERGACIDE est très compatible avec la pâte dentaire et exerce un effet de détergence très important sur cette dernière, sans recours à l'agitation ou au frottement.

Cependant, ce détergent est très acide et peut être nocif pour les opérateurs et l'équipement,

Le KOPHANIOS CIP MAXI quant à lui agit par son pouvoir tensio-actif (association du pouvoir mouillant, solubilisant, dispersant, émulsifiant) et solubilise facilement la pâte dentaire mais nous avons remarqué aussi qu'il présente une légère coloration bleue au violet et forme un trouble avec certains composés comme le benzoate de sodium ; Aussi, il est très moussant par rapport aux autres détergents ce qui rend son élimination plus difficile.

L'ANIOSTERIL est incolore, il est alcalin et a permis la solubilisation de la pâte dentaire après une faible agitation ; c'est le détergent le moins moussant qui a permis de solubiliser tous les constituants du dentifrice y compris le Worst case, de plus il est compatible avec l'inox.

En conclusion ; nous retenons l'ANIOSTERIL du fait de son aspect détergent et aussi désinfectant, comme détergent de choix pour le nettoyage de l'atelier de fabrication de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR.

1.6 Contrôle qualité des eaux de rinçage :

Contrôle physico-chimique des eaux de rinçage :

Pour vérifier l'efficacité d'un nettoyage, il faut vérifier que les salissures ont été complètement éliminées en vérifiant leur absence dans les dernières eaux de rinçage.

Des essais ont été réalisés sur les eaux récupérées des derniers rinçages des béciers et se résument à la mesure du pH, la conductivité, l'absorbance dans l'UV et la recherche des amines tertiaires (relatives au détergent) en utilisant un blanc comme solution de référence.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 4.6

Tableau 4.6 : Résultats des essais laboratoires

| | pH | conductivité | UV | Dosage bi phasique |
|--------------------------|----------|--------------|---------|--------------------------------------|
| Norme | 5 à 7 | ≤ 4,3 | Absence | Absence de l'anneau d'émulsion |
| Eau distillée (blanc) | 7.26 | 2,5 | Absence | |
| Eau de rinçage | 6.81 | 3 | Absence | Absence de l'anneau d'émulsion |
| | CONFORME | | | |

Nous constatons, d'après les résultats que les valeurs de pH, conductivité et l'absorbance dans le domaine de l'UV sont proches de celles obtenues avec le blanc, ce qui montre une absence de salissure après nettoyage au détergent.

A partir des essais réalisés au laboratoire, nous retenons les conditions de nettoyage suivantes :

- Détergent : Solution ANIOSTERIL à 1%
 - Temps de contact : 15 Min
 - Action mécanique (frotter)
 - Rinçage avec de l'eau chaude environ 60-70°C

Ce protocole sera appliqué au lot pilote avant la validation du procédé de nettoyage proposé.

2. Résultat de l'essai pilote :

Un lot pilote de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR (10 Kg) a été préparé au niveau du laboratoire, après évacuation de celle-ci, un nettoyage a été effectuée selon le protocole décrit précédemment. Les eaux de rinçage récupérées ont été contrôlées et les résultats sont résumés dans le tableau 4.7

Tableau 4.7 Résultats des essais pilotes

| | pH | Conductivité us /cm | UV | Dosage bi phasique |
|-----------------------|----------|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Norme | 5 à 7 | $\leq 4,3$ | Aucune absorbance | Absence de l'anneau d'émulsion |
| Eau distillée (blanc) | 6.08 | 1.3 | | |
| Eau de rinçage | 6.25 | 1,2 | Absence de bande d'absorption | Absence de l'anneau d'émulsion |
| | CONFORME | | | |

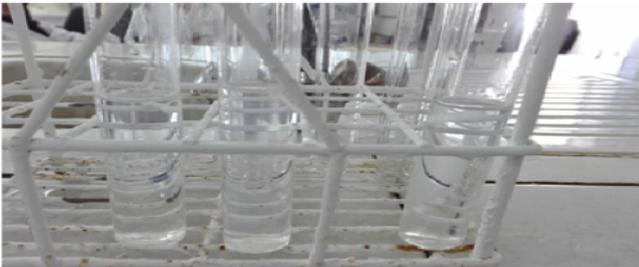
Nous constatons que les résultats obtenus des différents tests sont comparables à ceux obtenus avec le blanc, ce qui confirme la qualité de notre eau et notre nettoyage.

Suite à la conformité des eaux de rinçage obtenu dans le lot pilote, la procédure de nettoyage proposé sera donc appliquée sur des lots industriels.

3. Résultats des essais industriels :

Les résultats de l'analyse physico-chimique des eaux de rinçage après désinfection sont résumés dans le tableau 4.8

Tableau 4.8 : Résultats d'analyse des eaux de rinçage après désinfection

| Cuves | Norme | pré-M1 | pré-M2 | Mélange | Stoc 1 | Stoc 2 | Tuy1 | Tuy 2 |
|----------|---|--|--------|---------|--------|--------|------|-------|
| PH | 5 à 7 | 6.25 | 6.32 | 6.10 | 6.15 | 6.20 | 6.13 | 6.15 |
| Résultat | Aucun changement de l'aspect de la solution pendant 15min | Conforme | | | | | | |
| | |  | | | | | | |

PH dans les normes et absence de trace de chlore alors les cuves sont conformes et prêtes à la fabrication.

Analyses physico-chimiques des eaux de rinçage :

Les résultats des essais effectués sur les eaux de rinçage récupérées après nettoyage au détergent sont résumés dans le tableau 4.9

Tableau 4.9 : Résultats des essais industriels

| Cuves | pH | Conductivité us/cm | UV | Bi-phasique |
|-----------------------|----------|--------------------|---------|--------------------------------|
| Norme | 5 à 7 | $\leq 4,3$ | Absence | Absence de l'anneau d'émulsion |
| Eau purifiée (Témoin) | 6,66 | 2 | Absence | |
| Pré-M 1 | 6.13 | 2 | Absence | Absence de l'anneau d'émulsion |
| Pré-M 2 | 6.39 | 2.5 | | |
| Mélange | 6.39 | 4 | | |
| Stock 1 | 6.46 | 3 | | |
| Stock 2 | 6.16 | 4 | | |
| Tuy 1 | 6.48 | 3 | | |
| Tuy 2 | 6.49 | 3 | | |
| Résultats | CONFORME | | | |

Après la comparaison des spectres des cuves, détergent et composants analysés par spectrophotomètre UV-visible (balayage) (voire annexe 4) nous remarquons l'absence d'une absorption dans toutes les cuves alors on conclut que les cuves sont exemptes de trace de détergent et des composés.

