

N° Ordre...../Faculté/USDB/2020.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTER DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE DAHLEB BLIDA 1



Faculté de Technologie.
Département de Génie des Procédés.
Mémoire de fin d'études.
En vue de l'obtention du diplôme :
MASTER PROFESSIONNEL
En Génie des Procédés.
Présenter par :

MERZOUG Soumia

BELARBI Fatmazohra

Option : Pharmacie Industrielle.
Thème

**La Validation du procédé de nettoyage d'une nouvelle ligne de
production des Antibiotiques.**

Membres du jury :

Dr. CHERIET Nabil

USDB

Encadreur

Mr. TABET Djamel

USDB

Président du jury

.....

USDB

Examineur

Année Universitaire 2019/2020



Remerciement



Nous tenons à remercier en premier lieu le bon Dieu de nous avoir donné la santé, la volonté et Le courage pour réaliser ce travail.

...

*Nous remercions particulièrement notre promoteur **Dr.CHERIET NABIL** , Expert en industrie pharmaceutique , directeur de CDC (centre des carrière) , fondateur de la spécialité pharmacie industrielle pour son aide, son encouragement, sa générosité et ses efforts qu'il a faits pour nous faciliter le travail.*

...

*Nous tenons à remercier également **Mr.F Andjetchairi** pour nous avoir recueilli et nous avoir facilité la réalisation de notre mémoire au sein de laboratoire Hikma*

...

*Nous tenons à remercier également notre Co-promoteur dans Laboratoire Hikma **Mr.H Hamadat** Responsable de la validation pour sa générosité et ses efforts qu'il a faits pour nous faciliter le travail.*

...

Nous remercions très sincèrement, les membres de jury d'avoir bien vouloir accepter de faire partie de la commission d'examineur.

...

En fin, nous remercions toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

Fatmazohra et Soumia





Dédicace



Je dédie ce mémoire

...

A Ma Très Chère Mère

...

A Mon Très Chère Père

...

A Mes Frères Ahmed et Oussama et Abdelaziz

...

A Mes GRANDS PARENTS, mes oncles et mes tentes

...

A Mon très chère binôme Fatmazohra qui ma partager ce travail

...

A Mon Colocataire de la cité 4 Lilia

...

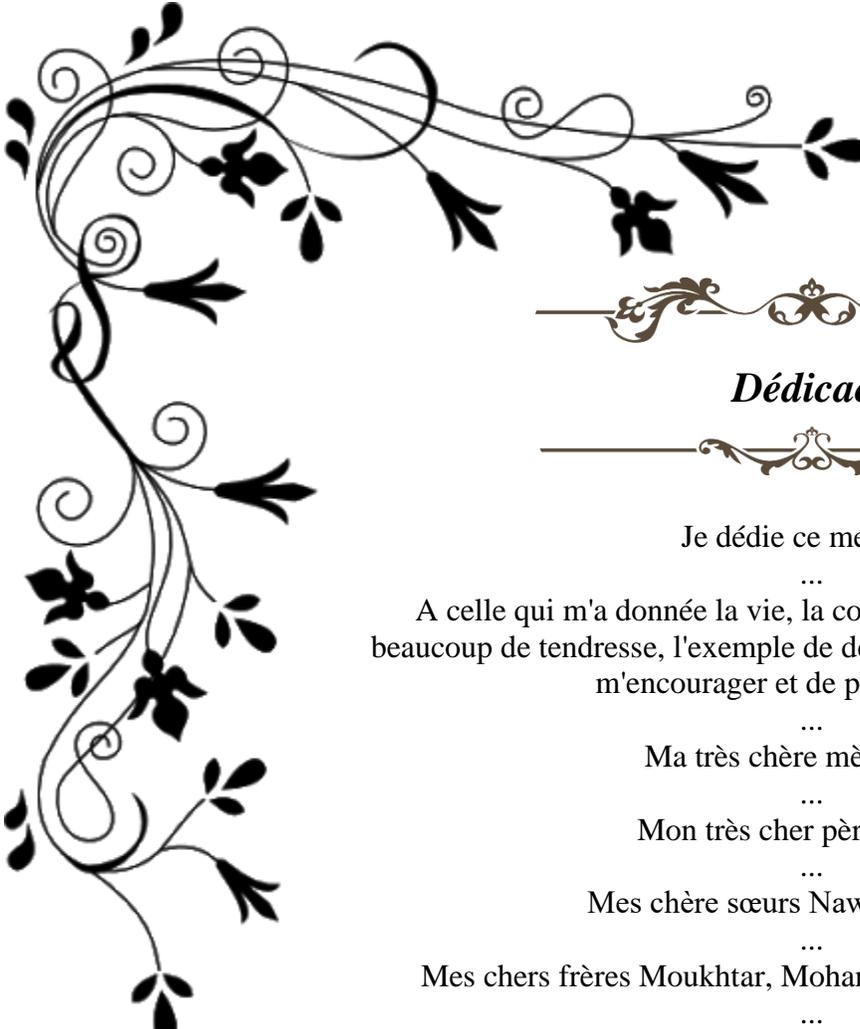
A Tous ceux qui ont cru en ma réussite

...

A Tous ceux que j'aime et je respecte

Merzoug Soumia





Dédicace



Je dédie ce mémoire

...

A celle qui m'a donnée la vie, la confiance, le vrai amour avec beaucoup de tendresse, l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi

...

Ma très chère mère Zineb.

...

Mon très cher père Ahmed.

...

Mes chère sœurs Nawal et Fairouz.

...

Mes chers frères Moukhtar, Mohammed, Raouf et Redouane.

...

C'est avec un énorme plaisir et une immense joie, que je dédie ce travail à mon très chère binôme Soumia qui a partagé ce travail avec moi, je te remercie pour tous les moments d'amitié, de joie qu'on a passée ensemble.

...

A Tous ceux qui ont cru en ma réussite.

...

A Tous ceux que j'aime et je respecte.

Belarbi Fatmazohra

Résumé

L'objectif de notre travail est d'essayer de proposer une stratégie globale, applicable dans la zone de production des ATB (forme sèche) fabriquée par Laboratoire Hikma. Ce travail expose dans les trois premières parties le contexte de l'industrie pharmaceutique, puis la contamination ensuite la validation, la quatrième partie c'est les méthodes et techniques de validation de nettoyage appliquées sur site. Au cours de ce travail, nous avons mis au point une méthodologie de nettoyage de tout le site de production, et de sélectionner le worst case qui nous a permis par la suite de sélectionner les produits (excipient _ principe actif ou détergent) qui vont subir l'effort de validation et nous avons montré également que la méthode de nettoyage est validée.

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

Abstract

The objective of our work is to try to propose a global strategy, applicable in the production area of ATB (dry form) manufactured by Hikma pharmaceutical. This work sets out into: the three first parts are about context of the pharmaceutical industry then the contamination then the validation and the fourth part is the methods and techniques of cleaning validation applied on site. During this work, we developed a methodology to clean up the entire production site, and select the worst case that allowed us to select the products (excipient _ active ingredient or detergent) which will undergo the validation effort and we have also shown that the cleaning method is validated.

Key words: Cleaning processes, worst case, detergent, contamination, validation.

ملخص

الهدف من أطروحتنا هو محاولة اقتراح استراتيجية شاملة قابلة للتطبيق على مناطق انتاج المضادات الحيوية (صيغة جافة)، مصنعة من طرف حكمة للمواد الصيدلانية. هذه الأطروحة تسلط الضوء على: الأجزاء الثلاثة الأولى من صناعة الأدوية الصيدلانية لمفهوم التلوث ثم المصادقة، الجزء الرابع هو أساليب وتقنيات التحقق من صحة التنظيف المطبق في الموقع. في طرف انجاز هذه الأطروحة لقد قمنا باستعراض طريقة تنظيف شاملة لمنطقة التصنيع واختيار أسوأ سيناريو قد يواجهها عن طريق اختيار المنتج (سواغ، المادة الفعالة، المادة المنظفة) المعني بعملية توثيق التنظيف، واطهرنا أيضا أن عملية التنظيف هي بالفعل موثوقة.

الكلمات المفتاحية: عملية التنظيف، أسوأ سيناريو، مادة منظفة، ملوث، توثيق.

Table des matières

1 L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :	2
1.1 Définition De L'industrie Pharmaceutique :	3
1.1.1 Les ateliers de production :	3
1.1.2 Les ateliers de contrôle :	3
1.2 Les Médicaments :	3
1.2.1 Définition :	3
1.2.2 Les formes solides des médicaments :	3
1.2.3 Les différentes forme solide des médicaments :	4
1.3 Les Référentiels de L'industrie Pharmaceutique :	6
1.3.1 Référentiels réglementaires :	6
1.3.2 Référentiels normatifs :	7
1.3.3 Référentiels professionnels et autres données bibliographiques :	8
1.3.4 Le dossier d'AMM et le CTD :	8
1.4 La Qualité au sein de l'industrie pharmaceutique :	8
2 LA CONTAMINATION ET LES MOYENS DE LUTTE :	9
2.1 La Contamination :	10
2.2 Type De Contamination :	10
2.2.1 Contamination microbiologique (= biocontamination) :	10
2.2.2 Contamination particulière :	10
2.2.3 Contamination chimique :	10
2.2.4 Contamination croisée :	10
2.3 Source et vecteur de contamination :	11
2.3.1 Le personnel :	11
2.3.2 Matières premières :	11
2.3.3 Le matériel utilisé en production :	11
2.3.4 Méthodes :	11
2.3.5 L'environnement :	11
2.4 Les récepteurs de contamination :	12
2.5 La maîtrise de la contamination :	12
2.5.1 Maitrise préventive de la contamination : approche des 5M	12
2.5.2 Les zones à atmosphère contrôlé :	14
2.5.3 Gestion de risque qualité :	17
2.5.4 Quelques règles essentielles :	18
2.6 La maitrise curative de la contamination « LE NETTOYAGE » :	18
2.6.1 Définition :	18
2.6.2 Importance de nettoyage :	19
2.6.3 Mécanisme de nettoyage :	19
2.6.4 Les paramètre influençant le nettoyage :	20
2.6.5 Les types de nettoyage :	21
2.6.6 Les produits de nettoyage et les désinfections :	22
2.6.7 Les 10 principe de nettoyage à respecter :	23
3 LA VALIDATION DE NETTOYAGE :	25
3.1 Validation et Qualité :	26

3.1.1	Notion de la qualité :	26
3.1.2	Les systèmes d'assurance qualité :	26
3.1.3	Maitrise de la qualité :	26
3.1.4	Guide et texte réglementaire :	27
3.2	LES Différents types de la validation :	28
3.3	Objectif :	28
3.4	Responsabilité :	28
3.4.1	Validation et conformité à la qualité :	28
3.4.2	Service Compliance :	29
3.4.3	La Direction Assurance Qualité :	29
3.4.4	Département de production et d'emballage :	29
3.4.5	Le Laboratoire Contrôle Qualité :	29
3.4.6	Affaire réglementaire :	30
3.4.7	Gestionnaire d'unité de qualité :	30
3.5	Domaines d'application :	30
4	METHODES ET TECHNIQUES DE VALIDATION DE NETTOYAGE APPLIQUE SUR SITE :	31
4.1	La Politique de validation de nettoyage :	32
4.2	Choix de la politique :	33
4.3	Prérequis Á La Validation De Nettoyage :	33
4.3.1	Rédaction et validation de la procédure de nettoyage :	33
4.3.2	Les procédures de nettoyage :	33
4.3.3	Qualification des locaux et des agents de nettoyage :	33
4.3.4	Qualification des équipements à nettoyer :	34
4.3.5	Habilitation du personnel chargé du nettoyage :	35
4.3.6	La validation des méthodes analytique :	36
4.3.7	Validation des techniques de prélèvement :	36
4.4	Préparation des données requis :	37
4.4.1	Écriture du plan directeur de validation :	37
4.4.2	Méthode de nettoyage :	38
4.4.3	Détermination des équipements à valider (équipement critique) :	39
4.4.4	Cartographie d'échantillonnage des équipements :	39
4.4.5	Agents de nettoyage :	40
4.5	Description de produit et l'équipement :	40
4.5.1	Processus de fabrication :	40
4.5.2	Description des équipements utilisé en chaque étapes de process :	41
4.5.3	Descriptions des produits :	43
4.6	Sélection par une approche matricielle le produit Worst Case :	43
4.6.1	Sélection des critères d'acceptation :	45
4.6.2	Méthodes de calcul des critères d'acceptance :	47
4.7	Procédure de prélèvement :	50
4.7.1	Prélèvement des surface (L'ESSUYAGE OU SWAB) :	50
4.8	Durée de validité du nettoyage et revalidation :	51
4.8.1	Temps de latence entre la fin de la production et le nettoyage :	51
4.8.2	Temps de latence entre la fin du nettoyage et le début de la production :	51
4.9	Revalidation :	51

4.10 Validation de la reproductibilité du procédé de nettoyage :	51
4.11 Documentation de la validation de nettoyage :	52
4.11.1 Protocole de validation du nettoyage :	52
4.11.2 Rapport de validation :	53
4.11.3 Fiches des tests :	53
4.11.4 Programme de revalidation :	53
4.11.5 Déviation :	54
5 Résultats et discussion :	55
5.1 Résultats de produit worst case :	56
5.1.1 Les produits worst case :	56
5.2 Les critères d'acceptation :	63
5.2.1 Exemples de calcul de MACO par des trois méthodes :	65
5.3 Choix de détergent :	67
6 CONCLUSION :	68

Table des figures

2.1 Diagramme 6M représentant les sources de contamination.	12
2.2 Organisation des unités de production	15
2.3 Approche globale du QRM selon ICH Q9.	17
2.4 Schématisations de l'action du détergent sur une souillure	20
2.5 Cercle de Sinner	21
2.6 Classification des détergents	23
3.1 Concept de qualité totale	27
4.1 Approche systématique de la validation nettoyage	32
4.2 Étapes de qualification	35
4.3 Processus de fabrication de la forme sèche.	41
4.4 Principe de la validation nettoyage.	47

Liste des tableaux

2.1 Caractéristiques des zones (A à D selon les BPF)	16
4.1 Processus de fabrication	42
4.2 Description de de produit	43
4.3 Les Indices des différents niveaux de solubilité	44
4.4 Les Indices de nettoiyabilité	45
4.5 les Indices de la dose thérapeutique minimale journalière	45
4.6 La List d'abréviation	49
5.1 Pour les produits couramment fabriqués	56
5.2 Pour les produits à long terme.....	57
5.3 Pour les produits couramment fabriqués.....	57
5.4 Pour les produits à long terme	58
5.5 Pour les produits couramment fabriqués	58
5.6 Pour les produits à long terme.....	58
5.7 Pour les produits couramment fabriqués.....	59
5.8 Pour les produits à long terme.....	59
5.9 Pour les produits couramment fabriqués.....	60
5.10 Pour les produits à long terme.....	61
5.11 Pour les produits couramment fabriqués.....	62
5.12 Pour les produits à long terme.....	62
5.13 Produit Worst case	63
5.14 les critères d'acceptantes pour les produits de worst-case dans la situation courante	64
5.15 les critères d'acceptantes pour les produits de worst-case à long terme.....	65
5.16 Dicesf 500 mg ADE and LOQ	66
5.17 Data of Lexin 500 mg (728.0 kg)	66

Introduction

Le concept de la validation du nettoyage a été préalablement introduite dans le domaine de la pharmacie chimique dans un souci de sécurité, afin de diminuer les risques toxicologiques qui peuvent être provoqués par le passage d'un produit dans un autre.

Par la suite, elle s'est étendue à l'ensemble de l'industrie pharmaceutique. Les médicaments sont fabriqués dans divers lieux, avec divers moyens mais avec la même obligation de sécurité et de qualité : qui lui confère d'être conforme au dossier réglementaire, exempt de substance(s) étrangère(s), et Le nettoyage est l'un des moyens clefs pour atteindre ce but.

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

Tout procédé de nettoyage non maîtrisé est une source de contamination, qui est par conséquent une non-conformité, ce qui entraîne inévitablement des pertes et donc une augmentation de coût de production. Comme tout autre processus pharmaceutique, l'opération de nettoyage, qui concerne les locaux, les installations ou les équipements de production, doit faire l'objet d'une validation, dans le cadre d'une politique d'assurance de la qualité, et ce conformément aux exigences réglementaires nationales, européennes et mondiales de plus en plus strictes.

Notre étude a été réalisée au niveau de laboratoire Hikma dans la localité baba Ali, ou la problématique de validation de nettoyage sur une nouvelle ligne de fabrication a été soulevé par ce dernier. Au cours de notre stage nous avons mis au point une stratégie de nettoyage concernant cette nouvelle ligne de production des ATB de forme sèche de type céphalosporine.

Notre travail a été structuré comme suite : La première partie c'est un contexte de l'industrie pharmaceutique, puis une seconde partie qui décrit contamination dans l'industrie pharmaceutique et les moyens de la lutte associé, passent aux troisièmes parties qui définit la validation de nettoyage et arrivant à la quatrième partie qui parle des méthodes et technique de validation de nettoyage appliquées sur site.

Et nous finirons notre travail par un conclusion qui associée par des recommandations à suivre.

Chapitre 1 :
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Chapitre 1 : l'industrie pharmaceutique.

1.1 Définition De L'industrie Pharmaceutique :

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale.[1] Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes entités :[2]

1.1.1 Les ateliers de production :

Les ateliers sont séparés en autant de formes à fabriquer :

- Formes sèches (comprimés, gélules).
- Formes liquides (sirops).
- Formes pâteuses (pommades, suppositoires).

Des ateliers doivent être totalement séparés des autres : Des parties communes :

- La centrale de pesée.
- La laverie.
- Le conditionnement secondaire.
-

1.1.2 Les ateliers de contrôle :

Comportent aussi plusieurs unités :

- Le contrôle physicochimique : identité, pureté, dosage.
- Le contrôle galénique.
- Le contrôle microbiologique : unité séparée des autres.
- Les contrôles pharmacologiques et toxicologiques sont effectués essentiellement au niveau de la recherche et développement.

1.2 Les Médicaments :

1.2.1 Définition :

Par définition un médicament est considéré comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients. L'ensemble est contenu dans un récipient.[3]

1.2.2 Les formes solides des médicaments :

Les formes solides supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence d'eau. Pour la même raison, le problème des incompatibilités y est plus facilement résolu et les goûts désagréables plus aisément masqués.[4] Principales avantages : la conservation du principe actif est le meilleur possible dans les produits secs. Les formes solides constituent 55 % des médicaments

Chapitre 1 : l'industrie pharmaceutique.