Analyses microbiologiques :

Les analyses microbiologiques ont été réalisées uniquement sur le lot industriel ; les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 4.10

Tableau 4.10: Résultats des analyses microbiologiques échelle industrielles

| paramètres | Germe aérobies totaux UFC/ml | | Levures et moisissures totales UFC/ml | | Staphylococcus aureus/ml | | Pseudomonas aeruginosa/ml | |
|-----------------|------------------------------------|-------------|---|-----------|-----------------------------|---------|------------------------------|---------|
| | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme |
| Pré-M 1 | 30 | $\leq 10^2$ | <10 | ≤ 10 | Absence | Absence | Absence | Absence |
| Pré-M 2 | 25 | | | | | | | |
| Fabrication | 05 | | | | | | | |
| Stock 1 | 110 | | | | | | | |
| Stock 2 | 85 | | | | | | | |
| Tuyauterie 1 | 25 | | | | | | | |
| Tuyauterie 2 | 20 | | | | | | | |

Les tests microbiologiques effectués sur les différentes eaux de rinçage ont donné des résultats satisfaisants et conformes aux normes fixées par la pharmacopée européenne.

Écouvillonnage :

Les écouvillons : ce qui a été prélevé par écouvillon se solubilise dans le tube donc nous obtenons une solution liquide qui va être analysée en physico-chimie de la même façon que les eaux de rinçage.

C'est une méthode jugée importante qui nous renseigne sur l'état des points critiques dont on doit prélever et elle est complémentaire à celle des eaux de rinçage. Nous n'avons pas réalisé cette étape en raison de son non application par SAIDAL et de non disponibilité des méthodes validés.

Après tous les résultats présentés et leur conformité ; nous pouvons conclure que la méthode de nettoyage proposée dans notre étude peut être adaptée au niveau de SAIDAL pour le nettoyage de la pâte dentaire et peut répondre aux exigences réglementaire.

La validation de la méthode de nettoyage :

Celle-ci doit être réalisée sur 3 lots industrielle mais elle n'a pas été réalisée par manque de matière première ; de même ; Les temps de latence n'ont pas été déterminés expérimentalement car ils doivent être réalisés sur des lots industriels.

Suite aux résultats des essais effectués au niveau du laboratoire, du lot pilote du lot industrielle, nous pouvons proposer une procédure pour le nettoyage de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR fabriqué par SAIDAL et qui est décrit comme suit ; celle-ci doit être vérifiée et approuvée par le service assurance qualité de SAIDAL.

4. Procédure de nettoyage proposé

Procédure de nettoyage des équipements :

- Cuve de fabrication FRYMA 1300l
- Deux cuves de stockage de 3000l
- Deux cuves de 600l (pré mélange)
- Ligne de transfert
- Tête de loup
- Détergent ANIOSTERIL DAC II 1%

Remarque : la fréquence de nettoyage est de 10 lots

I. Procéder au nettoyage des équipements :

Après avoir enlevé toutes les traces du produit avec un grand jet d'eau potable, le nettoyage a été procédé comme suit :

II. Procéder au nettoyage de la cuve de fabrication 1300l :

Procéder au nettoyage de l'intérieure de la cuve de fabrication 1300l comme suit :

- ✓ Remplir la cuve de fabrication avec l'eau potable et chauffé à température de 70°C, mettre sous une agitation pendant 15 min.
- ✓ Vider la cuve de fabrication.
- ✓ Remplir la cuve de fabrication de l'eau purifiée et introduire 13 kg de détergent désinfectant liquide ANIOSTERIL DAC II
- ✓ Mettre en marche le racleur pendant 5 minutes, et l'homogénéisateur pendant 3 minutes, et à nouveau le racleur seul jusqu'à 15min.

- ✓ Utiliser le contenu de la cuve pour nettoyer l'extérieure de la cuve de préparation à l'aide d'une tête de loup.
- ✓ Vider la cuve
- ✓ Rincer abondamment la cuve de fabrication 3 fois, jusqu'à la limpidité de l'eau purifiée.

III. Procéder au nettoyage des deux cuves 600l :

- ✓ Remplir chaque cuve 600l avec l'eau potable à moitié, rajouter à chaque cuve 3kg de détergent désinfectant liquide ANIOSTERIL DAC II
- ✓ Agiter manuellement utilisant une tête de loup pendant 30 min
- ✓ Vider les deux cuves de 600l
- ✓ Rincer abondamment 3 fois jusqu'à limpidité de l'eau purifiée.

IV. Procéder au nettoyage de cuves de stockage 3000l :

- ✓ Remplir la cuve de fabrication avec l'eau potable, chauffer à une température de 70°C.
- ✓ Transférer l'eau chauffée de la cuve de fabrication vers la cuve de stockage
- ✓ Mettre sous agitation les cuves de stockage agiter avec l'eau chaude pendant 15 min.
- ✓ Vider les cuves
- ✓ Remplir de l'eau purifiée les 2 cuves de stockage et rajouter 30 kg de détergent désinfectant liquide ANIOSTERIL DAC III, mettre sous agitation pendant 15 minutes
- ✓ Utiliser le contenu d'une cuve pour nettoyer l'extérieure des deux cuves de stockage 3000l à l'aide de tête de loup.
- ✓ Vider la cuve de stockage
- ✓ Rincer abondamment la cuve de stockage 3 fois jusqu'à limpidité de l'eau purifiée

V. Procéder au nettoyage de ligne de transfert (la tuyauterie)

- ✓ Nettoyer les tuyauteries en utilisant le contenu d'une cuve.
- ✓ Rincer abondamment 3 fois les tuyauteries avec de l'eau purifiée jusqu'à la limpidité

En cas de non disponibilité du détergent ANIOSTERIL DAC II, utiliser l'eau chaude comme alternative, car elle est suffisante pour le nettoyage de la pâte dentaire, mais celle-ci doit être accompagné par une désinfection à l'eau de javel pour éviter toutes contamination microbiologique.

***CONCLUSION ET
RECOMMANDATION***

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

La validation de nettoyage est un vaste sujet qui a une grande importance au sein de l'industrie pharmaceutique. Pour répondre aux exigences de santé publique, les entreprises réalisent des validations de nettoyage.

Dans le cas de la validation du nettoyage des équipements de fabrication de NATRIBIFLUOR dans l'industrie SAIDAL site de production Dar El Beida, une mise en place de la méthodologie de nettoyage a été effectuée par la définition du worst case, le choix du détergent adéquat, le choix de la méthode de nettoyage et l'évaluation de l'efficacité du nettoyage par des méthodes physico-chimiques et microbiologiques, en passant par des essais de l'échelle laboratoire, pilote et enfin industriel.

Les analyses physico-chimiques réalisées sur les eaux de rinçage entre autre la conductivité, le pH, l'absorbance dans l'UV-visible et la recherche des traces de détergent, ont donné des valeurs comparables à celles obtenues avec l'eau purifiée.

D'autre part nous avons constaté que le nombre de microorganismes viables dans les eaux de rinçage après dénombrement par méthode d'ensemencement en profondeur est inférieur à 100 UFC/ml ce qui est conforme aux exigences de la pharmacopée.

A la lumière des résultats obtenus dans notre étude, nous pouvons proposer cette méthode pour le nettoyage de l'atelier de fabrication de la pâte dentaire NATRIBIFLUOR (SAIDAL) ; sa reproductibilité sera évaluée lors des essais de validation qui doivent être effectués sur 3 lots industriels.

Néanmoins cette étude doit être complétée en tenant compte des recommandations proposées :

- Evaluer l'efficacité d'autres détergents à pH neutre ou légèrement acide, plus approprié à notre matrice du NATRIBIFLUOR comme par exemple l'OXYANIOS et faire une comparaison par rapport aux résultats obtenus avec l'ANIOSTERIL DAC II ;
- Compléter les méthodes de prélèvements directes par écouvillon ;
- Développer d'autres méthodes d'analyses comme l'indice de réfraction et surtout la détermination du COT, méthode non spécifique mais renseigne sur la teneur en carbone organique totale dans les eaux de rinçage provenant de résidus ou matières premières ;

- Appliquer la méthode du dosage biphasique à la recherche des traces d'amine tertiaire provenant de trace du détergent dans les contrôles de routine lors des nettoyages des ateliers de production ;
- Rechercher les traces de résidus provenant de la matrice du NATRIBIFLUOR en se limitant au worst case en suivant les méthodes de la pharmacopée ou en adoptant des méthodes plus spécifiques et plus sensibles comme l'HPLC par des mises au point internes et validées.
- Adopter un système de séchage au niveau du procédé de nettoyage afin d'éviter la prolifération microbienne (air traité).

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : TREHEL Camille; Thèse de doctorat GESTION DU RISQUE DE CONTAMINATION CROISEE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE; 6 Mars 2015.
- [2] : MOURNA Hind; Thèse de doctorat VALIDATION DE NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS DE PRODUCTION DES FORMES PATEUS; 2010.
- [3] : BAILLY Jérôme ; Thèse de doctorat STRATEGIE DE VALIDATION NETTOYAGE EN INDUSTRIE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE ; 19 mai 2004.
- [4] : CONTE Laurence ; Thèse de doctorat VALIDATION DES PROCEDES DE NETTOYAGE, APPLICATION A UN CAS CONCRET DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ; 27 juin 2003.
- [5] : BARICAULT Ameline ; Thèse de doctorat VALIDATION DE NETTOYAGE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage ; 28 novembre 2014.
- [6] : Guide de l'ultra propreté 2008 – 2009. 6è édition ; BCMI ; Neuilly sur Seine.
- [7] : Le Guide de l'Ultra-Propreté 7è édition (2013-2014).
- [8] : DANDJINO Maëlle Ifèdè ; Thèse de doctorat ; VALIDATION DE NETTOYAGE enjeux et mise en place ; 21 juin 2012
- [9] : LAFTINE Laïla ; Thèse de doctorat VALIDATION DE NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS DE PRODUCTION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ; 2010.
- [10] : Oursel M-H, Bonissent D, Diversey J ; La chimie de base du nettoyage ; Salles propres ;2007.
- [11]: Dublin, Ireland; Cleaning validation and critical cleaning processes, conference Proceedings- IVT; June 19-20 2002.
- [12] : ASEPT Sarl. Albert Amgar; Des bonnes pratiques d'hygiène à la maîtrise de la contamination croisée : Approche sur le terrain.

[13] : DION Marcel ; Prévention de l'infection et soutien à la chirurgie dans le monde entier. Les défis de la sélection d'un système de nettoyage pour les équipements de laboratoire et de production pharmaceutique.

[14]: VERGHESE G; Selecting and validating detergents for CIP Applications- An Overview, STERIS Corporation, November 2006.

[15] : LAVOUE Jérôme, Denis BEGIN et Michel GERIN ; Bilan de connaissances : Substitution des solvants par les nettoyants aqueux : le dégraissage des métaux, Mars 2002.
<http://www.Irsst.qc.ca>

[16] : Laban F, Bouloumie C, Bousquet-Bedu M, Cavil J, Dumant A, Durand F et al. Choix et qualification des produits détergents et désinfectants. S.T.P Pharma Pratiques. 1999 Septembre ; 3 :251-257.

[17] : FAMEAU, Anne-Laure, SAINT-JALMES, Arnaud., COUSIN, Fabrice., et DOULIEZ Jean-Paul. Acides gras : tensioactifs verts et propriétés moussantes originales. Techniques de l'ingénieur, (2012) Article / Réf : IN156 v1.

[18] : NARDELLO-RATAJ, Véronique., et HO TAN TAÏ, Louis. Formulation des détergents-produits d'entretien des articles textiles. Techniques de l'ingénieur, (2006), Article / Réf : J2280 v1.

[19] : Fiche pratique de sécurité- ED106. Usines agroalimentaires : Intégrer le nettoyage et la désinfection à la conception des locaux. Par le groupe de travail « conception des locaux dans l'agroalimentaire.