1.2.3 Les différentes forme solide des médicaments :

a. Les comprimés :

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils ont obtenu en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale. Les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en :[4]

- Comprimés non enrobés.
- Comprimés enrobés.
- Comprimés spéciaux : effervescents, solubles, dispersibles, à utiliser dans la cavité buccale, gastro-résistants, à libération modifiée.

Les comprimés non enrobés :

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement.[4]

Les comprimés enrobés :

Les comprimés de cette catégorie ont leur surface recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, polymères, gommes, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, matières colorantes autorisées.[4]

Les comprimés effervescents :

Le délitement de ces comprimés est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique résultant de l'action d'un acide organique sur un carbonate. Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant absorption. Cette forme pharmaceutique présente le double avantage d'une administration agréable pour le malade et d'une bonne dispersion avant absorption.[4]

Les comprimés solubles :

Ce sont généralement des comprimés non enrobés destinés à être dissous dans de l'eau avant administration. Ils sont formulés avec le maximum d'excipients hydrosolubles.[4]

Les comprimés dispersibles : Ces comprimés sont destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration.[4]

Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale :

Ces comprimés généralement non enrobés doivent se désagréger ou se dissoudre dans la bouche :

- Les comprimés ou tablettes à sucer ont une action locale (antiseptique, anesthésique. . .)
- Les comprimés sublinguaux doivent être maintenus sous la langue où ils libèrent leur principe actif qui est absorbé par la muqueuse et ne subit pas ainsi l'action des sucs gastro-intestinaux.
- Les comprimés à croquer, les comprimés buccaux et les comprimés muco-adhésifs.[4]

Chapitre 1 : l'industrie pharmaceutique.

Les comprimés gastro-résistants :

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'action du suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal.[4]

Les comprimés à libération modifiée :

Les comprimés à libération modifiée sont enrobés ou non. Ils sont préparés avec des substances auxiliaires spéciales ou par des procédés particuliers ou par les deux moyens réunis. Le but est de modifier la vitesse ou le lieu de libération du ou des principes actifs.[4]

b. Les capsules :

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Les capsules sont le plus souvent destinées à l'administration par voie orale. Plusieurs catégories des capsules peuvent être distinguées :

- Les capsules à enveloppe dure ou gélules.
- Les capsules à enveloppe molle.
- Les capsules gastro résistantes.
- Les capsules à libération modifiée.
- Les cachets.[4]

Les capsules gastro-résistantes :

Les capsules gastro-résistantes sont obtenues, soit en enrobant les capsules dures ou molles d'une enveloppe gastro-résistante, soit en remplissant les capsules dures avec des granulés ou des particules déjà recouverts d'un revêtement gastro-résistant.[4]

Les capsules à libération modifiée :

Les capsules à libération modifiée sont des capsules dures ou molles dont le contenu et/ou l'enveloppe sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant à modifier la vitesse ou le lieu de libération du ou des principes actifs.[4]

c. Les poudres et granulés pour solutions ou suspensions orales :

Ces présentations résolvent le problème de l'instabilité des principes actifs en milieu aqueux et aussi celui de l'instabilité des suspensions au cours de la conservation.

Au moment de l'emploi, l'utilisateur ajoute une quantité déterminée d'eau et, par agitation, obtient une solution ou une suspension, généralement sucrée, qui se prend par cuillerées.[4]

d. Les poudres et granulés :

Les poudres et les granulés peuvent être délivrés en récipients multidoses ou sous forme de doses unitaires (paquets, sachets. . .). [4]

Chapitre 1 : l'industrie pharmaceutique.

Les poudres : Il peut s'agir de poudres simples ou de poudres composées, les principes actifs étant dilués ou non dans une poudre inerte telle que le lactose ou du sucre.

Pour l'administration par voie orale, les poudres sont aromatisées pour en rendre l'administration plus agréable (poudre chocolatée pour enfants).[4]

Les granulés : Les granulés sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudres d'une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations.[4]

1.3 Les Référentiels de L'industrie Pharmaceutique :

Les référentiels de l'industrie pharmaceutique regroupent un ensemble d'éléments formant un système de référence. Différents types de référentiels s'appliquent au secteur de la santé et plus particulièrement à l'industrie pharmaceutique. On distingue deux catégories de référentiels : ceux d'application obligatoire ; ils découlent de textes de loi (Les BPF, Les Pharmacopées...) et ceux d'application volontaire (normes ISO 9000...)

a. Référentiels réglementaires :

Ils regroupent :

Les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) :

Elles sont instaurées et appliquées depuis les années 70 (la première version a été élaborée en 1978 par la Commission Nationale de la Pharmacopée). La directive 91/356 CEE de juin 1991 établit les principes et les lignes directrices des BPF pour les médicaments à usage humain et fait référence au guide européen ; elle est applicable depuis le 01/10/1992. Les BPF sont destinées à servir de références lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors d'inspection des fabricants de médicaments. Elles précisent un ensemble de recommandations pour éviter tout oubli, toute contamination (croisée ou d'origine microbiologique). Elles sont juridiquement opposables.

Les current Good Manufacturing Practices (cGMPs) :

Les cGMPs sont des règlements qui décrivent les méthodes, les équipements, les installations et les contrôles nécessaires pour la production de produits à usage humain et vétérinaire (21 CFR 210 et 211), pour le matériel médico-chirurgical (21 CFR 820) et pour les produits alimentaires (21 CFR 100). La commercialisation de médicaments sur les marchés américains implique la conformité aux cGMPs.

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (mars 2000) (BPL) :

Les directives des BPL font partie de l'environnement des industries pharmaceutiques depuis les années 70. Les principaux textes en vigueur sont :

Les BPL permettent d'assurer la qualité des études toxicologiques et cliniques destinées à être soumises aux autorités d'enregistrement (dans le cadre des études précliniques).

Elles pallient les faiblesses des BPF concernant le laboratoire de contrôle.

Les thèmes abordés dans les BPL sont les suivants : locaux, matériel, méthodes d'analyse, réactifs, échantillonnage, exploitation des résultats, sous-traitance et informatique

Chapitre 1 : l'industrie pharmaceutique.

Le code de la santé Publique :

Le CSP est composé de neuf livres :

- Livre-1 Protection générale de la santé publique.
- Livre-2 Action sanitaire et médico-sociale en faveur de la famille, de l'enfance et de la jeunesse.
- Livre-2bis Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
- Livre-3 Lutte contre les fléaux sociaux.
- Livre-4 Professions médicales et auxiliaires médicaux.
- Livre-S Pharmacie (Lois).
- Livre-Sbis Pharmacie (décrets C.E.).
- Livre-Sbis Dispositions relatives aux dispositifs médicaux (lois).
- Livre-6 Don et utilisation des éléments et produits du corps humain.
- Livre-7 Etablissements de santé, thermo climatisme, laboratoires.
- Livre-8 Institutions.
- Livre-9 Personnel.

Les Pharmacopées :

Une pharmacopée est définie comme une norme pharmaceutique destinée à assurer l'uniformité de la qualité.

Selon l'article R-S001 du CSP, une Pharmacopée est un _ recueil contenant la nomenclature des drogues, des médicaments simples et composés, des articles officinaux. Elle indique les caractères des médicaments, les moyens qui permettent de les identifier, les méthodes d'essais et d'analyses à utiliser pour assurer leur contrôle, les procédés de préparation, de stérilisation, de conservation des dits médicaments ainsi que les règles de leur conditionnement, leurs principales incompatibilités et un ensemble de données qui peuvent être utiles au pharmacien pour leur préparation et leur délivrance.

Ils existent plusieurs Pharmacopées :

- **La Pharmacopée Française**, Xème édition, peu utilisée par rapport à la- Pharmacopée Européenne compte tenu des échanges au sein de la communauté européenne.
- **La Pharmacopée Européenne** publiée par le Service Européen de la Qualité du Médicament du Conseil de l'Europe de Strasbourg.
- **La Pharmacopée américaine (USP)** créée en 1900 et dénommée _United States Pharmacopée Convention.

b. Référentiels normatifs :

Les référentiels normatifs ou normes générales sont des textes de référence issus de différents organismes officiels de normalisation à différents niveaux :

- **National** : Association Française de Normalisation (AFNOR).
- **Plurinational** : Comité Européen de Normalisation (CEN).
- **Mondial**: International Organization of Standardization (ISO).

Chapitre 1 : l'industrie pharmaceutique.

c. Référentiels professionnels et autres données bibliographiques :

Ce sont des textes et des recommandations professionnels, organismes techniques, ou des publications diverses comme par exemple les recommandations de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) ou les guides de l'Association Française pour l'Assurance de la Qualité (AFAQ) et les prix Qualité. Il y a aussi les APIC : Active Pharmaceutical Ingredient Commette.

d. Le dossier d'AMM et le CTD :

Le dossier d'AMM :

Le médicament prend naissance autour du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le principe de l'AMM vise à garantir les malades contre l'utilisation de médicaments qui ne répondraient pas à des critères suffisants d'efficacité thérapeutique, de sécurité d'emploi et de qualité de fabrication.

Les dossiers d'AMM constituent le premier référentiel sur lequel travaille l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de la Santé (AFSSAPS). Le dossier d'AMM français est divisé en 4 parties :

- Partie 1 : données administratives et résumé du dossier.
- Partie 2 "Qualité" : documentation chimique, pharmaceutique et biologique.
- Partie 3 "Sécurité" : essais toxicologiques et pharmacologiques.
- Partie 4 "Efficacité" : documentation clinique.

La partie 2 du dossier d'AMM présente les méthodes de contrôle :

- La partie 2 C concerne l'analyse des matières premières.
- La partie 2 E concerne l'analyse des produits finis.
- La partie 2 F concerne les analyses de stabilité.

Les méthodes d'analyses décrites sont appliquées en routine par les laboratoires de contrôle.

Le Document Technique Commun (CTD) :

Une nouvelle ligne directrice approuvée par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) fixe le contenu du nouveau dossier d'enregistrement des médicaments qui est commun à l'Union Européenne, aux Etats-Unis et au Japon (annexe CPMP//CH/2887/99).

1.4 La Qualité au sein de l'industrie pharmaceutique :

La mise en œuvre d'une politique de la qualité, a pour objet de garantir dans l'intérêt de la santé publique que les médicaments délivrés, répondent aux spécifications de l'AMM (l'Autorisation de Mise sur le Marché), afin d'offrir et de conserver la qualité, la sécurité et l'efficacité requises pour l'usage prévu. Pour atteindre ces objectifs, il existe une organisation clairement définie et établie qui englobe les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), et le contrôle qualité.[5]

Chapitre 2 :
LA CONTAMINATION ET LES
MOYENS DE LUTTE

Chapitre 2 : La contamination et les moyens du lutte

2.1 La Contamination :

La contamination est un souci majeur en industrie pharmaceutique. En effet, dans le but de respecter le principe clé de qualité du médicament, celui-ci doit respecter des normes strictes en termes de présence de produits toxiques, de microorganismes, et de substances étrangères. Elle est définie selon les BPF comme _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.[6]

2.2 Type De Contamination :

Il existe 4 types de contaminations auxquelles les industriels sont focalisés.[7] :

2.2.1 Contamination microbiologique (= biocontamination) :

Proviens des microorganismes tels que les virus, les bactéries, les levures, les moisissures. Certains sont pathogènes et peuvent entraîner de graves effets chez l'Homme. Pour comptabiliser ces taux de microorganismes, les laboratoires de Contrôle Qualité effectuent des contrôles microbiologiques sur les matières premières reçues, ainsi que sur les produits à chaque stade de fabrication.

2.2.2 Contamination particulière :

La notion de particule englobe tous les éléments étrangers au médicament, c'est-à-dire les poussières, les fibres de tissus, les phanères des opérateurs (cheveux, ongles, peau), les insectes.

2.2.3 Contamination chimique :

Contamination liée aux composants du médicament ou aux agents de nettoyage, soit par transformation non contrôlée d'un des produits, soit par contamination croisée entre deux médicaments ou avec un agent détergent.

2.2.4 Contamination croisée :

Apport involontaire d'un produit ou de l'un de ses constituants dans un autre produit, de façon directe ou indirecte, par l'intermédiaire d'un équipement mal nettoyé par exemple. Ce type de contamination est le plus redouté par les industriels et est donc pris en compte lors de la validation du nettoyage. Il s'agit alors de s'assurer que le médicament précédemment fabriqué ainsi que les agents de nettoyage ont été bien éliminés de la surface de l'équipement ayant servi à la fabrication, et qu'ils ne pourront ainsi pas contaminer le prochain médicament qui sera fabriqué dans ce même équipement.

Le chapitre 5 des BPF précise : « La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée » [8]

Chapitre 2 : La contamination et les moyens du lutte

2.3 Source et Vecteur de Contamination :

Il est possible de trouver les différentes sources de contamination possiblement rencontrées en industrie pharmaceutique en utilisant le diagramme d'Ishikawa, plus communément appelé méthode des 5M. Cette méthode permet de rechercher et de présenter de manière simple les différentes causes possibles d'un problème. Elle est très utilisée en production pour la recherche de causes de déviations survenues pendant la fabrication d'un médicament. Elle permet de trouver la ou les cause(s) racine(s) afin de mettre en place les solutions adaptées pour éviter la récurrence de ces déviations.[9][10]

2.3.1 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.[9][10]

2.3.2 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 plastique ou papier).[9][10]

2.3.3 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.[9][10]

a. Les fluides utilisé 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.[9][10]

2.3.4 Méthodes :

Les méthodes de fabrication doivent être adaptées aux produits fabriqués et décrites dans des documents. Une procédure mal écrite peut être source de confusions, et amener à de mauvaises pratiques des opérateurs qui peuvent alors fabriquer le médicament ou nettoyer les équipements de manière inappropriée, et donc engendrer des contaminations croisées. De même, une méthode de fabrication ou de nettoyage trop complexe ou non adaptée peut être source d'erreurs fréquentes et peut avoir un impact sur la qualité finale du produit.[9][10]

2.3.5 L'environnement :

Par l'irrespect des BPF, non sécurité, absence d'équipements pour l'empêchement de l'entrée de nuisible (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.[9][10]

Chapitre 2 : La contamination et les moyens du lutte

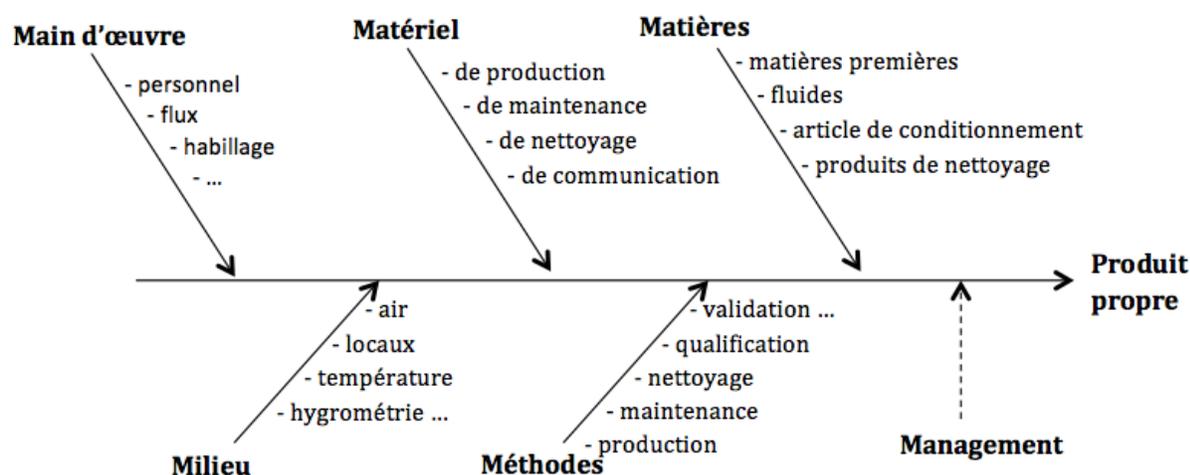


Figure 2.1 _ Diagramme 6M représentant les sources de contamination.

[11]

2.4 Les Récepteurs De Contamination :

Selon les BPF les récepteurs sont décrits comme « essentiellement constitués par les composants et les différentes présentations pharmaceutiques en cours de préparation, en vue d'en faire un médicament administrable ». Il s'agit donc :

- Des matières premières.
- Des articles de conditionnement primaire.
- Des produits intermédiaires semi-finis.
- Des produits _ni ou produit vrac.[12]

2.5 La Maitrise de la contamination :

2.5.1 Maitrise préventive de la contamination : approche des 5M.

Pour éviter les contaminations et fabriquer un médicament de qualité, le fabricant se doit de respecter les principes clés dictés dans le guide des BPF. Ces principes sont également basés sur la méthode des 5M que nous avons vue précédemment, à savoir :

a. Matériel :

Selon le chapitre 3 des BPF partie I, _ le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec ; de plus les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée. _ Il faut donc choisir des matériaux inertes dans la mesure du possible, adaptés aux composants utilisés et aux usages qui en sont faits.

Les équipements doivent être identifiés par un étiquetage afin d'éviter toute confusion.

Le matériel de nettoyage se doit également d'être de qualité, doit être adapté à l'équipement à nettoyer, et doit être entretenu ou remplacé régulièrement de façon à obtenir une performance

Chapitre 2 : La contamination et les moyens du lutte

toujours égale. Dans certains cas, un matériel dédié est associé à chaque produit fabriqué, dans le but de réduire le risque de contamination croisée.[13]

b. Main d'œuvre :

Comme expliqué dans le chapitre 2 Personnel des BPF : « La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualité et en nombre suffisant pour mener à Validation du nettoyage Recommandations de la nouvelle annexe 15 des BPF. Bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée ».

Le personnel est tenu de respecter les règles d'hygiène et de sécurité imposées, et doit avoir une tenue adaptée à l'activité effectuée.

De plus, tous les membres de l'entreprise doivent connaître (ou savoir retrouver) les procédures à leur poste et les respecter.

Au sein de l'entreprise, toutes les mesures doivent être prises afin de limiter le plus possible les erreurs d'origine humaine ; ainsi, des procédures clairement écrites, du matériel et des locaux adaptés, des emplois du temps accordant suffisamment de temps à chaque tâche, permettent de limiter les erreurs humaines, et donc les risques de contamination croisée, par exemple par un nettoyage qui pourrait être mal fait par manque de temps.[13]

c. Méthodes :

Pour fabriquer un médicament d'une qualité constante, aucune étape ne doit être laissée au hasard. Qu'il s'agisse de la formation du personnel, des méthodes de fabrication, de la qualité des matières premières, ou encore des méthodes de nettoyage, tout doit être maîtrisé et noté afin de s'assurer d'une qualité reproductible dans le temps.

Pour cela, la documentation est capitale. Les BPF précisent que « l'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent directement ou indirectement sur tous les aspects de la qualité des médicaments »

Les procédures sont des documents qui explicitent des activités et des méthodes de travail. Par exemple, pour le nettoyage des équipements de production, une procédure expliquera étape par étape comment nettoyer pour obtenir un matériel propre.

De plus, toutes les activités effectuées pour produire un médicament doivent être tracées au moment de la fabrication. Lors d'une inspection, les inspecteurs considèrent que « ce qui n'est pas écrit n'existe pas ». Les informations nécessaires à la traçabilité des données réglementaires obtenues durant la fabrication du médicament doivent être notées dans son dossier de lot, dossier qui est systématiquement vérifié avant la mise sur le marché du lot concerné. Il y sera par exemple reporté les matières ajoutées ainsi que leurs poids, le rendement de chaque étape clé de la fabrication, les résultats des tests obligatoires (nombre de microorganismes, teneur en principe actif. . .).

Lorsqu'un processus est décrit dans une procédure et qu'il n'est pas respecté, cela est considéré comme une déviation. Selon l'impact potentiel de chaque déviation (par exemple non-respect des BPF, ou danger pour le patient), un traitement spécifique sera opéré afin d'en trouver la cause et de faire en sorte que le problème Validation du nettoyage _ Recommandations de la nouvelle

Chapitre 2 : La contamination et les moyens du lutte

annexe 15 des BPF ne survienne plus. Par exemple, si le nettoyage d'un équipement ne s'est pas déroulé comme prévu à cause d'une buse de lavage bouchée, une action de vérification plus régulière de l'état des buses sera mise en place, afin que ce problème ne réapparaisse plus.[13]

d. Milieu :

Les locaux et leur environnement doivent être adaptés au type d'activité qui s'y produit. Chaque flux (humain ou matériel) doit être défini par la technique de la marche en avant. Cela permet de réduire le risque de contamination croisée. Les BPF précisent que « les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise ».

De plus, chaque zone de production doit être dotée d'un contrôle d'accès limité aux membres autorisés et formés.

Les locaux doivent être conçus de manière à être facilement nettoyés, comme l'indiquent les BPF : « Les locaux et le matériel doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées ».

Il faut alors éviter les recoins inaccessibles, les angles droits, les matières rugueuses, ainsi que tout élément qui pourrait entraver un nettoyage correct. Le nettoyage de la salle de production doit être tracé par écrit et vérifié par un tiers avant de pouvoir y effectuer une activité suivante.[13]

e. Matières :

Les matières premières utilisées doivent être des matières autorisées par les Autorités, et contrôlées selon des méthodes prédéfinies et validées (par exemple, méthodes données par la Pharmacopée).

Les fournisseurs de matières premières doivent être audités régulièrement, afin de s'assurer des pratiques de fabrication et d'approvisionnement correctes.

Chaque matière doit être étiquetée, avec au minimum un code article, un numéro de lot, une date de péremption. Cette identification permet d'éviter le risque de contamination croisée du médicament par une matière première confondue avec une autre lors des pesées, ou lors de l'ajout pendant la fabrication.

L'industriel est également tenu de contrôler les produits qu'il reçoit afin de s'assurer de leur identité : « Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières, tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais doivent, au minimum, procéder à un test d'identification de chaque lot, conformément à l'Annexe 8 » [13]

2.5.2 Les zones à atmosphère contrôlé :

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

La zone propre devra être fermée pendant toutes les opérations de production, conditionnement, etc. Il faudra en outre mettre en place, par exemple, un sas personnel permettant à l'opérateur de revêtir une tenue spécifique de manière à limiter la contamination microbienne et particulière.

Chapitre 2 : La contamination et les moyens du lutte

D'une manière générale, l'organisation et l'implantation des locaux doit permettre le respect et la gestion des flux matières et personnel.[14][15]

a. Organiser les flux de matière et personnels :

Le flux des matières doit suivre le principe de la marche en avant. Il concerne les articles de conditionnement et les matières premières. Il consiste à séparer les flux entrant et sortant du lieu de stockage vers les ateliers de production. Le flux personnel, qui va des vestiaires au poste de travail, ne doit pas comporter de portion commune avec le flux des matières.[12]

Les flux devront être organisés selon le schéma suivant :

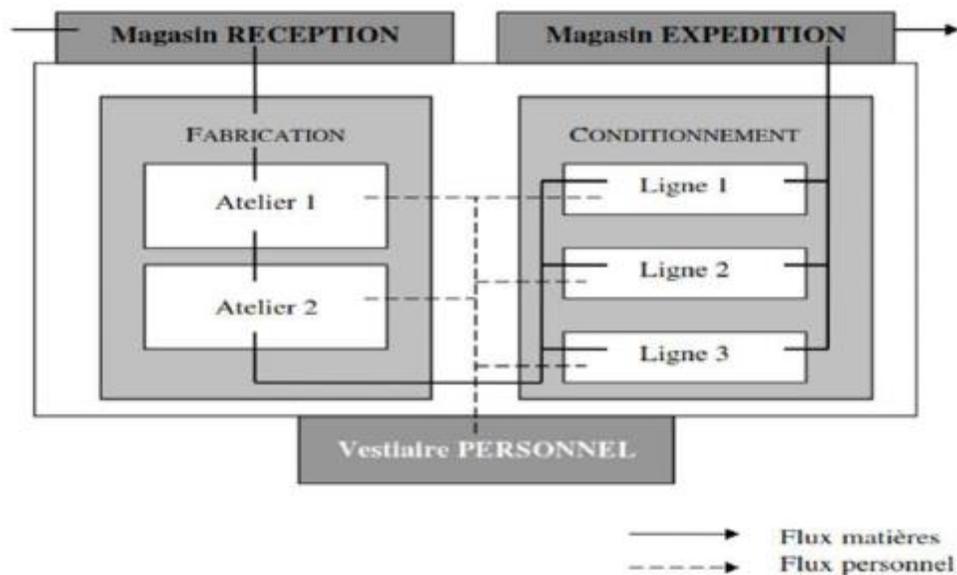


Figure 2.2 _ Organisation des unités de production. [12]

b. Le traitement de l'air :

L'une des principales techniques pour protéger une activité est la mise en place d'une zone à atmosphère contrôlée, décrite dans les BPF comme une « Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminants ». Ce type d'installation est obligatoire notamment dans le cas de la fabrication des médicaments stériles.[16] Il s'agit d'un environnement d'un niveau de propreté connue et maîtrisé en termes de types et nombres de contaminants. Elle est constituée :

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

Chapitre 2 : La contamination et les moyens de lutte

Pour les salles propres, les recommandations des BPF mentionnent l'existence de 4 classes d'empoussièrement, de A à D. Il est précisé que les classes d'empoussièrement doivent être atteintes suivant 2 états d'occupation : au repos et en activité, pour 2 tailles de particules (0,5 et 5,0 μm). Le standard ISO 14644-1, (Classification de la propreté de l'air), est aussi utilisé pour la classification des salles propres. Il définit 9 classes d'empoussièrement. Les tableaux suivants détaillent et relient les caractéristiques de chaque zone (A à D selon les BPF) [17][18] :

Table 2.1 _ Caractéristiques des zones (A à D selon les BPF)[19]

Classe BPF		A	B	C	D
Concentration Particulaires au repos	Nombre maximal de particules (D <0.5 μm) par m ³	3500	3500	350000	3500000
	Nombre maximal de particules (D = 5 μm) par m ³	0	0	2 000	2 000
Concentration Particulaires en activité	Nombre maximal de particules (D <0.5 μm) par m ³	3500	350000	3500000	Non défini
	Nombre maximal de particules (D = 5 μm) par m ³	0	2000	2000	Non défini
Contamination microbiologique (Limites recommandées) en activité	Air: ufc/m ³	<1	10	100	200
	Boîtes de Pétri D 90 mm:ufc /4heures	<1	5	50	100
	Gélose de contact D 55mm :ufc/plaque	<1	5	25	50
	Empreintes de gant (5doigts) : ufc/gant	<1	5		

2.5.3 Gestion de risque qualité :

Le but de la gestion du risque qualité, communément appelée QRM (= Quality Risk Management), est de caractériser et maîtriser en amont les risques liés aux produits, aux procédés, et aux équipements. Il contribue à l'amélioration continue de la qualité, tout au long du cycle de vie du produit. La mise en place d'un tel système est une obligation des BPF, qui rappellent dans le Chapitre 5 que « un processus de gestion du risque qualité, comprenant une évaluation de l'activité et de la toxicologie, doit être utilisé afin d'évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des produits fabriqués. ».[8]

Lors d'un exercice de validation de nettoyage, le procédé de nettoyage doit être appliqué comme prévu en routine. Il est donc nécessaire de le décrire en détail et d'identifier les paramètres critiques au travers d'une analyse de risques. Cette caractérisation des paramètres critiques permet de les contrôler et d'évaluer les potentiels impacts en cas de non-respect du procédé ou de changement de ceux-ci. Les solutions préventives sont ainsi à adapter en fonction du risque identifié de chaque activité.

Le QRM permet également de connaître les risques liés au procédé de fabrication et aux substances utilisées, et grâce à cela de décider de dédier des équipements à un produit en particulier, ou au contraire d'approuver la fabrication de plusieurs produits dans un même équipement.

« Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques. » .[8]

Dans le cas de la validation de nettoyage, on prend en compte l'analyse de risques pour pondérer l'effort de validation en fonction du risque pour le patient que présente un équipement ou un produit.

Le schéma ci-dessous montre une approche globale de la vision _ QRM _ et de sa finalité :

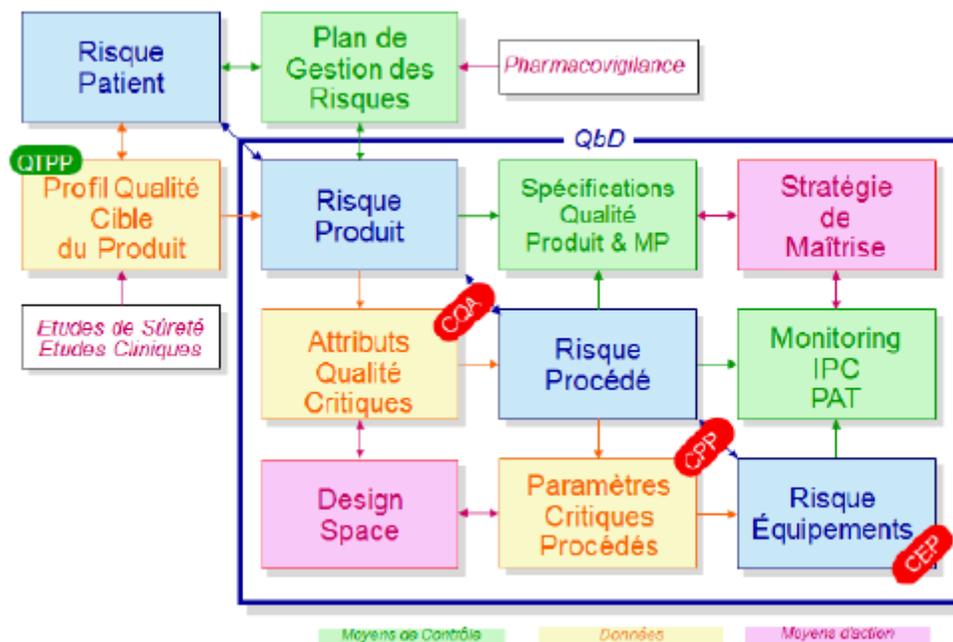


Figure 2.3 _ Approche globale du QRM selon ICH Q9.[13]

Chapitre 2 : La contamination et les moyens du lutte

Les analyses de risques pour les opérations pharmaceutiques sont organisées selon trois niveaux :

- **Risque Produit** : permet d'identifier les caractéristiques qualités critiques du produit qui ont un impact sur le patient (Attributs Qualité Critiques / Critical Quality Attribute / CQA).
- **Risque Procédé** : permet de savoir précisément en quoi chaque étape contribue à la maîtrise du risque produit et ainsi de déterminer les paramètres critiques des procédés / Critical Process Parameters / CPP.
- **Risque Equipement** : permet de gérer les risques présentés par les différents équipements tout au long des procédés (Critical Equipment Parameter / CEP).

Ces trois risques sont à connaître et à maîtriser car ils ont un impact sur le risque patient, qui représente la finalité de l'exercice QRM.

2.5.4 Quelques règles essentielles :

- L'équipement de protection individuel (EPI) est obligatoire : le personnel doit porter blouse, masque (anti-poussières, anti-vapeurs toxiques), lunettes, gants, charlottes, sur chaussures, stop bruits, casque, voire scaphandre intégral. Il ne doit pas y avoir de contact entre le produit et la peau.
- Il est interdit de manger, de fumer, de boire dans les ateliers de production, stockage et contrôle.
- Le matériel ne doit pas être monté, démonté ou nettoyé sous tension ; les outils ne doivent pas être laissés en désordre ; vérifier les _ls électriques avant mettre en marche un appareil.
- Les produits dangereux : les produits toxiques et les solvants doivent être rangés dans des armoires dédiées fermées à clé et ventilées.
- Les matières premières doivent être rangées sitôt utilisation.
- Les déchets doivent être triés et classés selon 2 catégories : DIB, déchet industriel banal et DIS, déchet industriel spécifique ou DID, déchet industriel dangereux, ces déchets ne présentant pas le même danger.
- Les affichages de sécurité mis à jour doivent être clairs et incitatifs.[21]

2.6 La Maitrise curative de la contamination « LE NETTOYAGE »

Le nettoyage est l'élément principal du traitement curatif afin de limiter les risques de contamination, il constitue une étape clef et obligatoire de tout procédé de fabrication. Les locaux et les matériels, en contact direct avec les produits en cours de fabrication, doivent être nettoyés et désinfectés selon des procédures écrites détaillées afin de limiter le risque de la contamination croisée. Le matériel doit être nettoyé, étiqueté « nettoyé » ou « non nettoyé », et rangé dans un endroit approprié.

2.6.1 Définition :

Le nettoyage est une opération qui consiste à séparer et éliminer des éléments de souillures sur une surface donnée. L'objectif du nettoyage est d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants afin de maîtriser du mieux possible le risque de contamination croisée.

Quelques points sont importants à souligner en termes de nettoyage :

- Plus la souillure est petite plus l'adhésion à la surface sera forte.
- Plus l'étape de nettoyage intervient dans un délai important après la production plus la souillure est difficile à éliminer.

Chapitre 2 : La contamination et les moyens de lutte

- La rugosité du matériel a un impact important sur la difficulté à réaliser le nettoyage.[22][11]

2.6.2 Importance de nettoyage :

Le nettoyage est un élément essentiel dans la fabrication des médicaments, car il permet d'éviter les contaminations croisées entre produits ou les contaminations par des particules étrangères. Les BPF indiquent que « Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement » ;« Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées. » [8]

Le nettoyage doit se faire dans des conditions prédéfinies et adaptées afin de ne pas altérer les équipements de production et d'être d'une efficacité constante.

Lorsqu'il est manuel, le nettoyage représente environ 50% du temps de travail d'un opérateur en fabrication. Ce temps comprend le démontage, le nettoyage, et le remontage des machines. Il est donc intéressant de travailler régulièrement à l'optimisation de ces opérations pour gagner en efficacité ainsi qu'en temps de main d'œuvre, et donc en coût de production.

Les outils de nettoyage doivent être adaptés au type et à la configuration du matériel à nettoyer, et ces outils doivent être eux-mêmes faciles à nettoyer, et remplacés dès que nécessaire, comme demandé par les BPF : « Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination. » [8]

Les techniques de nettoyage sont étudiées sur le terrain afin de trouver avec les opérateurs la méthode la plus efficace, la plus rapide et la plus reproductible possible. Ces méthodes doivent ensuite être approuvées par une étude de validation du nettoyage.

2.6.3 Mécanisme de nettoyage :

Le nettoyage est un processus durant lequel les salissures ou souillures sont séparées d'une surface solide à l'aide d'une solution de nettoyage ou d'un détergent, ce qui permet leurs mises en dispersion ou en solution. On constate qu'au cours d'un nettoyage, trois interactions surviennent entre :

- Surface ↔ Souillure.
- Souillure ↔ Détergent.
- Détergent ↔ Surface.

Dans tout type de nettoyage, il existe trois phases :

- Une phase solide présentée par la surface à nettoyer.
- Une phase liquide ou solide correspond à la souillure.
- Une phase liquide correspond à la solution de nettoyage.