[20] : BOLZAN Claire ; Thèse doctorat ; LA VALIDATION DE NETTOYAGE EN INDUSTRIE PHARMACEURIQUE : validation des prés-requis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées ; 09 Décembre 2008.

[21] : Laban F, Cauwet M, Champault V, Dampfhofer P R, Delestre E, Detoc S Et al. Validation of cleaning procedures. S.T.P Pharma Pratiques. 1997 Juillet ; 2 : 87-127.

[22] : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Ligne directrice 15: qualification et validation. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin Officiel. N° 2009/9 bis.

[23] : LEDOUX.C ; Thèse de doctorat Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols, le 27 octobre 2014.

[24] : LABAN Frédéric. Bonnes pratiques de nettoyage. A3P Maroc, Juin 2005.

[25] : DURAND.F, S. PITARD Validation des Procédés de désinfection, STP Pharma Pratiques 10 (5) 287-291, 2000.

[26] : Qualité et management par la qualité, Mai 2008

<https://www.commentcamarche.com/contents/1008-qualite-et-management-par-la-qualite>

[27] : AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ Bonnes pratiques de fabrication ; juillet 2011 ; Chapitre 1 page 15-17. Bulletin officiel No 2011/8 bis; Fascicule special.

[28] : SYED IMTIAZ HAIDER, ERFAN SYED ASIF; CLEANING VALIDATION MANUAL, A Comprehensive guide for the pharmaceutical and biotechnology industries ; édité par Taylor & Francis aux Etats-Unis d'Amérique ; 2010.

[29]: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA); Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, 1993.

[30] : AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ Bonnes pratiques de fabrication ; juillet 2011 ; LD.15 page132; Bulletin officiel No 2011/8 bis; Fascicule special

[31]: Active pharmaceutical ingredients committee; Guide to cleaning validation in active pharmaceutical ingredient manufacturing plants; September 1999.

[32]: World health organization; Quality assurance of pharmaceuticals; Good manufacturing practices and inspection; Volume 2. 2nd édition 2007.

[33]: Destin A. LEBLANC; Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing; 2000.

[34]: Gil Bismuth, Shosh Neumann; Cleaning validation; A practical approach; CRC Press LLC; 2000.

[35]: William E.Hall; Validation and Verification of Cleaning Processes; Pharmaceutical process validation; 2003.

[36] : Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)
Santé Canada- Le 7 août 2009

[37] : RAYNAUD Marianne ; thèse de doctorat : VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, APPLIQUEE AUX FORMES SOLIDES ORALES ; 11 avril 2011.

[38] : Patrick Katz ; Validation et qualification dans un environnement régulé ; formateur chez BINDER GmbH, Livre blanc BINDER | 09/2016.

[39] : Tangri0 P, Rawat Prakash. S, Jakhmola. V, Laksh. M; validation: a critical parameter for quality control of pharmaceuticals; Review article, Journal of Drug Delivery & Therapeutics; 2012, 2(3): 34-40., 15may 2012.

[40] : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Bonnes pratiques de fabrication version consolidée, 2007, Bulletin officiel N°2007/1 bis.

http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140001_0001_p000.pdf

[41] : J.P. Vanhooydonck, Validation de nettoyage : un point clef des BPF, S.T.P Pharma Pratiques 2000, 10 (5) 266-269.

[42] : History of ICH, International Conference of Harmonization, <http://www.ich.org>, 29 février 2004

[43] : Fourman. G.L, Mullen. M.V; determining cleaning validation acceptance limits pharmaceutical manufacturing operations, Pharm, Tech; April 1993.

[44] : Ministère du Travail de l'Emploi et de la santé, Bonne pratique de fabrication, publié en mars 2014, N°2014/1bis.

[45] : FDA: Code of Federal Regulations Title 21 Volume 4 April 1, 2017 part 211.67 (a)
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.67>

[46] : AURORE Seneau ; Thèse doctorat VALIDATION DU NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS DE PRODUCTION PAR DOSAGE DU CARBONE ORGANIQUE TOTAL ; 2 décembre 2005.

- [47] : Bousquet-Bedu M, Dumant A; Site pharmaceutique multiproduits : méthode de groupage en vue de simplifier la validation du nettoyage ; S.T.P Pharma Pratiques.2000 Octobre; 5:274-278.
- [48] : F.Laban, M.Cauwet, V.Champault, P.R.Dampfhofer, E.Delestre, S.Detoc, F.Durand, M.J.Girault, L.Grillet, A.Loret, C.Martin-Delory, P.Michel, C.Nivet, A.Picaut, E.Prevost, M.Sarradin, R. de la Tour, P.Trotemann, J.Willems ; Validation des procédés de nettoyage : Rapport d'une commission SFSTP, S.T.P. Pharma pratiques 6 (1) 5-40, 1996
- [49] : Santé CANADA, Médicaments et produits de santé Q2B : Validation des méthodes d'analyse : Méthodologie <http://www.hc-sc.gc.ca> consulté le 04/05/2018
- [50]: ICH. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. 12.7, 12.8. 4ème version. 2000.
- [51] : Pharmacopée européenne 2008
- [52] : Pharmacopée européenne 2014, 8eme édition.
- [53] : United state pharmacopeia 30–NF25 ,2007
- [54] : Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn, Handbook of pharmaceutical excipients sixth edition ,2009.
- [55] Eaux et extraits de Javel, Hypochlorite de sodium en solution - Edition : Septembre 2017 www.inrs.fr/fichetox consulté le 12/06/2018
- [56] : Material Safety Data Sheet MSDS,Sciencelab.com, Inc. 2005
- [57] : Fiches techniques NOSOCLEAN www.nosoclean.com consulté le 15/05/2018