Les trois phénomènes essentiels du nettoyage sont le mouillage, le déplacement de la souillure et son anti-re déposition.[11][22]

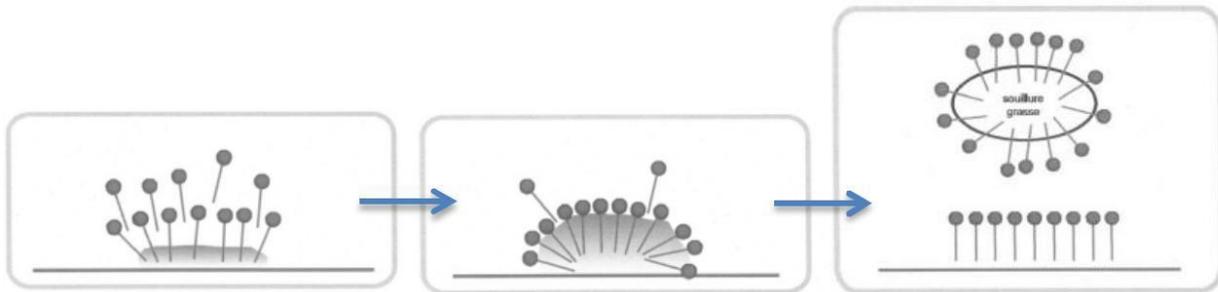


Figure 2.4 _ Schématisation de l'action du détergent sur une souillure [11]

a. Le mouillage :

Le détergent entre en contact avec la souillure et établit avec elle une force d'adhésion plus grande que celle existant entre le support et la souillure. Ce n'est qu'en abaissant les tensions interfaciales que l'étalement puis la pénétration deviennent possibles.[23]

b. Le déplacement de la souillure :

L'attraction de la surface pour la souillure diminue par adsorption du détergent qui le repousse, la souillure peut alors se détacher.[24] On arrive au résultat suivant :

Surface/souillure + détergent \longrightarrow surface/détergent + souillure/détergent

c. Le maintien de la souillure à l'écart de la surface à nettoyer :

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

- **La saponification** : transformation des triglycérides et des acides gras hydrophobes en savons alcalins qui se solubilisent aisément dans l'eau et s'éliminent facilement au rinçage.
- **L'émulsion de la souillure liquide détachée** : elle est ainsi mise en suspension à l'état de particules. Plus les particules sont petites, plus l'émulsion sera stable.
- **Les souillures solides** : sont dispersées selon des processus de même type mais on parle plutôt de peptisation ou de défloculation.
- **Le relargage de la souillure** : parfois, les souillures ont tendance à flocculer pour finalement précipiter ou relarguer. Les souillures précipitées sont peu gênantes, il n'en est pas de même des corps gras qui remontent en surface et peuvent se redéposer sur les surfaces nettoyées. La meilleure solution consiste alors à passer par une décantation, l'aspiration de la solution servant au nettoyage se faisant à mi-hauteur de la solution.[25]

2.6.4 Les paramètre influençant le nettoyage :

L'efficacité du nettoyage résulte de la mise en œuvre combinée de quatre facteurs qui sont : [26]

- **L'action chimique** : L'action chimique est produite par l'utilisation d'un détergent lorsque cela est nécessaire. Comme vu précédemment, le détergent aide à éliminer les souillures organiques ou minérales. Cette action dépend du produit choisi, de son dosage, et de la qualité de l'eau utilisée. L'utilisation d'un détergent peut s'avérer inutile si l'on prouve que la souillure s'élimine parfaitement avec de l'eau seule

Chapitre 2 : La contamination et les moyens du lutte

- **L'action mécanique** : L'action mécanique peut être matérialisée par les frottements, l'abrasivité des matériaux de nettoyage (lingettes, microfibres, brosses), la distance et la puissance du jet d'aspersion, ainsi que son angle d'impact. Elle permet de renouveler l'impact de la solution de nettoyage avec la surface à nettoyer, et faciliter ainsi la captation de la souillure par la solution détergente.
- **L'action de la température** : La température permet d'accélérer 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 du temps** : La durée de l'action chimique, qui correspond au temps de contact entre le produit détergent et/ou l'eau avec les surfaces à nettoyer, ainsi que la durée de l'action mécanique, sont majeures pour un nettoyage correct et reproductible.

L'action combinée de ces quatre facteurs est appelée le « cercle de Sinner », représenté sur la figure ci-dessous :

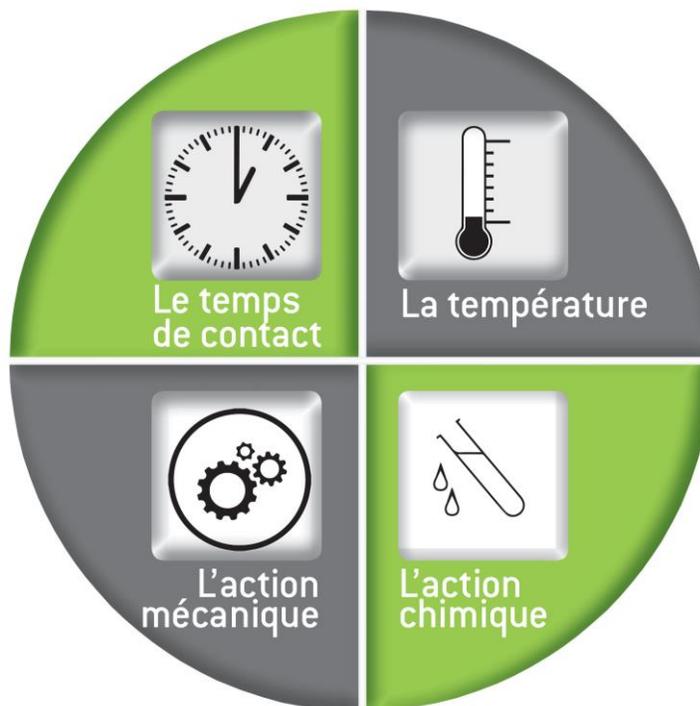


Figure 2.5 _ Cercle de Sinner.[27]

2.6.5 Les types de nettoyage :

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

a. Nettoyage manuel :

Le nettoyage manuel consiste en une élimination des résidus par une action mécanique couplée ou non à l'action chimique des produits, Il nécessite l'implication du personnel, les opérateurs doivent être formés et habilités à réaliser le nettoyage.

Chapitre 2 : La contamination et les moyens du lutte

L'avantage de ce type de nettoyage est le ciblage des zones critiques du matériel difficilement atteignables avec d'autres types de nettoyage, le principal inconvénient est le manque de reproductibilité de la méthode. Pour cela, le mode opératoire doit être le plus détaillé possible, De plus, il faut s'assurer que les opérateurs appliquent bien la procédure de nettoyage où sont décrits la concentration de la solution de lavage, la température de l'eau de lavage, solution de lavage et le temps de nettoyage.[28][11]

b. Nettoyage semi-automatique :

Ce nettoyage permet de limiter l'intervention de l'opérateur (réduction du risque d'accident lors de la manipulation du détergent). Il s'agit d'une succession d'opérations manuelles et automatiques (préparation de solutions détergentes, démontage partiel pour la mise en place de système de lavage, pré rinçage manuel...).[11]

c. Nettoyage automatique :

Ce type de nettoyage consiste à nettoyer un équipement, sans démontage préalable, par aspersion ou circulation de fluide. L'opérateur n'intervient pas dans ce type de nettoyage mais il surveille le bon déroulement du nettoyage et vérifie les données brutes enregistrées. Le terme de Clean In Place (CIP) est couramment employé pour désigner ce type de nettoyage.

Les méthodes de nettoyage automatisées se basent sur l'utilisation des techniques d'aspersion (Pression par les fluides circulants) et d'ultrasons (alternance de surpression et de dépression) bien qu'elles soient innovantes, ces méthodes requièrent des installations lourdes et sont coûteuses dans l'utilisation au quotidien et également en termes de maintenance.[29]

2.6.6 Les produits de nettoyage et les désinfections :

a. La détergence :

C'est un processus selon lequel les salissures (souillures) sont détachées de leur substrat et mises en solution ou en dispersion. Au sens ordinaire, la détergence a pour effet le nettoyage des surfaces. Elle est la résultante de la mise en œuvre de plusieurs phénomènes physicochimiques (NF EN ISO 862).

b. Composition de détergent :

Il existe de nombreuses formules détergent 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.) [30]

c. Classification des détergents :

Il existe trois catégories des détergents :

- **LE DETERGENT ACIDE** : Il permet d'éliminer des souillures plus ou moins minérales, les acides autorisés sont l'acide chlorhydrique (utilisation uniquement à froid, très peu utilisé car sa manipulation est très dangereuse, de plus il y a un risque de corrosion par piqûres sur acier inoxydable), l'acide nitrique (surtout utilisé sur des installations en inox, néanmoins il détruit les tensio-actifs à forte concentration), l'acide sulfurique (très peu

Chapitre 2 : La contamination et les moyens de lutte

utilisé sauf en brasserie) et l'acide phosphorique (très utilisé car pouvant contenir de nombreux tensio-actifs)[24]

- **LE DETERGENT ALCALIN** : C'est de loin le plus utilisé. Il convient à la plupart des souillures ainsi que des supports. Ces produits permettent aussi de combiner nettoyage et désinfection (par exemple : les alcalins chlorés). De par leur composition, ils agissent sur les souillures par une augmentation de la solubilité (solubilisation des souillures acides par la formation de sels, meilleure solubilité des protéines à pH alcalins), une bonne hydratation (modification des caractéristiques physiques du dépôt) les rendant aptes à l'élimination, une hydrolyse des souillures organiques (protéines, etc...), une émulsification des matières grasses, une dispersion des souillures solides, une prévention de l'entartrage, un abaissement des tensions interfaciales par les tensio-actifs, facilitant la mouillabilité de la solution détergente, la pénétration et le décollement de la souillure.[24]
- **LE DETERGENT NEUTRE** : Il est essentiellement composé de tensio-actifs et de séquestrant. On le destine à des applications particulières : l'utilisation manuelle, l'émulsion de souillures grasses, le matériel à nettoyer présentant des risques de corrosion par des produits fortement acides ou alcalins. Etant donné le faible pouvoir oxydant ou d'hydrolyse, leur efficacité sera renforcée par une action mécanique.[24]



Figure 2.6 _ Classification des détergents.[16]

b. Désinfectant :

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

- **Désinfection** : opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes 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.[31]

2.6.7 Les 10 principes de nettoyage à respecter :

Il existe 10 principes à respecter pour garantir la bonne efficacité du procédé de nettoyage :

1. Le processus de nettoyage doit être compatible avec les activités de production et avec la classe d'air du local de production (matériels qualifiés et moyens adaptés).
2. Les surfaces à nettoyer ne doivent pas être altérées par le processus de nettoyage (limiter l'abrasivité du procédé de nettoyage, compatibilité des détergents avec les matériaux à nettoyer).
3. Le nettoyage ne doit pas diluer ou étaler la souillure sur les surfaces.
4. Le nettoyage ne doit pas apporter de contamination supplémentaire.
5. Le nettoyage ne doit pas être un vecteur de contamination par transfert de contaminants d'une zone vers une autre

Chapitre 2 : La contamination et les moyens de lutte

6. Le procédé de nettoyage doit commencer dans la zone la plus critique (qui est la plus sensible à la contamination) pour se terminer dans la zone la moins critique.
7. Le procédé de nettoyage doit se dérouler de la zone la plus sale vers la zone la moins sale (cependant, si ce principe est en contradiction avec le principe 6, le principe 6 est prioritaire).
8. Il faut réaliser le nettoyage d'une zone dans le sens des flux d'air.
9. Le personnel doit être formé et habilité à réaliser les opérations de nettoyage et les équipements doivent être qualifiés. L'opérateur en charge du nettoyage est tenu de respecter le plus justement possible le mode opératoire.
10. Il faut toujours respecter les règles de sécurité lors des opérations de nettoyage pour limiter les risques pour l'opérateur, les risques pour le médicament et les risques pour l'environnement.[28]

Chapitre 3 :

LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La validation de nettoyage est la procédure par laquelle on obtient des preuves documentées qu'une procédure de nettoyage approuvée, réduite, constamment, la teneur en résidus dans l'équipement et les installations au-dessus d'un niveau acceptable établi à l'avance.

La validation des procédés de nettoyage a pour objectif de vérifier si ces procédés 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. En outre, on doit s'assurer qu'il n'y a aucun risque de contamination croisée entre les ingrédients actifs.[33]

La définition de validation selon les GMPs est « Établir des preuves documentées qui fournissent un degré élevé d'assurance qu'un processus spécifique sera constamment un produit conforme à ses spécifications prédéterminées et les attributs de qualité. »

Il n'est pas nécessaire de valider chaque procédé de nettoyage s'appliquant à des produits et à des procédés très semblables. À ce sujet, il faut déterminer l'équipement et les surfaces qui sont communs, une matrice englobant tout l'équipement venant en contact direct avec les produits.

3.1 Validation et qualité :

Le concept de la validation est de prouver qu'un procédé fonctionne conformément aux attentes. En complément de la validation, il ne faut pas oublier la qualification de tout le matériel pour prouver qu'il est installé et fonctionne de façon reproductible. L'ensemble des étapes de qualification et validation sont les piliers de l'assurance de la qualité du médicament.[11]

3.1.1 Notion de 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 ». [34]

3.1.2 Les systèmes d'assurance qualité :

L'AQ est un large concept qui couvre tout ce qui peut. Individuellement ou collectivement influence 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 tend vers le zéro défaut ou Qualité totale.[35]

3.1.3 Maîtrise de la qualité :

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

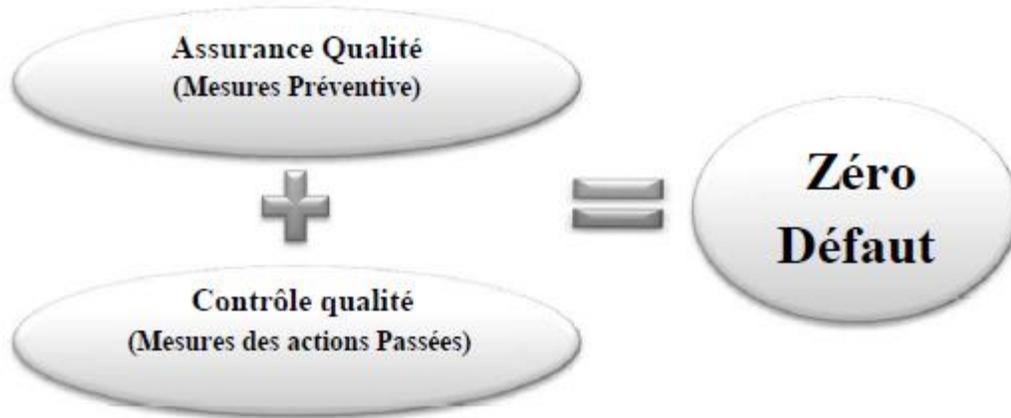


Figure 3.1 _ Concept de qualité totale.[36]

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

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

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

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

3.1.4 Guide et texte réglementaire :

Les BPF exigent que les opérations de nettoyage soient « validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées. » [8]

Du côté de la FDA, elle a rédigé en 1993 un guide à l'usage des inspecteurs spécifique à la validation de nettoyage et qui précise les grandes lignes de la démarche.[37]

La validation de nettoyage est considérée comme un point critique et fait presque systématiquement l'objet des questions lors d'audits par des clients ou d'inspections par des agences européennes ou américaines.

3.2 Les Différents types de la validation :

Il existe 3 types de la validation :[8]

- **La validation prospective** : c'est la validation qui est préconisée par les référentiels réglementaires. Elle est réalisée avant la production de routine des médicaments destinés à leur mise sur le marché. Elle est effectuée lorsque le procédé de fabrication a été modifié et que ces modifications peuvent influencer sur les caractéristiques finales du produit.
- **La validation rétrospective ou validation sur l'historique** : la validation du procédé de fabrication se fait à partir des données relatives à la fabrication, aux essais et aux contrôles de lots qui ont été réalisés. Dans cette situation, le produit est commercialisé. Pour réaliser une telle validation, les données doivent être suffisamment nombreuses et représentatives des lots fabriqués pour être pertinentes. Cette validation est applicable pour les procédés de fabrication mais n'est pas à la validation des procédés de nettoyage.
- **La validation simultanée (concourante ou concomitante)** : c'est une validation qui se déroule pendant la production de routine de produits qui sont destinés à être mis sur le marché. Pour la plupart des cas, c'est dans cette situation qu'est réalisée la validation de nettoyage. En effet, les procédures de nettoyage sont déjà existantes mais pas encore validées lors de la réalisation des essais de validation de nettoyage.

3.3 Objectif :

La validation de nettoyage est utilisée pour s'assurer que la méthode de nettoyage utilisée permet de ne pas retrouver de quantités nocives du produit A dans le produit B fabriqué par la suite dans le même équipement. Cette démarche prévient l'erreur ou le défaut, plutôt que d'avoir à le constater à posteriori, c'est le principe même de l'Assurance Qualité.

3.4 Responsabilité :

3.4.1 Validation et conformité à la qualité :

- La validation responsable est responsable de la préparation du protocole de validation de nettoyage, de la compilation des résultats et de la préparation du rapport de validation de nettoyage.
- Superviser et surveiller le programme de validation du nettoyage.
- Émettre et réviser les protocoles de validation de nettoyage et les rapports résumant les courses de nettoyage, l'évaluation des résultats et les enquêtes.
- Calculez les limites d'écouvillonnage de nettoyage.
- Soumettre un rapport de mise à jour trimestrielle sur les données de vérification et de validation du nettoyage au gestionnaire de QU.
- Initier un contrôle du changement pour l'introduction d'un nouveau médicament. [41]

3.4.2 Service Compliance :

- Le Service Compliance est le responsable de la préparation du protocole de validation du nettoyage, de la compilation des résultats et de la préparation du rapport de validation du nettoyage.
- Superviser et surveiller le programme de validation du nettoyage.
- Publier et examiner les protocoles et les rapports de validation du nettoyage résumant les cycles de nettoyage, l'évaluation des résultats et les enquêtes.
- Calculer les limites des écouvillons de nettoyage.
- Soumettre un rapport de mise à jour trimestrielle sur les données de vérification et de validation du nettoyage au gestionnaire de l'UQ.
- Lancer un contrôle de changement pour la nouvelle machine ou la modification.
- Mettre en œuvre un contrôle des changements pour l'introduction d'un nouveau produit médicamenteux, la nouvelle taille du lot, le changement de détergent, le changement de procédure de nettoyage.[41]

3.4.3 La Direction Assurance Qualité :

- Assurer la mise en place et le suivi du programme de validation de nettoyage des équipements de production du site.
- Publication et approbation de tous les rapports relatifs à la validation du nettoyage (protocole de validation de nettoyage, rapports de réévaluation).[41]

3.4.4 Département de production et d'emballage :

- Assurez-vous que le nettoyage est effectué conformément aux procédures de nettoyage liées à l'équipement.
- S'assurer que des évaluations de formation et de vérification des compétences sont effectuées pour tous les opérateurs de production / conditionnement impliqués dans le programme de nettoyage.
- Attendez les résultats des échantillons sur écouvillon. L'installation ne peut pas être utilisée avant la publication de l'AQ.
- Identification des emplacements de nettoyage les plus difficiles (endroits les plus difficiles à nettoyer) sous la supervision de l'AQ.
- Examiner et approuver les résultats de validation de nettoyage final pour chaque cycle de validation. [41]

3.4.5 Le Laboratoire contrôle qualité:

- Assurer la validation analytique des méthodes d'analyse utilisées lors du programme de validation de nettoyage, La réalisation de toutes les analyses faisant partie du programme de validation de nettoyage ainsi que de leur interprétation.[41]

3.4.6 Affaire réglementaire:

- Fournir de la solubilité, une dose quotidienne thérapeutique maximale et des renseignements sur la toxicité au besoin pour tout nouveau médicament.
- Fournir au service de sécurité une fiche de données sur la sécurité des nouveaux produits.[41]

3.4.7 Gestionnaire d'unité de qualité:

- Examiner et approuver les rapports de validation/revalidation de nettoyage et les mises à jour trimestrielles.
- Examiner et approuver les limites d'écouvillonnage de nettoyage, les rapports d'enquête, le cas échéant.
- Assurez-vous qu'un programme adéquat de validation et de vérification du nettoyage est en place.
- Examiner et approuver les rapports de validation / revalidation du nettoyage et de mise à jour trimestrielle.[41]

3.5 Domaine d'application :

S'applique aux procédures de nettoyage effectuées sur les équipements de la forme sèche en contact avec les principes actifs. Les paramètres de validation du nettoyage sont :

- Vérification visuelle de l'absence de traces de produit sur les équipements et dans les locaux (sols, murs, plafonds et vitres).
- Recherche des traces de principe actif worst-case.
- Recherche des traces de l'agent de nettoyage.[41]

Chapitre 4 :
METHODES ET TECHNIQUES DE
VALIDATION DE NETTOYAGE
APPLIQUE SUR SITE

Principe de base de nettoyage est de minimiser aux maximum la contamination entre les médicaments fabriqués sur les mêmes équipements, et les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage.

Mais avant toute chose, il faut définir le périmètre de validation en sélectionnant les équipements à valider ainsi que les produits qui serviront de « traceurs », c'est-à-dire les produits dont la présence sera recherchée dans les équipements à valider après leur nettoyage. Ensuite, il faut définir des critères d'acceptation, un plan d'échantillonnage, et les conditions de validation sur le terrain. Enfin, les échantillons prélevés sont analysés et permettent de statuer sur la validation ou non du périmètre en fonction des résultats de ces échantillons.[13]

4.1 La Politique de validation de nettoyage :

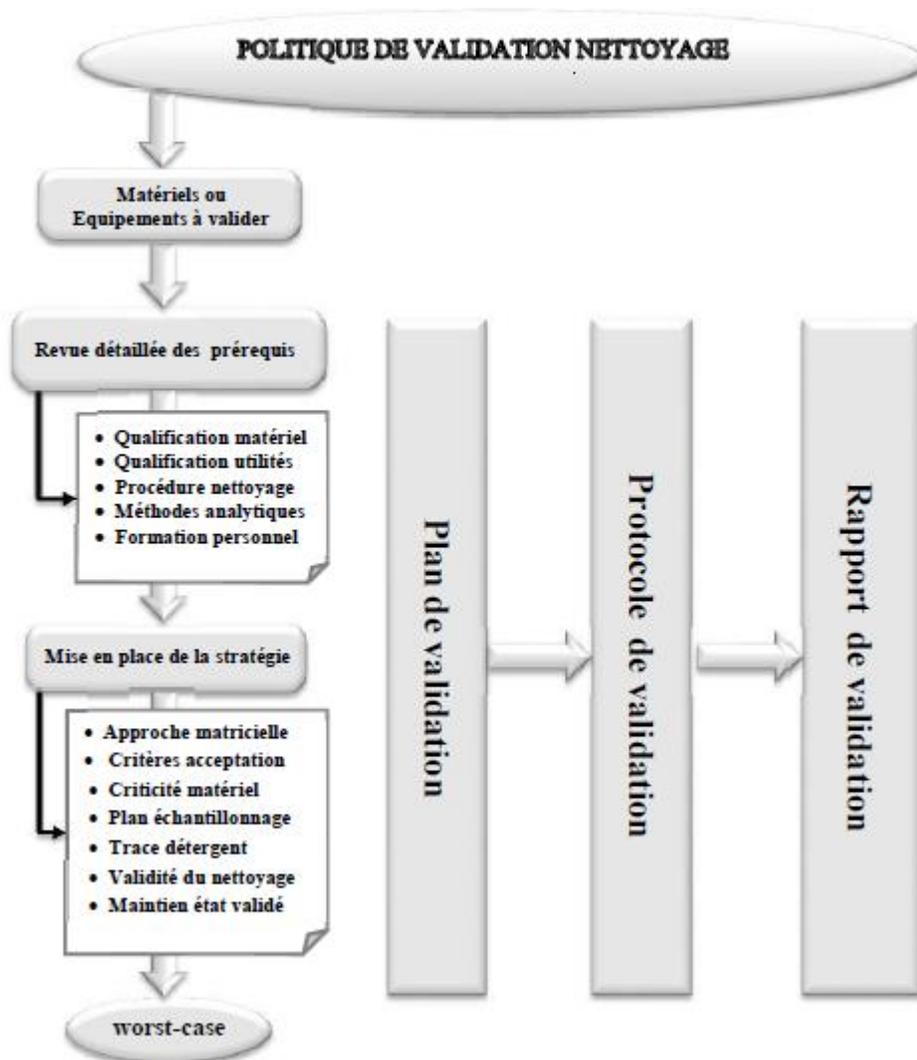


Figure 4.1 _ Approche systématique de la validation nettoyage [25]

4.2 Choix de la politique :

Il existe deux grands types de sites pharmaceutiques ou chimiques : les sites mono-produits et les sites multiproduits. Parmi les sites multiproduits, nous pouvons séparer ceux dont le matériel est dédié, assimilables à plusieurs sites mono-produits, et les sites multiproduits dont le matériel est non dédié. En résumé, nous pouvons donc regrouper les industries en deux catégories :

- Sites mono-produit dédiés.
- Sites multiproduits non dédiés.

Dans le cadre de la mise en place d'une stratégie de validation nettoyage, nous n'étudierons que la catégorie de sites multiproduits non dédiés, l'autre catégorie étant un cas particulier de la première. La firme doit donc faire le choix, au sein de son site de production, en termes de stratégie et politique de validation. La politique d'entreprise peut être :

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

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

- Groupage matériel.
- Groupage produit (utilisation du concept "Worst Case" ou "Pire des Cas") [25]

4.3 Prérequis à la validation de nettoyage :

Un certain nombre de paramètres doivent être mis en place et vérifiés avant de débiter le travail de validation proprement dit :[40]

4.3.1 Rédaction et validation de la procédure de nettoyage :

Avant de passer à la validation du nettoyage, il faut dans un premier temps s'assurer que les procédures mises en place permettent d'obtenir un équipement parfaitement propre visuellement, et que les étapes qui y sont décrites correspondent exactement aux pratiques de nettoyage sur le terrain.

4.3.2 Les procédures de nettoyage :

Doivent être claires et précises, afin d'obtenir un résultat de nettoyage conforme aux attentes et reproductible entre les différents opérateurs amenés à nettoyer l'équipement.

4.3.3 Qualification des locaux et des agents de nettoyage :

Qualifier les consommables et le matériel est le préalable à toute validation. On ne peut les qualifier correctement que s'ils sont choisis en réponse à des cahiers des charges précis et adaptés (spécifications). Il s'agit en particulier de démontrer que le matériel est adapté à la méthode de

nettoyage considérée, qu'il peut être utilisé dans la zone à laquelle il est destiné sans la perturber, sans altérer les surfaces à nettoyer ni lui-même être altéré, et qu'il donne les résultats escomptés. Il doit correspondre, selon les cas, aux critères suivants :

- Efficacité pour la méthode et atteinte des performances souhaitées dans le cas étudié.
- Ergonomie (dimensions, poids, forme) et facilité de stockage.
- Facilité à être nettoyé, désinfecté, stérilisé, séché, pour le matériel non à usage unique.
- Résistance aux produits chimiques présents dans la zone.
- Résistance à l'abrasion des surfaces à nettoyer.
- Résistance aux conditions particulières de température.
- Absence de relargage de contaminants particuliers, chimiques, microbiologiques ou électrostatiques.
- Correspondance aux exigences réglementaires de sécurité et d'environnement.

4.3.4 Qualification des équipements à nettoyer :

Avant de valider les méthodes de nettoyage, il faut s'assurer que les équipements intervenant lors du nettoyage sont qualifiés, c'est-à-dire installés et fonctionnant de manière reproductible conformément à des spécifications préétablies. Il faut également s'assurer que les caractéristiques environnementales des locaux sont spécifiées et maîtrisées (température, pression, hygrométrie, contamination particulaire, biocontamination, etc).

La qualification des équipements est décrite dans l'annexe 15 des BPF européennes « Qualification and Validation » Elle concerne tous les équipements qui sont concernés par la procédure de nettoyage que l'on cherche à valider. Elle est décrite comme la « preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis ». Dans le cas de Nettoyage En Place (NEP), il est important de vérifier le bon fonctionnement du système, notamment en ce qui concerne l'interface utilisateur, le bon déroulement de la séquence des opérations, les alarmes, le monitoring et l'enregistrement des paramètres caractéristiques du cycle. En résumé, le but de la validation est de « prouver que quelque chose fait ce qu'il est supposé faire ». Il s'agit du meilleur moyen de :

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

La qualification comprend les étapes suivantes :^[40]

a. QUALIFICATION DESIGN (DQ) :

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

Chapitre 4 : Méthodes et technique de la validation de nettoyage.

b. QUALIFICATION DES INSTALLATIONS (IQ) :

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

c. QUALIFICATION OPERATIONNELLE (OQ) :

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

e. QUALIFICATION DE PERFORMANCE (PQ) :

Elle permet de vérifier dans les conditions de production que le système est capable de fonctionner en garantissant la qualité du produit et ceci de façon reproductible. La qualification est donc une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus, qui implique : la maîtrise du fonctionnement de l'équipement, l'identification de points critiques pouvant avoir une incidence sur le produit, la mise en place d'une maintenance préventive ciblée et efficace.

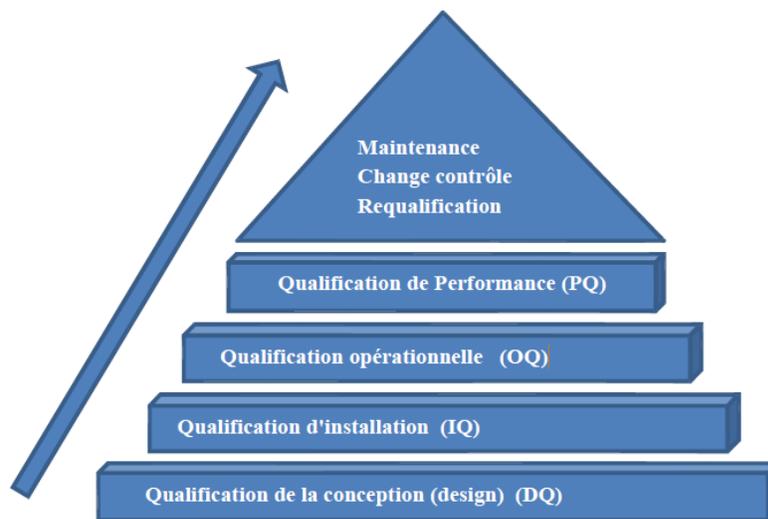


Figure 4.2 _ Étapes de qualification.[25]

4.3.5 Habilitation du personnel chargé du nettoyage :

Selon les BPF « Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens. » il faut former les opérateurs pour que chacun comprenne le but et l'importance de chaque opération, et que les étapes soient faites de la même manière par tous.[40]

4.3.6 La validation des méthodes analytique :

Des méthodes analytiques de recherche de traces validées et dont la sensibilité permet la détection des contaminants recherchés doivent être utilisées. Les limites de détection doivent être suffisamment basses pour permettre de détecter le niveau de contaminant acceptable établi. Selon les BPF « Des méthodes analytiques validées dont la sensibilité permette la détection des résidus ou contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu ou de contaminant acceptable établi. ». « La validation des méthodes analytiques permet de prouver que les protocoles de détection des contaminants mis en place sont suffisamment exacts et fiables pour avoir confiance dans les résultats fournis, et ceci pour un usage déterminé. » Donc la validation des méthodes d'analyse des échantillons est une obligation BPF. Les paramètres des méthodes à valider sont les suivants :

- La spécificité de la méthode.
- La linéarité.
- L'exactitude.
- Les limites de détection et de quantification.
- Ainsi que la stabilité des échantillons dans le temps doit être validée par le laboratoire d'analyses.

Les méthodes de détection et de dosage de tous les produits « worst case » sélectionnées pour les échantillonnages doivent également être validées. Cette validation doit être faite sur les gammes de concentrations susceptibles d'être retrouvées sur les équipements (comprenant les critères d'acceptation). Les limites de quantification et de détection doivent être en adéquation avec les critères d'acceptation calculés. Si la méthode n'est pas suffisamment sensible ou spécifique, il faut trouver une autre méthode de dosage.

Si aucune méthode spécifique de dosage n'est possible, des méthodes non spécifiques seront mises en œuvre comme la mesure du TOC, du pH, ou encore de la conductivité.

Le choix sera fait entre des méthodes qualitatives et des méthodes quantitatives, ces dernières seront privilégiées dans tous les cas où cela sera possible. 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.

4.3.7 Validation des techniques de prélèvement :

La méthode de récupération des résidus présents sur une surface en contact avec le produit doit être documentée et validée. La validation de la méthode de prélèvement est une étape obligatoire. Elle a pour but de s'assurer que cette méthode de prélèvement permet de récupérer de façon adéquate le résidu contaminant présent sur les surfaces.

Ceci est démontré par une étude des taux de recouvrement. Le taux de recouvrement est défini comme le rendement obtenu après contamination d'une surface déterminée par une quantité connue de traceur. Les études des taux de recouvrement consistent à déposer une quantité connue de traceur sur un support de prélèvement. La surface est échantillonnée par la méthode que l'on cherche à valider et l'échantillon est analysé par la méthode analytique validée.

Il doit être utilisé pour ajuster les résultats analytiques obtenus afin de compenser le recueil incomplet des résidus et refléter ainsi la contamination potentielle. Les études de taux de recouvrement sont réalisées dans des conditions identiques ou aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement définies lors de la mise au point. Il est aussi réalisé sur au

moins 3 concentrations. Des taux de récupération acceptables doivent être supérieurs à 70%. Le coefficient de variation : il peut être calculé globalement ou pour chaque concentration.

- Si le CV > 10% : le taux de récupération le plus faible est retenu et confirmé par des essais complémentaires si nécessaire.
- Si CV < 10% : le taux de récupération est choisi entre la moyenne et le pire des cas.

a. Sélections des points de prélèvement :

La stratégie de groupage des produits doit rester simple à réaliser. Il faut bien s'assurer que le groupage des produits est possible, il faut définir un produit worst case pour chaque méthode de nettoyage existante.[6]

b. Nombre de points à prélever :

Le nombre de points de prélèvement et leurs localisations doivent suivre les règles suivantes :

- Plus de prélèvement sur les points en contact directe avec le produit.
- Les prélèvements doivent couvrir géographiquement l'ensemble de l'équipement sans laisser de zones d'ombre.
- Les points de prélèvements doivent être effectués sur différents matériaux (Verre, inox, joints. . .).

NB : Les prélèvements devront être effectués au niveau des surfaces les plus critiques.

c. Différents types de prélèvements :

• Prélèvements directs :

Le prélèvement direct est possible uniquement sur une unité de surface bien définie (nature et taille) soit par contact, essuyage ou swab, écouvillonnage. Ces 3 techniques peuvent être menées à sec ou en imprégnation avec un solvant ou en combinaison selon les cas. Le prélèvement direct nécessite la définition et la justification des points de prélèvement avec l'élaboration d'un plan d'échantillonnage.[11]

• Prélèvement indirect :

La méthode indirecte de prélèvement se fait par les eaux de rinçage. On prélève à un certain point de l'équipement un volume défini de la dernière eau de rinçage (le volume doit être déterminé par avance en fonction de la méthode d'analyse qui sera utilisée par la suite).

Cette méthode est utilisée quand il n'est pas possible d'aller réaliser les prélèvements par méthodes directes dans l'équipement ou que la surface de l'équipement est trop petite.[13]

• Méthode par placebo :

Cette méthode consiste à réaliser des prélèvements sur un placebo sans principe actif préparé dans les mêmes conditions et les mêmes équipements nettoyé selon la méthode à valider.[13]

4.4 Préparation des données requis :

4.4.1 Écriture du plan directeur de validation :

Le plan directeur de validation ou le validation master plan est une obligation réglementaire, comme le précisent les BPF _ Les éléments clés du programme de validation du site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (VMP) ou document équivalent.[38]

Le plan directeur de validation fixe la ligne à suivre pour mener à bien les projets de validation du nettoyage. Il doit comprendre au minimum les informations suivantes [38] :

- Politique de validation.
- Structure organisationnelle des activités de validation, rôles et responsabilités.
- Récapitulatif des installations, systèmes, équipements et procédés à valider, et leur statut de qualification et validation.
- Maîtrise des changements et gestions des déviations.
- Recommandations pour déterminer les critères d'acceptation.
- Référence aux documents existants.
- Stratégie de validation (incluant les méthodes de groupage des produits et des matériels, analyses de risques).

Les éléments suivants sont aussi souvent associés au plan directeur de validation [39] :

- Objectifs du document.
- Définitions et glossaire.
- Type des nettoyages (NEP, semi automatiques, en machine, manuels...), produits de nettoyage utilisés.
- Equipements multi produits, équipements mono produits, équipements à usage unique.
- Spécificité pour les procédés "self cleaning process" comme les procédés biologiques, approche pour la partie "Upstream" (étapes de culture), approche pour la partie "Downstream" (étapes de purification).
- Définition des surfaces d'équipements concernées.
- Approche pour les surfaces non en contact direct telles que lyophilisateurs et étuves.
- Types de contaminants recherchés.
- Définition des limites de temps de stockage et d'attente clés ("holding times").
- Méthodes de prélèvements (visuel, direct, rinçage) et plans d'échantillonnage.
- Formation et qualification des préleveurs.
- Méthodes analytiques (en ligne, au labo, sous traitées - directes, indirectes).
- Protocole de validation.
- Rapport de validation.
- Monitoring et suivi des paramètres après validation.
- Maintien de l'état validé du système, "change control", revue périodique et revalidations éventuelles.

4.4.2 Méthode de nettoyage :

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

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

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

La capacité de nettoyer un système de traitement - réservoirs intégrant, pompes, vannes, filtres et la tuyauterie sans avoir à démonter tout ou partie du système est une solution moindre coût et conforme. Le Nettoyage en place augmente également l'efficacité, améliore la sécurité, permet

d'éviter la contamination croisée, et finalement, fournit une assurance plus élevée de la qualité du produit.[11]

4.4.3 Détermination des équipements à valider (équipement critique) :

Les équipements critiques sont ceux qui sont directement impliqués dans le flux de produit. Si un groupe d'équipement est établi pour la validation, celui considéré comme le plus critique sera sélectionné pour mener l'étude. Les facteurs de sélection à prendre en compte sont, mais ne se limitent pas à :

- L'accessibilité.
- Les matériaux utilisés.
- Les points critiques :
 - Nature du matériau en contact avec le produit : surface rugueuse.
- . Zones difficiles d'accès (joint, flexibles, grilles, hublots).
- . Risque d'adsorption du contaminant à la surface.
- . Zones à fortes concentrations en contaminants (fonds de cuve, organes d'agitation).
- . Risque de contamination d'une unité de prise (trappes de vidange . . .).
- . Zones de l'environnement dont la contamination présente un risque pour le produit (plafonds, siphons de sol, grilles de reprise de l'air . . . etc.).
- . Le degré d'usure.
- . L'expérience.[41]

4.4.4 Cartographie d'échantillonnage des équipements :

Les BPF précisent que « En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées. Il pourrait être envisagé d'inclure les parties qui ne sont pas en contact avec les produits. ».[8]

L'évaluation des « points critiques » d'un équipement se base sur un certain nombre de critères : contact direct ou non avec le produit, endroit difficile à nettoyer par sa configuration, accumulation importante ou non de produit durant la fabrication. Du côté des contaminations microbiologiques, il faut prendre en compte la capacité de chaque endroit à retenir l'eau ou non. En effet, les points où l'eau peut stagner sont sujets à un risque plus important de développement microbien. A ces endroits définis, un prélèvement spécifique doit être effectué pour vérifier le taux de microorganismes présents.