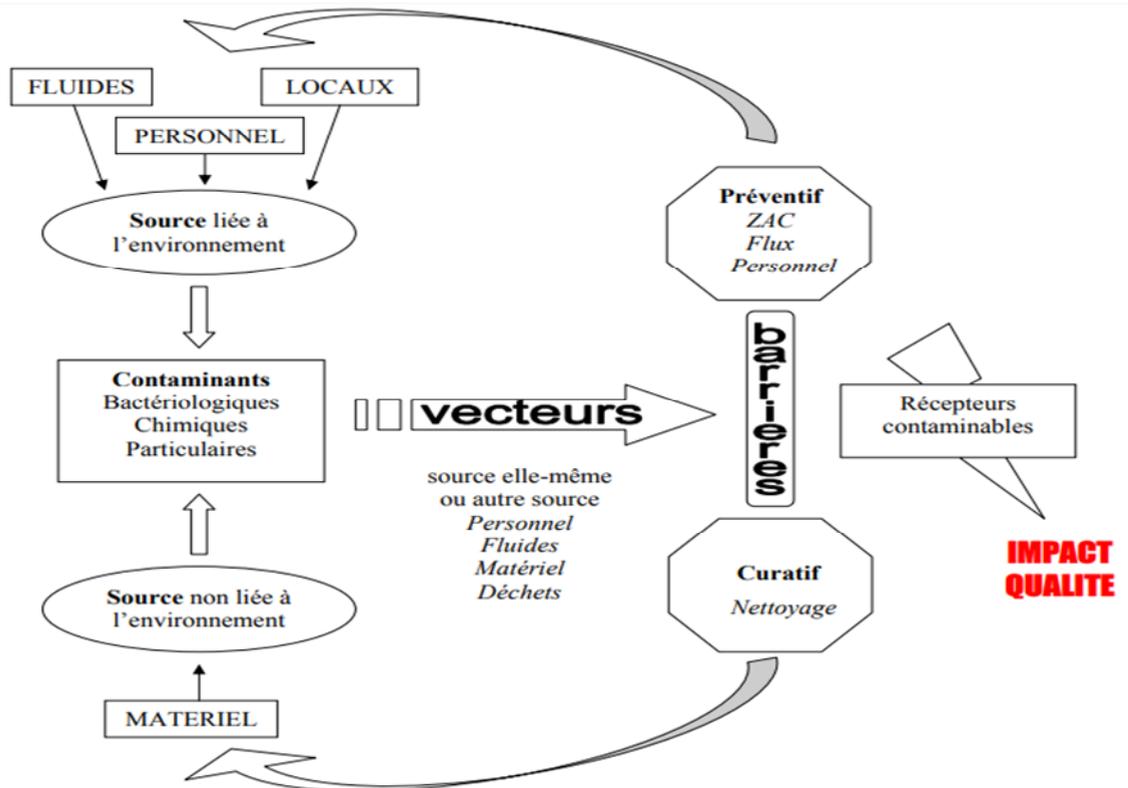
ANNEXES

LES ANNEXES

Annexe 1 : Image fibre textile



Annexe 2 : Lutte contre la contamination



Annexe 3 : Types de Tension actif :

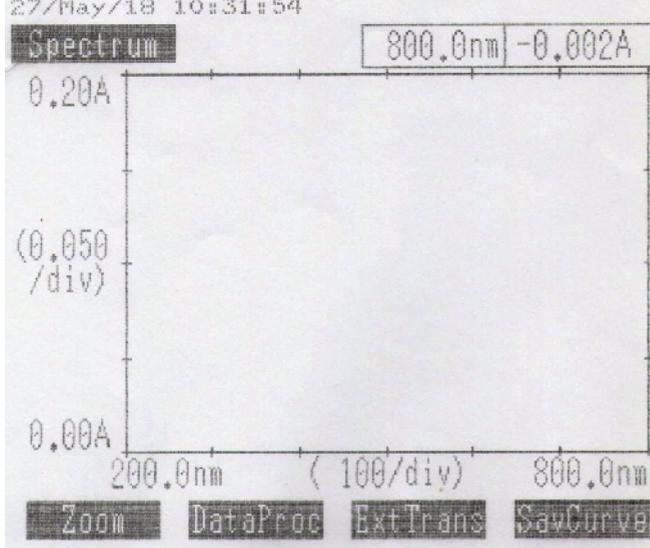
Les tensioactifs sont classés par ordre d'importance et selon la nature de leur partie hydrophile, en trois grandes familles présentées dans le tableau suivant :

| Nom | Définition | Principale propriété | Exemple |
|--|--|---|---|
| <p>Ioniques (Cationiques+ où Anioniques « savons » -)</p> | <p>Cationiques : Groupements fonctionnels S'ionisant en solution aqueuse pour fournir des ions chargés positivement</p> <p>Anioniques : Groupements fonctionnels S'ionisant dans l'eau pour fournir des ions organiques chargés négativement</p> | <p>Cationique : Partie lipophile volumineuse, Tête hydrophile chargée +, Action en milieu acide, Activité désinfectante : bactéricide, fongicide irréversible que leur confère leur caractère nitré, peu mouillants ;</p> <p>Ils sont rarement présents dans les nettoyants industriels, principalement en raison de leur trop forte affinité pour les surfaces à nettoyer et de leur incompatibilité avec les agents anioniques.</p> <p>Anionique : Ils sont les plus fréquemment rencontrés et utilisés, ils présentent actuellement le plus grand volume de production mondiale (environ de 55 % des tensioactifs produits annuellement)</p> <p>Partie lipophile volumineuse, Tête hydrophile chargée -,</p> | <p>Cationique : Amine grasse primaire, Acétate d'amine, Amine grasse N,N-substituée, Chlorhydrate d'amine N,N substituée / Polyxyéthylène d'amine grasse / Sel d'ammonium quaternaire.</p> <p>Le bromure de cetyltriméthylammonium est le tensioactif cationique le plus utilisé.</p> <p>Anionique : Présentent en général sous forme de sels des métaux alcalins (sodium ou potassium) ou d'ammonium : Sulfate d'alkyle Alkyle benzène sulfonate (le plus utilisé) (R-C₆H₄-SO₃-Na⁺ avec R : C₁₀-13) Phosphates carboxylates Oléfinesulfonate (oléfinesulfonate si R=H) Sulfate d'alkyle éther</p> |