Il faut appliquer la méthode du « worstcase » ou du « pire des cas » pour choisir les points qui seront prélevés lors des vérifications de nettoyage. Le terme worstcase désigne la pire des situations possible. Il faut trouver parmi les points sélectionnés lesquels sont les plus critiques, les plus difficiles à nettoyer. Le postulat étant que si la surface la plus difficile à nettoyer est propre, alors tout le reste de l'équipement est propre. La validation des points worstcases valide toute la surface restante de l'équipement.

Ces choix sont à expliciter dans le protocole de validation, Ce travail est à effectuer en collaboration avec les opérateurs de production, qui connaissent par expérience les endroits difficiles à nettoyer.[13]

4.4.5 Agents de nettoyage :

Ces agents doivent être adaptés aux modes de nettoyage ; ils doivent être achetés auprès de fournisseurs agréés. Si le produit recherché en validation est un agent nettoyant, les fournisseurs doivent alors fournir la documentation suivante :

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

L'ANIOSTERIL DDN (détergent désinfectant) est l'agent qui a été utilisé dans le nettoyage des équipements. Composition qualitative : Bis-(aminopropyl)-laurylamine (18g/l), en présence de tensioactif non ioniques et anioniques d'oxyde d'amine et un agent complexant. Raison de sélection :

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

4.5 Description de produit et l'équipement :

4.5.1 Processus de fabrication :

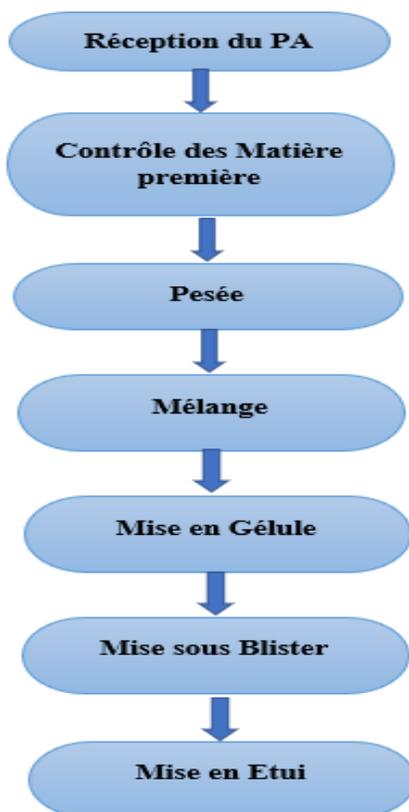


Figure 4.3 _ Processus de fabrication de la forme sèche.[41]

4.5.2 Description des équipements utilisé en chaque étape de process :

L'équipement à nettoyer peut-être classer, en fonction de leur contact avec le produit, en trois classes :[41]

- **Équipement en contact direct :**
Équipement dont les surfaces sont en contact direct avec le produit. Ex : Bacs, fûts en acier inoxydable, trémie d'alimentation. Un nettoyage inefficace de cet équipement peut entraîner la contamination d'un produit par l'autre.
- **Équipement en contact indirect :**
Équipement impliqué dans le processus de fabrication mais n'entre pas en contact avec le produit. Ex : Surfaces extérieures de l'équipement, les systèmes d'extraction de poussière déchets. Il est peu probable que le nettoyage inefficace de cet équipement cause la contamination d'un produit par un autre.
- **Équipement non en contact :**
Équipement impliqué dans le processus de fabrication qui n'entre pas en contact direct avec le produit mais est susceptible de causer la contamination du produit. Un nettoyage inefficace de cet équipement peut potentiellement causer la contamination d'un produit par un autre. Ex : Les surfaces internes de certains équipements et, dans certains cas, les murs, les plafonds et les planchers.

Table 4.1 _ Processus de fabrication. [41]

Etape de process	Equipements	Incluse/Exclu de la validation
Réception du PA	Fûts en plastique à usage unique	Exclu car usage unique.
Contrôle des matières	Canne de prélèvement Cabine de prélèvement	Inclus car contact direct Inclus car contact indirect
Pesé	Pelles en inox. Hotte à flux laminaire.	Inclus car contact direct. Inclus car contact indirect.
Mélange	Fûts et bins en inox. Canne de prélèvement	Inclus car contact direct Inclus car contact direct
Mise en Gélules	Géluleuse Bosch GKF 1400. Pièces de format Transporteurs de poudre. Fûts en plastique pour stockage PSO.	Inclus car contact direct. Inclus car contact direct. Inclus car contact indirect.
Mise sous Blister	Blistéreuse Uhlmann Bec 300 Pièces de format. Aspirateur.	Inclus car contact direct. Exclus car non contact produit.
Mise en Etui/ Ajout notice / Compostage Tri Pondral Vignettage Mise en caisse Fermeture/Compostage caisse	Encartonneuse Ulmann Bec 300. Trieuse Pondérale. Imprimante Opération Manuelle	 Exclus car non contact produit.

Chapitre 4 : Méthodes et technique de la validation de nettoyage.

4.5.3 Descriptions des produits :

Actuellement il y a 14 produits d'antibiotique forme sèches fabriqué dans le site Hikma baba Ali.

Table 4.2 _ Description de de produit. [41]

Nom de produit	Principe Actif (PA)	La forme
Lexin 1g fct 12b	Cefalixine	Comprimé enrobé
Ucef 250 mg	Cefuroxime	Comprimé enrobé
Ucef 500 mg	Cefuroxime	Comprimé enrobé
Cedrox 1g tabs 12b	Cefadroxil monohydrate	Comprimé
DICEF 500 mg Capsules/15	Cefaclor	Capsule
LEXIN 500MG CAPS/20	Cefalexine	Capsule
OMNICEF 300mg CAPS/10	Cefdinir	Capsule
MEGACEF 200 mg	Cefixime (anhydre)	Capsule
MEGACEF 400 mg	Cefixime (anhydre)	Capsule
Lexin 250mg/5ml susp 100ml	Cefalexine	Poudre pour suspension buvable
Omnicef 125mg/5ml susp 40ml	Cefdinir	Poudre pour suspension buvable
Omnicef 125mg/5ml susp 80ml	Cefdinir	Poudre pour suspension buvable
Megacef 40 mg 40 ml 60 ml	Cefixime (anhydre)	Poudre pour suspension buvable
Megacef 100 mg 40 ml 60 ml	Cefixime (anhydre)	Poudre pour suspension buvable

4.6 Sélection Par Une Approche Matricielle Le Produit Worst Case :

Selon les BPF « s'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être Validation du réalisée en se fondant sur la méthode du pire cas qui tient compte des points critiques. » [8]

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

Il faut donc choisir le « pire des produits » fabriqué pour chaque équipement à valider, c'est-à-dire le produit qui présente le plus grand risque de contaminer le produit suivant et de causer un effet chez le patient. En ce qui concerne les critères de choix des produits worstcases, les BPF indiquent que « les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité, et l'activité thérapeutique ».[38]

Pour un groupe de produit, la détermination du produit worst case se fait selon l'attribution d'un score. Le produit worst case est celui présentant le principe actif réunissant le plus des conditions défavorables.

Pour chaque produit et pour chacun des principes actifs sont attribuées [41] :

- Une note de solubilité.
- Une note de nettoyabilité.
- Une note d'activité.
- Une note de toxicité.

Le produit de ces 4 notes donne un score par principe actif de chaque produit. Plus ce score sera élevé, plus ce produit sera jugé critique. Si deux principes actifs ont le même score, la détermination se fera par leur concentration (le principe actif le plus concentré sera le plus critique).[41]

Donc le produits worst case choisi doit être le moins soluble dans l'eau, le plus difficile à nettoyer, le plus faible en dose thérapeutique et le plus toxique. Si le produit est moins soluble dans l'eau, plus difficile a nettoyé et toxique, ce produit serait un worst case de seconds degrés. Dans le cas où le premier worst case n'est pas programmé, le worst case de seconds degrés sera utilisé pour la validation de nettoyage temporaire de l'équipement.

En cas de fabrication d'un nouveau produit sur l'équipement, il est nécessaire réévaluer le risque. Dans le cas où ce produit est le plus défavorable, il faut refaire la validation.

Mais pour ne pas tomber dans la situation de revalidation en cas ou un nouveau produit sera introduite, Hikma pharmaceuticals dans ce projet va faire l'étude de validation de nettoyage sur les produits couramment fabriqués et aussi la validation de nettoyage à long terme.

Il faut donc créer un tableau récapitulatif de tous les produits fabriqués sur le site tout en appliquant barème pour chaque critère se fait comme suit :

a. Note de solubilité :

Elle est définie d'après la solubilité du principe actif dans l'eau qu'on peut trouver dans la Pharmacopée Européenne ou dans la documentation technique.

Table 4.3 _ Les Indices des différents niveaux de solubilité [41]

Note de solubilité	Termes descriptifs (Pharmacopée européenne 7 ^{ème} édition)	Solubilité (g/cm ³)
1	Très soluble	> 1 g/cm ³
2	Facilement soluble	0.1-1 g/cm ³
	Soluble	0.033-0.1 g/cm ³
3	Assez soluble	10 - 33 mg/cm ³
	Peu soluble	1 - 10 mg/cm ³
4	Très peu soluble	0.1 - 1 mg/cm ³
	Pratiquement insoluble	<0.1 mg/cm ³

b. Note de nettoyabilité :

Elle est définie d'après l'expérience des opérateurs. L'expérience de la production permet d'évaluer la nettoyabilité concrète. On donne ainsi une note pratique qui prend en compte l'adhérence des produits sur les surfaces et leurs potentialités de nettoyage par entraînement

Table 4.4 _ Les Indices de nettoyabilité[41]

Nettoyabilité	Note de criticité	Descriptif
1	Facile à nettoyer	Visuellement propre après nettoyage à l'eau en frottant
2	Très facile à nettoyer	Visuellement propre après nettoyage à l'eau sans frottant
3	Difficile à nettoyer	Visuellement propre après nettoyage au détergent en frottant
4	Très difficile à nettoyer	Visuellement sale après nettoyage au détergent en frottant

c. Note d'activités :

Elle définit d'après la dose minimale thérapeutique. On considère qu'un principe actif est d'autant plus actifs que sa dose minimale thérapeutique est faible. On tient compte pour un principe actif donné de tous les dosages (tous produits confondus) fabriqués sur le site.

Table 4.5 _ les Indices de la dose thérapeutique minimale journalière [41]

Dose minimale thérapeutique (mg)	Note d'activité
>1000	1
100 à 1000	2
10 à 99	3
1 à 9	4
<1	5

4.6.1 Sélection des critères d'acceptation :

Le critère d'acceptation est défini comme étant la concentration du produit A se trouvant éventuellement dans la masse opératoire du produit B fabriqué à la suite du produit A dans le même équipement après nettoyage.

Selon le FDA: « FDA does not intend to set acceptance specifications or methods for determining whether a cleaning process is validated. It is impractical for FDA to do so due to the wide variation in equipment and products used throughout the bulk and finished dosage form industries. The firm's rationale for the residue limits established should be logical based on the manufacturer's knowledge of the materials involved and be practical, achievable, and verifiable » [11]

Le Guide d'inspection de la FDA recommande donc aux entreprises de fixer leurs propres limites selon les machines et les produits en leur possession, de manière logique et justifiée en se basant sur la littérature et sur l'évolution des méthodes analytique donc aucunes limites maximales de contamination ne sont fixées par les autorités, car chaque industrie présente des situations

Chapitre 4 : Méthodes et technique de la validation de nettoyage.

différentes. Ce sont les critères de visuellement propre et les critères de 10 ppm qui sont les plus utilisés.

a. Critère visuellement propre :

Aucune quantité de résidus ne doit être visible à l'œil nu grâce à un éclairage suffisant sur l'équipement une fois le nettoyage a été effectué. Les nettoyages doivent se répéter jusqu'à ce que l'aspect visuel du matériel soit exempt de toute sorte de résidus. Aucun prélèvement ne sera entrepris si la propreté visuelle de l'équipement n'est pas atteinte. On peut valider une limite de détection visuelle de l'ordre 1-4_g/cm² sur une surface plate d'acier inoxydable en s'aidant d'une source lumineuse.

b. Critère de 10 ppm :

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

c. Critère de 1/1000 :

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). La détermination des critères d'acceptation ou encore les limite maximale admissible après le nettoyage est l'une des étapes le plus critiques lors de la mise en place d'une stratégie de validation, au-dessous de cette limite la contamination résiduelle est considérée comme non significative donc l'équipement est considéré propre.

En dessus de cette limite la contamination résiduelle est significative donc l'équipement est considéré non propre. Les limites d'acceptation doivent être inférieur au seuil de détection des meilleurs méthodes analytiques existants de tels sorte de ne dépasse pas le LOQ (limite of quantification).

Il n'existe pas des exigences réglementaires pour le calcul des critères d'acceptation : chaque site industriel pharmaceutique fixe et justifiée les critères d'acceptation étant les mieux appropriées pour son activité.

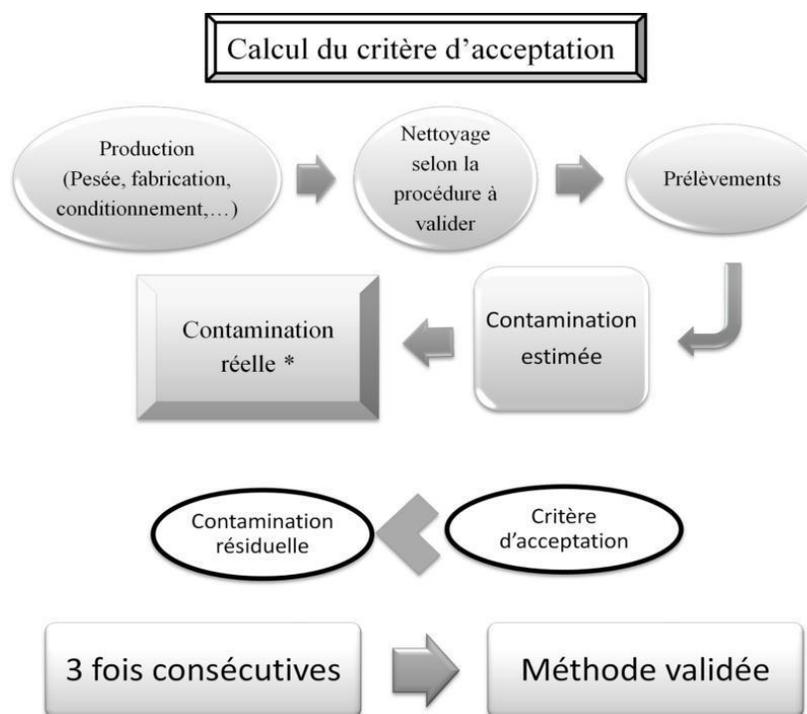


Figure 4.4 _ Principe de la validation nettoyage.[11]

4.6.2 Méthodes de calcul des critères d'acceptance :

Avant la publication de la nouvelle annexe 15 des BPF en 2015, ce sont les méthodes « 1/1000 de la dose thérapeutique », « 10ppm de produit A dans le produit B », ou encore « DL50 » qui étaient le plus souvent utilisées. Les 2 premières méthodes sont encore actuellement utilisées et seront explicitées en dessus. Quant à la méthode DL50, qui représente la plus petite dose de médicament qui s'avère létale pour 50% des individus, elle prend en compte la toxicité chez l'animal et non chez l'Homme, ce qui peut causer un biais de transposition. Nous verrons donc que cette méthode n'est plus préconisée actuellement et qu'elle a été remplacée par une autre méthode prenant en compte la toxicité chez l'Homme.

L'annexe 15 « Qualification et Validation » de l'Eudralex (applicable au 1er octobre 2015), intégrant les concepts de l'annexe 11 d'ICH Q8-9-10-11, a été transcrite dans le guide des BPF par la décision de décembre 2016, applicable au 3 janvier 2017. Selon la version amendée des BPF 15/12, qui contient notamment les nouvelles exigences de l'annexe 15. Cette annexe propose une approche basée principalement sur l'évaluation des risques, et la prise en compte de l'aspect toxicologique des médicaments chez l'Homme. Voici ce qu'elle recommande notamment pour les limites de contamination : « Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique. La justification des limites sélectionnées doit être documentée dans le cadre d'une évaluation du risque ». Les BPF demandent de valider des limites maximales de résidus, mais n'indiquent pas de limites définies à utiliser, car chaque cas de figure rencontré dans les industries est différent. Malgré cela, ce point invite les industriels à aller au-delà des calculs historiques des limites résiduelles, et à prendre en compte en premier lieu le potentiel

Chapitre 4 : Méthodes et technique de la validation de nettoyage.

« Toxicologique » des produits utilisés et fabriqués. On parle alors de « PDE » : Permitted Daily Exposure, ou exposition journalière maximale recommandée. La PDE permet de calculer le niveau de toxicité d'une substance chez l'Homme, et doit être prise en compte pour chaque médicament fabriqué ainsi que pour chaque produit utilisé (comme les produits de nettoyage) ayant un risque de présence dans le médicament final. Les différentes méthodes pour calculer les limites d'acceptation sont :

a. Critère visuellement propre :

Selon l'annexe 15 BPF ce critère est « Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation énoncés pour la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas acceptable. La répétition du nettoyage et des analyses jusqu'à obtention d'une valeur acceptable pour les résidus n'est pas considérée comme une approche acceptable » (BPF annexe 15).

Donc il est une exigence réglementaire, ce critère qualitatif est basé sur l'observation des surfaces et des équipements et est conforme si l'on n'observe aucune trace de produit où solvant, collé ou séché, de coulure, coloration, souillures, cristaux ou odeurs sur les surfaces nettoyées et sèches.