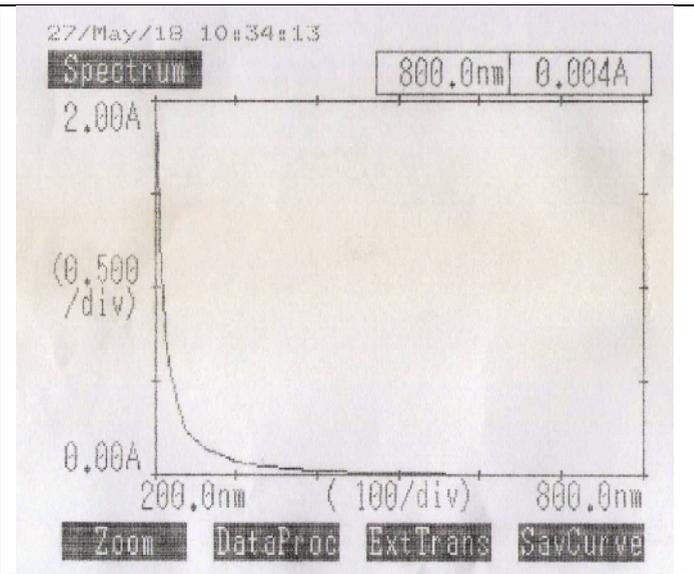
| | | | |
|---------------------|---|--|--|
| | | <p>Action en milieu alcalin</p> <p>Incompatibles avec les cationiques. Bonne activité détergente, mouillante, moussante, émulsionnante</p> <p>Les plus courants, peu onéreux, bonne biodégradabilité</p> | |
| Non ioniques | <p>Groupements fonctionnels ayant une grande affinité pour l'eau mais ne s'ionisant pas</p> | <p>Ils ne s'ionisent pas dans l'eau. ils sont caractérisés par une partie hydrophile constituée d'un groupe polaire non ionisable en solution.</p> <p>Ils présentent 40% des tensioactifs produits dans le monde</p> <p>Ils sont hydrophiles ou lipophiles en fonction de l'importance des parties</p> <p>Bonne synergie avec les anioniques, peu moussants, bons mouillants, bons dispersants, bons dégraissants et empêche la redéposition</p> <p>Liaison ester, éther ou amide.</p> | <p>Ether de polyéthylène-glycol</p> <p>Polyxyéthylène d'alkylphénol</p> <p>Ethanol amide d'acide gras</p> <p>N, N- éthanol amide d'acide gras</p> <p>Tween est le tensioactif non ionique le plus utilisé.</p> |

| | | | |
|---|---|--|---|
| Zwitterioniques (Amphotères ou ampholytes -/+) | Groupement fonctionnels possèdent un « zwitterion », ils forment en milieu acide des cations et en milieu alcalin des anions. Le caractère anionique des amphotères est dû à la présence d'un groupe acide et le caractère cationique à un groupe azote lié à une longue chaîne grasse. | Combinaison des caractères anionique et cationique s'exprime en fonction du Ph Action en milieu acide et alcalin, Détergent, moussant, bactéricide Peu agressifs sur les tissus vivants, présents dans certains détergents désinfectants et antiseptiques. | Dérivés d'acides aminés, Acylamphoacetate Alkyl aminopropionic acid Sodium coco glycinate Aminopropyl alkylglutamide. Des bétaïnes ou des phospholipides, des composés alkylbétaine ou les dérivés de l'imidazolinium (qui sont les plus rencontrés). |
|---|---|--|---|

Annexe 4 : les spectres UV

| Equipement | Spectre UV-Visible |
|-----------------------|--|
| Cuve de mélange |  |
| Cuve de pré mélange 1 | |
| Cuve de pré mélange 2 | |
| Tuyauterie 1 | |
| Tuyauterie 2 | |
| Bécher 800 ml | |
| Cuve de stockage 1 | |
| Cuve de stockage 2 | |

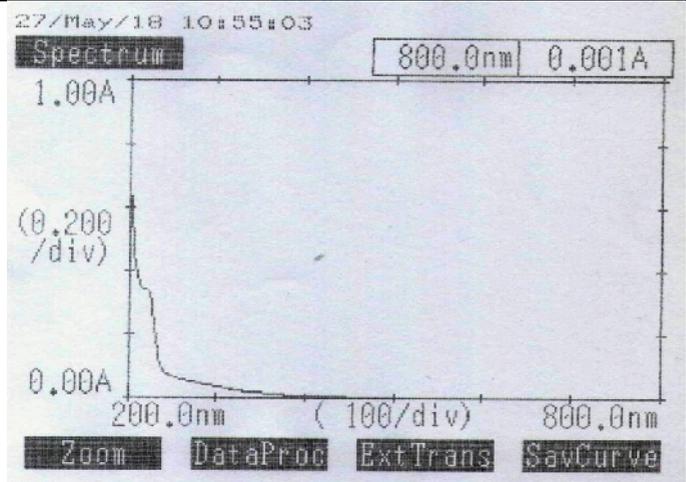
Aniostéril dac2



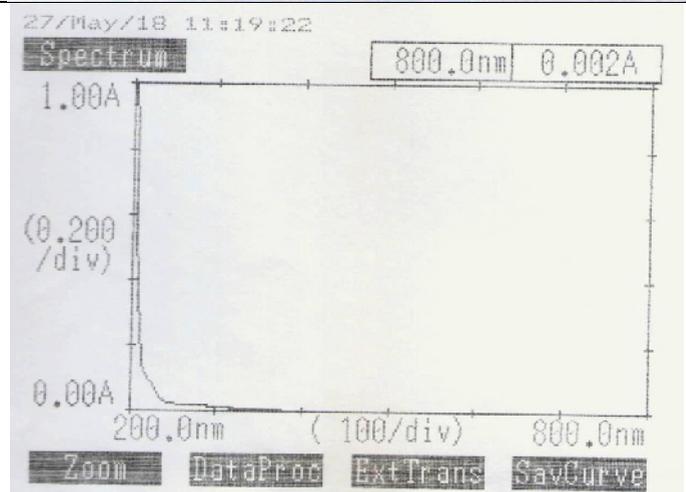
Composants : à l'exception de dioxyde de titane et silice de Neubourg car leur solutions sont opaques.

| Composé 1% | Résultat | Spectre UV-Visible |
|-------------------------------|----------|--------------------|
| Fluorure de sodium | | |
| Monofluorophosphate de sodium | | |

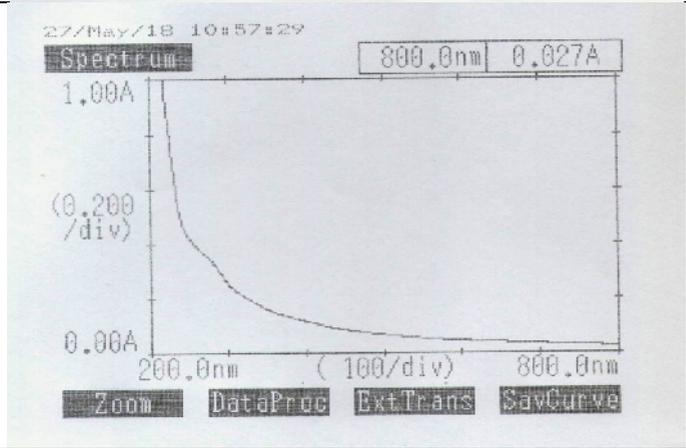
Héxamétaphosphate de sodium



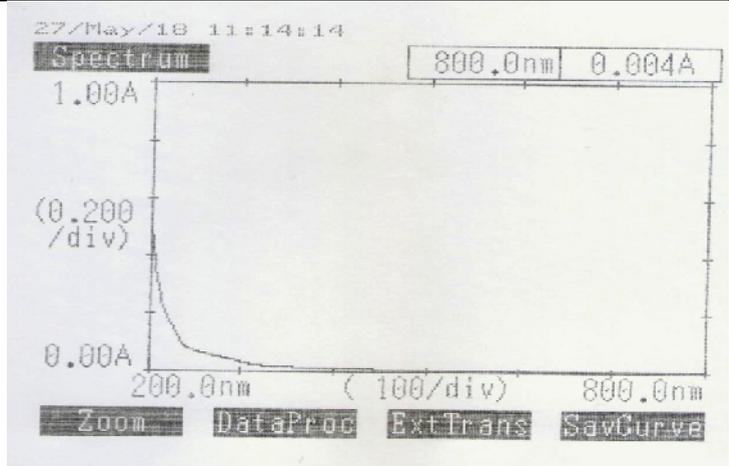
Phosphate dissodique déshydraté



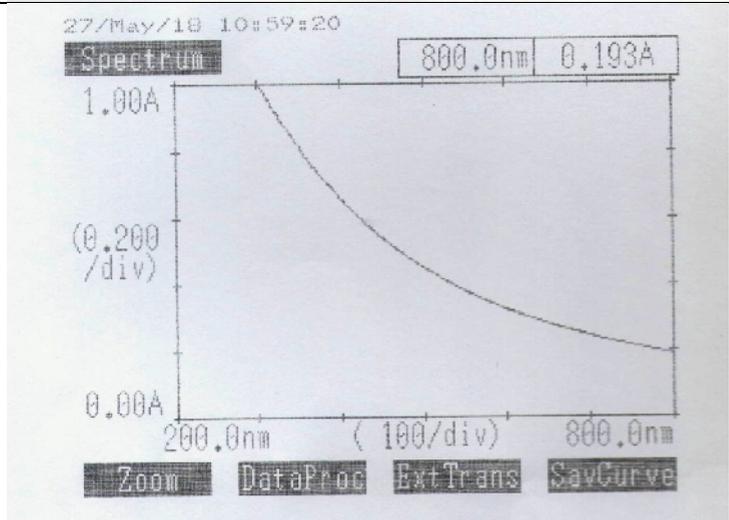
Carraghenate de sodium



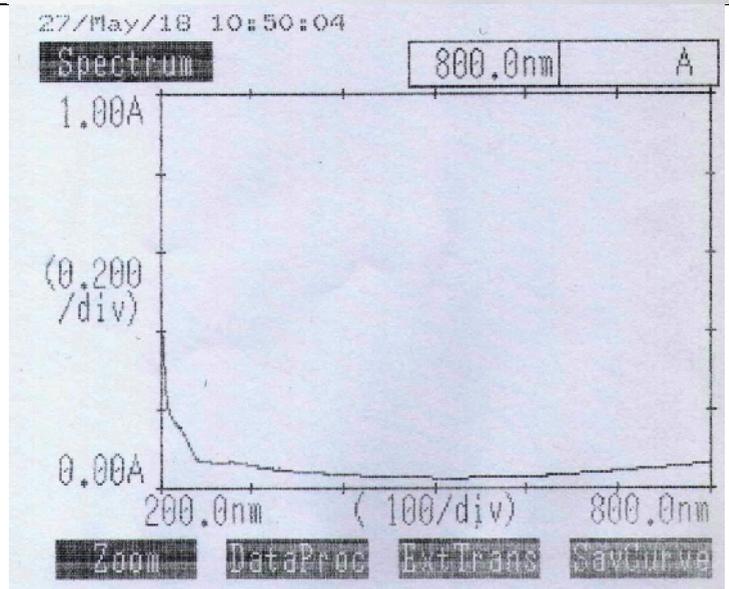
Lauryl sulfate de sodium



Silice colloïdale précipitée (Levillite)