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

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

b. Critères d'acceptation à l'aide de donnée fondées sur la santé :

Le report maximal admissible (MACO) doit être basée sur l'exposition quotidienne acceptable (ADE) ou l'exposition quotidienne autorisée (PDE) lorsque ces données sont disponibles. Le principe de calcul du MACO, basé sur l'ADE/PDE, dans le prochain produit. A partir de la valeur de PDE ADE le MACO est calculé selon l'équation suivante :[41]

$$ADE = \frac{NOAEL \times BW}{UF_c \times MF \times PK} \quad (4.1)$$

$$PDE = \frac{NOAEL \times BW}{F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5} \quad (4.2)$$

$$MACO_g = \frac{ADE_{prcdent} / PDE_{prcdent} \times MBS_{prochaine}}{TDD_{prochaine}} \quad (4.3)$$

Table 4.6 _ La list d'abréviation. [41]

Symbole	Formule
MACO	Report maximal admissible du produit précédent au produit suivant (g) (produit le pire cas « A »)
MACO ppm	Report maximal autorisé : quantité transférée acceptable du produit étudié (_ précédent _). Calculé à partir de la limite générale en ppm.
MAXCONC	Limite générale de concentration maximale autorisée (kg/kg ou ppm) de la substance « précédente » dans le lot suivant.
ADE	Exposition quotidienne acceptable du produit précédent (g/jour)
NOAEL	La dose sans effet nocif observable (mg/kg/jour)
PDE	Exposition journalière autorisée (mg/jour)
MBS _{prochaine}	Taille minimale du lot pour le produit suivant (mg)
MBS	La taille maximale du lot pour le ou les produits suivants (où le MACO peut se retrouver).
PK	Ajustement pharmacocinétique
TDD _{prochaine}	Dose quotidienne thérapeutique maximale pour le prochain produit « B » (mg/jour) avec la plus petite taille de lot.
TDD _{précédent}	Dose quotidienne thérapeutique standard du produit étudié (dans la même dose que celle de la TDD _{prochaine}) (mg/jour)
PDE	Exposition journalière autorisée (mg/jour)
MF	Facteurs modificateurs : un facteur pour tenir compte des incertitudes non couvertes par d'autres facteurs.
UFc	Facteur d'incertitude composite : combinaison de facteurs reflétant la variabilité interindividuelle, différences interspécifiques, extrapolation subchronique à chronique, LOEL to NOEL extrapolation, exhaustivité de la base de données.
BW	Poids adulte moyen (70kg) (Kg)
F1-F5	Facteurs d'ajustement pour tenir compte des incertitudes. Consulter les lignes directrices de la EMA pour de plus amples explications.
SF	Facteur de sécurité (1000)
2000	Une constante empirique.

c. Critères d'acceptation fondées sur la dose thérapeutique quotidienne (pour les résidus de PA) :

Lorsque des données de toxicité limitée sont disponibles et que la dose quotidienne thérapeutique (TDD) est connue, ce calcul peut être utilisé. Il est utilisé pour le processus final de changement de produit process API-A vers process API -B. Le MACO sera établi selon l'équation suivante :[41]

$$MACO \mu g = \frac{TDD_{prcndent} \times MBS_{prochaine}}{SF \times TDD_{prochaine}} \quad (4.4)$$

d. Critères d'acceptation basée sur les données de toxicité la DL 50 :

Dans le cas où aucune autre donnée n'est disponible (ADE, OEL, TDD. . .) et seulement les données de DL50 sont disponibles le MACO peut être basé sur les données de DL50 selon l'équation suivante :[41]

$$NOEL = \frac{DL_{50} \times BW}{2000} \quad (4.5)$$

$$MACO_{\mu g} = \frac{NOEL_{previous} \times MBS_{next}}{SF \times TDD_{next}} \quad (4.6)$$

e. Limites générales comme critères d'acceptation :

Si les calculs de MACO donnent lieu à des chiffres de report inacceptables ou non pertinents, ou si les données toxicologiques pour les intermédiaires ne sont pas connues, l'approche d'une limite générale peut convenir. Les entreprises peuvent choisir d'avoir une limite supérieure t'elle qu'une politique. La limite générale est souvent fixée comme limite supérieure pour la concentration maximale (MAX CONC) d'une substance contaminante dans un lot ultérieur. Le MACO ppm est établi en se basant sur une limite générale, en utilisant l'équation suivante :[41]

$$MACO_{\mu g} = MAXCONC \times MBS \quad (4.7)$$

4.7 Procédure de prélèvement :

Pour démontrer que l'équipement est propre et répond aux critères d'acceptation prédéfinis, l'échantillonnage et l'analyse doivent être effectuée par le laboratoire d'analyse en utilisant les méthodes d'analyse appropriées. Il faudrait justifier le choix de la technique de vérification appropriée au cas par cas Une combinaison des deux méthodes est généralement la plus souhaitable, pour toutes les méthodes, les points d'échantillonnages doivent être fixés et faits conformément selon un plant d'échantillonnage.[11]

4.7.1 Prélèvement des surface (L'ESSUYAGE OU SWAB) :

Le test consiste à tige essuyant une surface d'échantillonnage défini (100 cm²) avec un matériau d'échantillonnage appropriée de la manière prescrite. Pour améliorer la prise quantitative de résidus, le matériel d'échantillonnage est humidifié avec un solvant approprié (ex : l'eau purifiée, alcool. . .). Pour déterminer la quantité de résidus, le matériel d'échantillonnage est préparé d'une manière spécifiée et la substance critique présente dans l'éluât est analysée. L'échantillonnage est réalisé de préférence au niveau des points critiques de l'équipement de production. Les principaux avantages de cette procédure d'échantillonnage sont que le prélèvement peut être effectué directement au niveau des points critiques. De plus, les résidus sont éliminés mécaniquement signifie que même les substances séchées sur et peu solubles peuvent être recueillies. Les inconvénients de cette procédure sont que les composants extractibles du matériel d'échantillonnage peuvent interférer avec l'analyse, ce qui signifie que la procédure implique des exigences fortes avec vue sur la méthode analytique. Par ailleurs, la reproductibilité de l'échantillonnage est soumise à de fortes influences individuelles. Il en résulte une plus grande nécessité de mesures de formation et de suivi.[12]

4.8 Durée de validité du nettoyage et revalidation :

4.8.1 Temps de latence entre la _n de la production et le nettoyage :

Cette durée est aussi appelée DEHT (Dirty Equipment Hold Time). Elle doit être définie et validée car elle peut influencer sur l'efficacité du nettoyage. En effet, plus le temps est long, et plus les salissures peuvent coller sur les surfaces ce qui rend plus difficile leur désincrustage. De plus, ce temps d'attente peut favoriser la croissance microbienne.[11]

4.8.2 Temps de latence entre la _n du nettoyage et le début de la production :

Il s'agit du CEHT ou Cleaned Equipment Hold Time, c'est-à-dire le temps entre le nettoyage et la reprise de la production. Ce temps correspond au temps de stockage des équipements propres avant leur utilisation en production. En fonction des conditions de stockage (température, humidité) et de la façon de stocker les équipements (en sachet ou à l'air libre), il y a des risques pour que l'équipement ne soit plus dans le même état de propreté qu'à la fin du nettoyage.[11]

4.9 Revalidation :

La validation du nettoyage est renouvelée périodiquement selon une fréquence qui tient compte des spécificités de l'activité ou ponctuellement, lors d'un changement d'équipement, de surface générale, d'agent de nettoyage ou de procédure de nettoyage.

Lorsqu'aucun changement n'est effectué la revalidation périodique sera suffisante.

En outre, lors de la fabrication d'un nouveau produit, l'intérêt de revalider la méthode de nettoyage devra être réétudié : si la méthode de nettoyage à appliquer après la fabrication de ce produit reste la même, il conviendra d'évaluer si le nouveau produit est couvert par le « Pire des cas » déterminé lors du choix du traceur, ou s'il est plus critique que le traceur étudié.

Il faudra donc étudier sur le nouveau produit tous les critères étudiés lors de la sélection du traceur. La méthode de calcul des scores de criticité trouve ici tout son intérêt : il suffira de calculer le score du nouveau produit pour déterminer si celui-ci est plus critique que le traceur étudié. Certains critères comme la nettoyabilité ou la probabilité de dépôt sur les surfaces ne pourront être déterminés qu'après la fabrication d'un certain nombre de lots. Le score calculé sera donc provisoire, puis définitif lorsque le recul sera suffisant.

Si le nouveau produit s'avère plus critique que le « pire des cas », la validation de nettoyage, avec tous les prérequis qu'elle implique, devra être reconduite en choisissant ce produit comme traceur.[12]

4.10 Validation de la reproductibilité du procédé de nettoyage :

Afin de valider l'efficacité et la reproductibilité de la méthode de nettoyage des équipements de production. L'étude de validation doit être démontrée à 3 reprises consécutives en donnant à chaque reprise des résultats satisfaisants. L'étude consiste à :[13]

- Programmer par les services de planifications 03 lots successifs de worst case pour chaque ligne.
- Peser la quantité de produits _ pire cas _ pour son usage habituel pour chaque lot.
- Nettoyer la surface à prélever selon la méthode de nettoyage à valider.
- Rechercher les traces de la substance pire cas dans les échantillons de prélèvement (Écouvillonnages) selon la méthode d'analyse validée.

4.11 Documentation de la validation de nettoyage :

4.11.1 Protocole de validation du nettoyage :

Un protocole de validation du nettoyage est nécessaire pour établir comment le processus de nettoyage sera validé. Il doit être rédigé avant le début des travaux pratiques de validation du nettoyage. Il devrait inclure ou faire référence aux documents requis pour fournir les renseignements suivants [42] :

L'objectif du processus de validation.

- Portée de l'étude : l'entreprise doit décider pour quels résidus l'étude de validation du nettoyage doit être effectuée sur la base d'une justification scientifique solide, combien de fois l'étude doit être effectuée avant qu'un rapport ne soit terminé. La stérilisation n'est pas incluse, sauf que la réduction du matériel biologique mènera à une stérilisation réussie et à une minimisation des pyrogènes.
- Responsabilités liées à l'exécution et à l'approbation de l'étude de validation.
- Pré-nettoyage.
- Description de l'équipement à utiliser (complexité, conception de l'équipement, démontage et taille du système, modèle, numéro de série ou autre code unique) et des produits à retirer.
- Formation du personnel.
- Intervalle entre la fin de la production et le début de la procédure de nettoyage.
- Procédures de nettoyage à utiliser pour chaque produit, chaque système de fabrication ou chaque pièce d'équipement.
- Le nombre de cycles de nettoyage à effectuer consécutivement, les agents de nettoyage et leur concentration, le temps de trempage, le volume de la solution, la qualité de l'eau, le temps et la température, le débit, la pression et le rinçage.
- Toute exigence de surveillance de routine et liste des équipements utilisés à cette fin, liste des paramètres de processus à vérifier (ceci est particulièrement nécessaire lorsque des techniques de nettoyage automatisées ou semi-automatisées doivent être utilisées)
- Des emplacements d'échantillonnage clairement définis, des procédures d'échantillonnage, y compris la justification de l'utilisation d'une certaine méthode d'échantillonnage, le nombre d'échantillons à prélever et toute exigence particulière devraient également être énoncés, c-à-d pour l'échantillonnage stérile/les produits sensibles à la lumière.
- Données sur les études de rétablissement, le cas échéant.
- Les critères d'acceptation, y compris la justification de l'établissement des limites spécifiques.
- Méthodes d'analyse, y compris la limite de détection et la limite de quantification de ces méthodes.
- Autres procédés de produits et équipements pour lesquels la validation prévue est valable selon un concept de "bracketing".
- Lorsque la revalidation ou le contrôle des changements seront requis.
- Le protocole devrait indiquer qu'un rapport sommaire doit être rédigé une fois les procédures de validation terminées.

Le protocole de validation du nettoyage doit être formellement approuvé par le manager pour s'assurer que les aspects relatifs au travail défini dans le protocole sont connus et acceptables. L'assurance de la qualité devrait participer à l'approbation des protocoles et des rapports.

4.11.2 Rapport de validation:

Selon l'ICH Q7, « A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarizing the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies. Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification. » [43]
Ce document a pour fonction d'analyser les données brutes dans le but de prendre une décision ou de traduire une tendance.

Il est rédigé en rappelant le principe de la validation, les critères d'acceptation et en tenant compte des éventuelles déviations par rapport au protocole initial.

4.11.3 Fiches des tests :

Les fiches de tests font partie des annexes au protocole de validation de nettoyage. Elles sont remplies lors de la réalisation des essais et permettent, conformément aux BPF, de regrouper les résultats en temps réel de façon manuscrite, lisible et indélébile, et d'éviter les retranscriptions pouvant être sources d'erreurs. Elles comportent la date de l'opération et le visa de l'opérateur.

Ces fiches de test doivent être les plus précises possible, indiquer le matériel utilisé, chaque dérive observée par rapport au protocole et tous les résultats obtenus. Elles permettent ainsi d'alléger considérablement la rédaction du rapport.[12]

4.11.4 Programme de revalidation :

Contrôle des changements/revalidation :[42]

Un système de contrôle des changements est nécessaire pour garantir que tous les changements susceptibles d'avoir une incidence sur le processus de nettoyage sont évalués et documentés. Les changements mineurs ou n'ayant aucune incidence directe sur la qualité finale ou en cours de fabrication doivent être traités dans le système de documentation.

Lors de la mise en œuvre des changements approuvés, tous les documents touchés par les changements devraient être révisés.

Revalidation : La revalidation est nécessaire pour s'assurer que l'influence de toute modification proposée sur la procédure de nettoyage valide est complètement prise en compte. La procédure révisée proposée pourrait devoir être évaluée avant la mise en œuvre courante. Lorsqu'aucune modification intentionnelle n'est apportée à une procédure, il est raisonnable de supposer qu'un opérateur dûment formé ou un système automatisé dûment qualifié sera en mesure d'exécuter la procédure de façon reproductible et d'obtenir le résultat souhaité. Il existe deux catégories de base de revalidation :

1. Revalidation en cas de changement connu (changements qui influent sur la qualité du produit).
2. Revalidation périodique effectuée à intervalles réguliers.

Revalidation périodique : Elle est nécessaire, car les changements de processus peuvent se produire graduellement au cours d'une période de temps ou en raison de l'usure de l'équipement. La nature et l'importance des changements déterminent l'étendue de la revalidation. Le minimum requis pour effectuer la revalidation de la procédure de nettoyage est de trois cycles de nettoyage. Il devrait au moins inclure des documents de contrôle des changements et des rapports d'écart, bien que l'efficacité du nettoyage après chaque épisode de nettoyage doive être vérifiée visuellement.

Chapitre 4 : Méthodes et technique de la validation de nettoyage.

De plus, l'efficacité des systèmes de nettoyage automatisés doit être évaluée. Si aucun changement important n'est observé, tous les éléments de preuve nécessaires pour prouver la validité de la procédure devraient être fournis. Les résultats doivent être consignés dans les dossiers de lot.

4.11.5 Déviation :

Une attention suffisante doit être accordée à tout écart par rapport au protocole.

Voici la façon de gérer tout écart qui peut survenir pendant ou après la validation du nettoyage :

- Description de l'écart.
- Évaluation de l'effet de l'écart sur la qualité du produit.
- Définition des actions correctives.[42]

Chapitre 5
RESULTATS ET DISCUSSIONS

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

5.1 Résultats De Produit Worst Case :

5.1.1 Les Produits Worst case :

Dans notre étude on a choisi le worst case dans chaque équipement au situation courante et à long terme selon leur « solubilité », vu que les résultats de PDE sont les même pour tous les médicaments.

1 Worst case des produits passant de Mélangeur « SERVOLIFT » :

Table 5.1 _ Pour les produits couramment fabriqués. [41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Dicef 500 mg capsules/15	Cefaclor	0.21	6	500	655
Lexin 1g fct 12b	Cefalexine	0.297	6	500	550

Les résultats de tableau montrent que Dicef 500 mg capsules/15 qui est le moins soluble donc il est choisi comme pire cas dans le Mélangeur SERVOLIFT aux situations courantes.

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

Table 5.2 _ Pour les produits à long terme. [41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Dicef 500mg capsules/ 15	Cefaclor	0.21	6	500	655
Lexin 1g fct 12b	Cefalexin	0.297	6	500	550
Megacef 200 mg	Cefixime(a nhydr)	0.104	6	500	390
Megacef 400 mg	Cexime(an hydr)	0.104	6	500	290
Ucef 250 mg	Cefuroxime	0.284	6	500	290
Ucef 500 mg	Cefuroxime	0.284	6	500	290
Megacef 40mg 40 ml et 60 ml	Cefixime (anhydr)	0.104	6	500	290
Megacef 100mg 40 ml et 60 ml	Cefixime (anhydr)	0.104	6	2	290

Les résultats de tableau montrent que Megacef 400 mg qui est le moins soluble donc il est choisi comme pire cas dans le Mélangeur SERVOLIFT à long terme.

2. Worst case des produits passant par la comprimeuse FETTE 1200I :

Table 5.3 _ Pour les produits couramment fabriqués. [41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Cedrox 1g tabs 12b	Cefadroxil monohydrate	0.399	6	500	655
Lexin 1g fct 12b	Cefalexine	0.297	6	500	550

Les résultats de tableau montrent que Lexin 1g fct 12b c'est le médicament le moins soluble parmi les autres médicaments donc il est choisi comme pire cas dans la comprimeuse FETTE.

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

Table 5.4 _ Pour les produits à long terme.[41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Cedrox 1g tabs 12b	Cefadroxil monohydrate	0.399	6	500	655
Lexin 1g fct 12b	Cefalexine	0.297	6	500	550
Ucef 250mg	Cefuroxime	0.284	6	500	290
Ucef 500mg	Cefuroxime	0.284	6	500	290

Les résultats de ce tableau montrent que Ucef 500mg est le produit qui est le moins soluble, donc il est choisi comme pire cas dans la comprimée FETTE.

3. Worst case des produits passant par la Pelliculeuse IMA :

Table 5.5 _ Pour les produits couramment fabriqués. [41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Lexin 1g fct 12b	Cefalexine	0.297	6	500	550

Les résultats de ce tableau montrent que Lexin 1g fct 12b est le moins soluble, donc il est choisi comme pire cas pour la pelliculeuse IMA.

Table 5.6 _ Pour les produits à long terme.[41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Lexin 1g fct 12b	Cefalexine	0.297	6	500	550
Ucef 250mg	Cefuroxime	0.284	6	500	290
Ucef 500mg	Cefuroxime	0.284	6	500	290

Les résultats de ce tableau montrent que UCEF 500 mg est le médicament le moins soluble parmi les autres médicaments, donc il est choisi comme pire cas dans la pelliculeuse IMA.