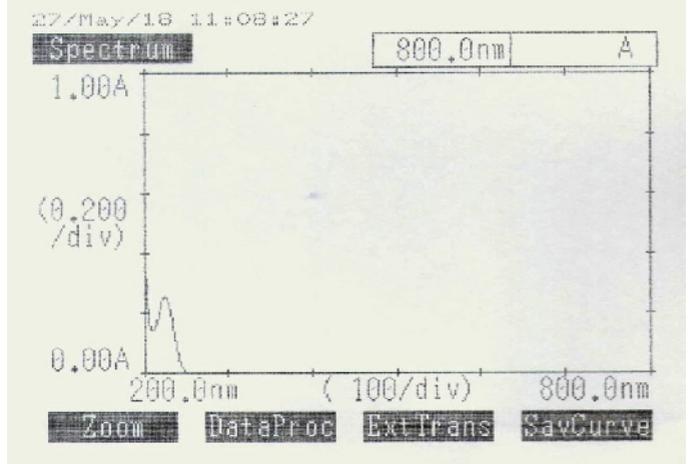


Sorbitol solution 70%



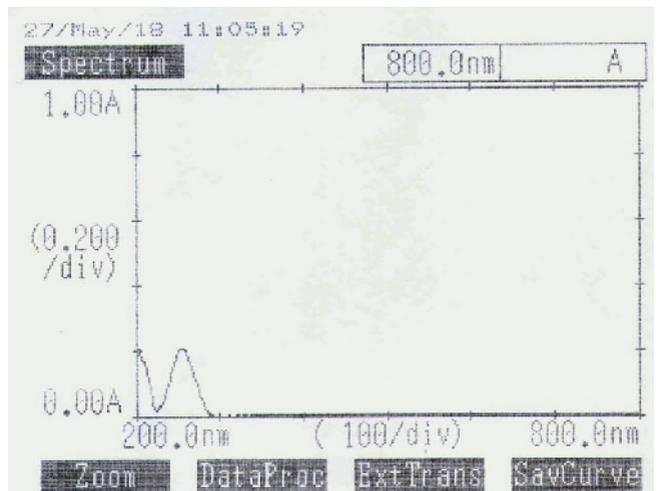
Benzoate de sodium

Présence
 $\lambda_{\max} = 225 \text{ nm}$



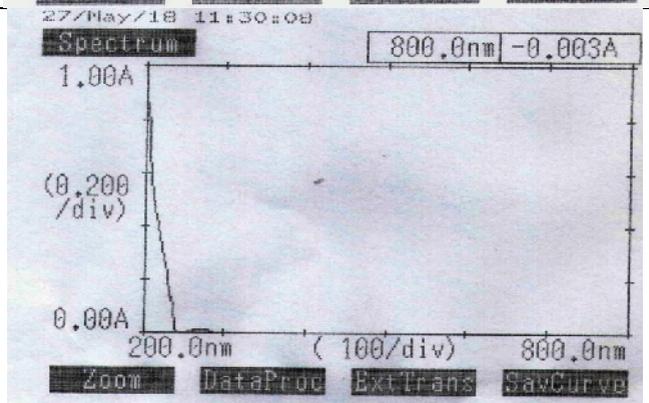
Parahydroxy benzoate de méthyle nipagine

Présence
 $\lambda_{\max} = 255 \text{ nm}$



Saccharinate de sodium

Présence
 $\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$





TRAITEMENT POUR APPLICATION DYNAMIQUE

ANIOSTERIL DAC II

- Utilisable à chaud comme à froid.
- Sans chlore.
- Sans ammonium quaternaire.
- Biocide TP4.
- Large spectre.



INDICATIONS

Détergent désinfectant des surfaces et circuits pouvant entrer en contact avec les denrées alimentaires.

COMPOSITION

N-(3-aminopropyl)-N-dodécylpropane-1,3-diamine (N°CAS 2372-82-9 : 12 mg/g), excipients.

DONNÉES PHYSICO-CHIMIQUES

- Solution limpide incolore
- Densité à +20°C : env. 1.13
- pH du produit pur > 12
- pH à la dilution de 1% : env. 11,7

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES

Désinfectant pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires (Groupe 1 – TP4) - usage réservé aux professionnels.

MODE D'EMPLOI

- Solution concentrée.
- S'utilise en circuit ou machine à laver automatique à la dilution de 1%.
- Temps de contact minimum : 5 minutes.
- Rincer à l'eau potable après usage.

Pour la fréquence d'utilisation, se référer au plan d'hygiène en place.

DONNÉES ANALYTIQUES

- Méthodes de dosage disponibles sur demande.
- Méthodes de recherches de traces disponibles sur demande.



TRAITEMENT POUR APPLICATION DYNAMIQUE

ANIOSTERIL DAC II

PROPRIÉTÉS MICROBIOLOGIQUES

| ACTIF SUR | NORMES | TEMPS DE CONTACT |
|-----------|----------|------------------|
| BACTÉRIES | EN 1040 | 5 min à 0.5% |
| | EN 1276 | 5 min à 1% |
| | EN 13697 | 15 min à 2% |
| LEVURES | EN 1275 | 5 min à 0.5% |
| | EN 1650 | 5 min à 1% |
| | EN 13697 | 15 min à 2% |

Homologué en traitement bactéricide à la dose de 1% sous le N°2050132 :

Animaux domestiques : locaux de préparation et matériel de transport de la nourriture.

POA : locaux de stockage, matériel de transport, matériel de laiterie.

POV : locaux et matériel de stockage, parois des locaux de stockage, matériel de transport.

SOUCHES ADDITIONNELLES

| ACTIF SUR | NORMES | TEMPS DE CONTACT |
|---------------------------------|----------------|------------------------------|
| BACTÉRIES | | |
| - <i>Enterobacter sakazakii</i> | Selon EN 1276 | 5 min. à 0.5% |
| - <i>Listeria monocytogenes</i> | Selon EN 1276 | 5 min. à 0.5% |
| - <i>Listeria monocytogenes</i> | Selon EN 13697 | 15 min. à 0.25% |
| - <i>Salmonella enteritidis</i> | Selon EN 1276 | 5 min. à 0.25% |
| - <i>Salmonella enteritidis</i> | Selon EN 13697 | 5 min à 1% ou 15 min. à 0.5% |
| - <i>Burkholderia cepacia</i> | Selon EN 1276 | 15 min. à 0.1% |
| - <i>Serratia marcescens</i> | Selon EN 1276 | 15 min. à 1% |
| - <i>Enterobacter gergoviae</i> | Selon EN 1276 | 5 min. à 0.5% |
| MOISSISSURES | | |
| - <i>Aspergillus glaucus</i> | Selon EN 1650 | 5 min à 0.5% |

Toutes les preuves d'efficacité de nos produits sont accessibles dans le dossier scientifique disponible sur demande.

Compatible avec* :

- Acier inoxydable
- Silicone
- Poly méthacrylate de méthyle (PMMA)
- Nitrile

COMPATIBILITÉS

* En respectant les recommandations d'utilisation des Laboratoires ANIOS.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dangereux - respectez les précautions d'emploi (établies selon les règles européennes en vigueur en matière de classification et d'étiquetage des produits chimiques). Utilisez les biocides avec précaution. Avant toute utilisation, lisez l'étiquette et les informations concernant le produit. Stocker entre +5°C et +35°C.

CONDITIONNEMENTS

| | |
|----------------------------|----------|
| 4 bidons de 5 kg | 1471.034 |
| Bidon de 25 kg | 1471.406 |
| Fût de 200 kg | 1471.005 |
| Container de 1000 kg | 1471.004 |