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

4. Worst case des produits passant par l'encapsuleuse Bosch GKF 1400 :

Table 5.7 _ Pour les produits couramment fabriqués.[41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Dicef 500mg capsules/ 15	Cefaclor	0.21	6	500	655
Lexin 1g fct 12b	Cefalexin	0.297	6	500	550
Omnicef 300mg caps/10	Cefdinir	0.0878	7	500	660

Les résultats montrent que Omnicef 300mg caps/10 c'est le médicament le moins soluble parmi les autres médicaments donc il est choisi comme pire cas dans l'encapsuleuse Bosch GKF 1400.

Table 5.8 _ Pour les produits à long terme.[41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Dicef 500mg capsules/ 15	Cefaclor	0.21	6	500	655
Lexin 1g fct 12b	Cefalexin	0.297	6	500	550
Omnicef 300mg caps/10	Cefdinir	0.0878	7	500	660
Megacef 200mg	Cefixime (anhydr)	0.104	6	500	650
Megacef 400mg 40 ml et 60 ml	Cefixime (anhydr)	0.104	6	2	650

Les résultats montrent que Omnicef 300mg caps/10 c'est le médicament le moins soluble parmi les autres médicaments donc il est choisi comme pire cas dans l'encapsuleuse Bosch GKF 1400.

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

5. Worst case des produits passant par la Blistreuse Uhlmann Bec 300 :

Table 5.9 _ Pour les produits couramment fabriqués. [41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Cedrox 1g tabs 12b	Cefadroxil Monohydrate	0.399	6	500	655
Dicef 500mg capsules/15	Cefaclor	0.21	6	500	655
Lexin 500mg capsules/20	Cefalexin	0.297	6	500	550
Lexin 1g fct 12b	Cefalexin	0.297	6	500	550
Omnicef 300mg Caps/10	Cefdinir	0.0878	7	500	660

Selon les résultats de tableaux Omnicef 300mg caps/10 c'est le médicament le moins soluble parmi les autres médicaments donc il est choisi comme pire cas dans la Blistreuse Uhlmann Bec 300.

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

Table 5.10 _ Pour les produits à long terme.[41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Cedrox 1g tabs 12b	Cefadroxil Monohydrate	0.399	6	500	655
Dicef 500mg capsules/15	Cefaclor	0.21	6	500	655
Lexin 500mg capsules/20	Cefalexin	0.297	6	500	550
Lexin 1g fct 12b	Cefalexin	0.297	6	500	550
Omnicef 300mg Caps/10	Cefdinir	0.0878	7	500	660
Megacef 200mg	Cefixime (anhydre)	0.104	6	500	390
Megacef 400mg	Cefixime (anhydre)	0.104	6	500	290
Ucef 250 mg	Cefuroxime	0.284	6	500	290
Ucef 500 mg	Cefuroxime	0.284	6	500	290

Selon les résultats de tableaux Omnicef 300mg caps/10 c'est le médicament le moins soluble parmi les autres médicaments donc il est choisi comme pire cas dans la Blistreuse Uhlmann Bec 300.

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

6. Worst case des produits passant par remplisseuse des poudres à suspension Tecnomaco :

Table 5.11 _ Pour les produits couramment fabriqués. [41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Lexin 250mg/5ml susp 100ml	Cefalexin	0.297	6	83.3	660
Omnicef 125mg /5ml susp 40ml	Cefdinir	0.0878	7	83.3	650
Omnicef 125mg /5ml susp 80ml	Cefdinir	0.0878	7	83.3	650

Selon les résultats de tableaux Omnicef 125mg/5ml Susp 80ml c'est le médicament le moins soluble parmi les autres médicaments donc il est choisi comme le pire cas dans remplisseuse des poudres à suspension Tecnomaco.

Table 5.12 _ Pour les produits à long terme. [41]

Nom de produit	PA	Solubilité dans l'eau (mg/ml)	Degré de la solubilité	PDE (g/jour)	La taille de lot (kg)
Lexin 250mg/5ml susp 100ml	Cefalexin	0.297	6	83.3	660
Omnicef 125mg /5ml susp 40ml	Cefdinir	0.0878	7	83.3	650
Omnicef 125mg /5ml susp 80ml	Cefdinir	0.0878	7	83.3	650
Megacef 40mg 40ml &60ml	Cefixime (anhydre)	0.104	6	83.3	290
Megacef 100mg 40ml &60ml	Cefixime (anhydre)	0.104	6	83.3	290

Selon les résultats de tableaux Omnicef 125mg/5ml Susp 80ml c'est le médicament le moins soluble parmi les autres médicaments donc il est choisi comme le pire cas dans remplisseuse des poudres à suspension Tecnomaco à long terme.

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

Il faut sélectionnée le worst case des produits dans chaque équipement de fabrication décrites dans le tableau ci-dessous :

Table 5.13 _ Produit Worst case[41]

La ligne	Equipement	Worst case au situation courante	Worst case à long terme
1	Mélangeur SERVOLIFT	Dicef 500 mg capsules/15	Megacef 400 mg
2	Comprimeuse FETTE i200	Lexin 1g fct 12b	Ucef 500mg
3	Machine d'enrobage IMA	Lexin 1g fct 12b	UCEF 500 mg
4	Machine d'encapsulation Bosch GFK	Omnicef 300mg caps/10	Omnicef 300mg caps/10
5	Blistreuse UhlmanBec 300	Omnicef 300mg caps/	Omnicef 300mg caps/
6	Rempliseuse des poudres à suspension Tecnomaco	Omnicef 125mg/5ml Susp 80ml	Omnicef 125mg/5ml Susp 80ml

5.2 Les Critères D'acceptation :

Dans notre cas les limites d'acceptation choisi c'est bien les critères visuels et des critères d'acceptabilité microbiologique bien précis. Le tableau suivant décrit les critères d'acceptantes pour le produit worst case de chaque ligne.

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

Table 5.14 _ les critères d'acceptantes pour les produits de worst-case dans la situation courante.[41]

Ligne	Equipement	Worst case au situation courant	MBS(kg)	Limite de nettoyage (g/100cm ²)	LOQ (g/ml)	LOQ (g/100cm ²)
1	Mélangeur Servolift	DICEF 500 mg caps	655	400	25 10 ⁻⁵	5
2	Comprimeuses Fette i200	LEXIN 1 g tablet	550	400	25 10 ⁻⁵	5
3	Machine d'enrobage IMA	LEXIN 1 g tablet	550	400	25 10 ⁻⁵	5
4	Mchine d'encapsulation Bosch GFK	OMNICEF 300 mg	660	400	50 10 ⁻⁵	10
5	Blistéreuse Uhlman Bec 300	OMNICEF 300 mg	660	400	50 10 ⁻⁵	10
6	Rempliseuse des poudres a suspension	Omnicef 125mg/5ml Susp 80ml	650	400	50 10 ⁻⁵	5

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

Table 5.15 _ les critères d'acceptantes pour les produits de worst-case à long terme.[41]

Ligne	Equipement	Worst case à long terme	MBS(kg)	Limite de nettoyage (g/100cm ²)	LOQ (g/ml)	LOQ (g/100cm ²)
1	Mélangeur Servolift	MEGACEF 400 mg	290	400	50 10 ⁻⁵	40
2	Comprimeuses Fette i200	UCEF 500 mg	290	400		40
3	Machine d'enrobage IMA	UCEF 500 mg	290	400		40
4	Mchine d'encapsulation Bosch GFK	OMNICEF 300 mg	660	400	50 10 ⁻⁵	10
5	Blistéreuse Uhlman Bec 300	OMNICEF 300 mg	660	400	50 10 ⁻⁵	10
6	Rempliseuse des poudres a suspension	Omnicef 125mg/5ml Susp 80ml	650	400	50 10 ⁻⁵	5

Les résultats montrent que les valeurs des critères d'acceptation choisi dans chaque équipement sont inférieures aux limites de quantification des méthodes analytique ce qui est en harmonie avec la politique de validation et la pharmacopée européenne ; donc d'une manière générale les résultats sont conformes aux normes.

5.2.1 Exemples de calcul de MACO par des trois méthodes :

Par exemple, Dicef 500 mg a été choisi comme produit A et Lexin 500 mg comme produit B pour ce calcul en tenant compte des doses pour adultes : [41]

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

Table 5.16 _ Dicesf 500 mg ADE and LOQ [41]

	ADE $\mu\text{g}/\text{j}$	LOQ ($\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$)
Dicesf 500 mg (667 kg)	500	40

Table 5.17 _ Data of Lexin 500 mg (728.0 kg) [41]

	ADE $\mu\text{g}/\text{j}$
MBS _B Lexin 500 mg (550.0 kg)	728kg
TDD _B	6000

Basée sur l'ADE :

$$MACO_{.A} \mu\text{g} = \frac{ADE_A \times MBS_B}{TDD_B} \quad (5.1)$$

Exemple de calcul de la limite de nettoyage :[41]
produit précédent / prochaine produit

$$MACO_{.A} \mu\text{g} = \frac{500 \times 728 \times 1000000}{6000} \quad (5.2)$$

$$MACO_{.A} \mu\text{g} = 60666666.67\mu\text{g} \quad (5.3)$$

Résultats du calcul des limites de nettoyage ($\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$) :

$$\frac{60666666.67 \times 100}{13073.12} = 464056.39\mu\text{g}/100\text{cm}^2 \quad (5.4)$$

Critère de 10 ppm :

Résultats du calcul des limites de nettoyage ($\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$) :[41]

$$\frac{10 \times 1000 \times MBS_{\text{prochaine}} \times \text{Areaswab}}{\text{Areatotale}} \quad (5.5)$$

Résultats du calcul des limites de nettoyage ($\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$) :

$$\frac{10 \times 1000 \times 728}{54531.03} = 13350.2\mu\text{g}/100\text{cm}^2 \quad (5.6)$$

Critère visuelle :

Le calcul le plus bas des trois critères suivants (critère visuel 1, critère d'ADE 2 et critère de 10 ppm 3) est de $400\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$. La valeur la plus basse que ces trois critères est choisi comme un critère d'acceptance qui est le critère visuel, Elle est de $400\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$. [41]

Chapitre 5 : Résultat et discussion.

5.3 Choix De Détergent :

Les salissures supposé worst case étant définie, il y a lieu de choisir un détergent adéquat, l'Aniostéride DDN est un agent nettoyant et désinfectant, il est utilisé pour les industries pharmaceutique pour une large gamme de produits, il présente des propriétés intéressantes en plus de son coût qui est raisonnable, ils sont aussi utilisés par Hikma pharmaceuticals depuis quelques années et n'a posé aucun problème de ce jour. Après les essais réalisés par les opérateurs sur une surface contaminé en traceur, pour atteindre une propreté visuelle sans abimer le matériel il ressort :

- Une concentration optimale au détergent : 2'
- Un temps de contact optimum entre la surface et le détergent : 5 min. [41]

CONCLUSION :

Le nettoyage est garant de la qualité du produit fabriqué. Il est présent depuis la pesé des matières premières jusqu'au conditionnement et au contrôle du produit fini.

Une perte de maîtrise entraînera donc des baisses de productivité et une augmentation des coûts de production. C'est pourquoi il ne doit pas être considéré comme un simple _ lavage _. Afin de s'assurer de l'efficacité du nettoyage, les industriels doivent mettre en place des stratégies de validation, conformément aux exigences réglementaires., qui permettent de démontrer formellement que le risque de contamination croisée par un mauvais nettoyage des équipements est éliminé.

Une connaissance approfondie des sources de contamination et des zones critiques des équipements permet de diminuer le risque de non qualité. Face aux multiples réglementations applicables une étude approfondie a donc été nécessaire. La validation de nettoyage doit être intégrée dans le cadre d'une politique globale de validation des procédés de nettoyage. Les trois étapes clefs sont à la réussite d'une validation de nettoyage sont :

- La définition d'une politique globale de validation.
- Une revue précise des conditions pré requises (qualification du matériel, procédure de nettoyage et formation du personnel, validation des méthodes analytiques.).
- L'élaboration de la stratégie basée sur le groupage et les pires des cas. Afin de compléter ce projet des séances de travail doivent être programmé par l'entreprise pour l'exécution des résultats trouvés.

Dans le cadre de la validation des différentes ligne de site de production des forme sèches des ATB de type céphalosporine , une mise en place d'une méthodologie de validation de nettoyage a été effectuée par la définition de worst case dans chaque ligne dans la situation courante et à long terme , le choix de détergent, sélections des équipements à valider , Nous avons vu aussi que , les critères de calcul des limites d'acceptation ont évolué, pour prendre en compte la toxicité réelle des produits chez l'Homme récemment, les exigences des Autorités européennes en matière de validation ont évolué, toujours dans le but final de ne pas nuire au patient.

Notre travail il est amené à être poursuivi des séances de travail doivent être programmé par l'entreprise pour continuer notre démarche et exécuter les résultats trouvés.

Néanmoins cette étude doit être compléter en tenant compte les recommandations suivantes :

- Compléter les prélèvements directs par les eaux de rinçage.
- Recherche de traces des résidus de l'agent de nettoyage DDN.

Liste des Abréviations :

AFNOR : Association Française de Normalisation.
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
5M : Main d'œuvre, Matériel, Matière, Méthode, Milieu.
AQ : Assurance Qualité.
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.
CA : Critère d'acceptation.
COT : Carbone Organique Total.
CEHT: Cleaned Equipment Hold Time.
CIP : Cleaning in Place.
CQ : Contrôle Qualité.
CQ : Laboratoire de Contrôle Qualité.
DC : Demande de Changement.
DL50 : Dose Létale médiane.
DP: Déviation Planifié.
DEHT: Dirty Equipment Hold Time.
EU-GMP : BFP Européennes.
FDA : Food and Drug Administration.
FTE : Full-Time Equivalent, travail à temps plein.
HSE : Service Hygiène, Sécurité, Environnement.
ISO: International Organization for Standarization.
LAF : Lit d'Air Fluidisé.
MACO : Maximum Acceptable Carry Over : contamination maximale autorisée.
MP : Matière Première.
NEP : Nettoyage En Place des équipements.
NOEL: No Observed Effect Level.
OTIF : On Time In Full, livraison à temps du client.
PA : Principe Actif.
PPM : Part per million.
QVM : Service de Qualification/Validation/Métrieologie.
QD : Qualification du Design.
QI : Qualification d'Installation.
QO : Qualification d'Opération.
QP : Qualification des Performances.
SF : Facteur de sécurité.
SCO : (swab Carryover) : la quantité admissible relative aux échantillons de l'essuyage.
SL : (Swab Limits) Le taux limite pour l'essuyage.
SR : (swab result) résultat l'essuyage.
ST : La surface de contacts entre le produit et l'équipement.
TCO : (Total Carry over) : totale de la contamination de surface et de l'eau de rinçage de tous les équipements.
TDD : La dose thérapeutique journalière.

Bibliographie

- [1] Ministère de l'Industrie de la Petite et Moyenne Entreprise et de la Promotion de l'Investissement., « Rapport sectoriel n°1 : L'industrie pharmaceutique ». Document de travail n° 21/DGIEEP/11, (Janvier 2011).
- [2] Hanane G., Etude comparative de deux médicaments Motilium et Nauseidum : Etude qualitative et statistique [Mémoire de Master en génie des procédés, Université Djilali Bounama, Algérie.] p 11-12.
- [3] Talbert M, Willoquet G et Labayle D., « Guide pharmacopée », Edition 2001.
- [4] Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard., Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, [livre].9ème Edition.
- [5] Aiache JM, Aiache S et Rennoux R., « Initiation à la connaissance des médicaments ». [Livre],2ème édition, Masson, Paris, (1995). ,p24.
- [6] Bonne Pratique de Fabrication (BPF) Partie 3 Gestion du Risque Qualité (ICH Q9). Version9., p 37-257. 2014/1bis.
- [7] BCMI SAS., « Guide de l'ultra propreté ». 6ème édition. (2008-2009).
- [8] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)., « Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) »,2015.
- [9] BCMI., « Le Guide de L'Ultra-Propreté ».7ème édition, (2013-2014).
- [10] Dandjinou, Maëlle Ifèdé., « Validation de nettoyage : enjeux et mise en place », [Thèse de Doctorat] .21juin2012.
- [11] Ameline Baricault., « Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage ». [Thèse de doctorat en pharmacie], dumas-01110167f. (2014).
- [12] Claire Bolzan., « La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées ». [Thèse de doctorat en pharmacie]. (2008), P 32-150, hal-01732086f.
- [13] Mlle LIAGRE Louise., « VALIDATION DU NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE Recommandations de la nouvelle annexe 15 des BPF », Faculté de Pharmacie de Lille, (13 avril 2018).
- [14] F. Sliwinski., Le nettoyage, un élément majeur de l'assurance qualité techniques et validation. [Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Lille, France]. (1995).
- [15] E. Lamouille., « La mise au point à la validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique », [Thèse de doctorat en pharmacie Université de Clermont I, France] ,(2004).
- [16] JM. Reinwalt, Faure Ingénierie., « Le traitement de l'air, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels ». [Livre].5° édition. (2005).
- [17] Henri Thebault, ENVITECH., « La maîtrise de la contamination : approches de management et d'organisation, Document réalisé pour le guide de l' ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels », [livre] 5ème édition, (2005).
- [18] BCMI., « Le nettoyage en salle propre, guide, méthodes et bonnes pratiques. Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels ». [Livre]. 5ème édition, (2005).

- [19] ASM., « Bonnes pratiques de fabrication (BPF) ». N0 2011/8 bis., (Juillet 2011).
- [20] JF. DULIERE, TECHNIP., « Les analyses de risques et la démarche HACCP dans les industries des sciences de la vie, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels », 5^{ème} édition. (2005).
- [21] Pascal Wehrli., « Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. » [Thèse de doctorat en pharmacie, Maloine 27, rue de l'école-de-médecine, 27500 Paris, France], (2007).
- [22] L. Laftine, « Validation de nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique ». [Thèse de doctorat en pharmacie, Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie. RABAT.], (2010).
- [23] L'HYGIÈNE EN OENOLOGIE : LE NETTOYAGE, Institu Français de la vigne et du vin, www.vignevin-occitanie.com.
- [24] D. KLUGER, POCHARD, MROZEK, SCHLUSSER, VOGELE, BOUSSER et al., « Hygiène en industrie alimentaire », Henkel France SA, (1981).
- [25] Boulououar Djamel., « STRATEGIE DE VALIDATION NETTOYAGE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ». [Mémoire de master en phi, Université de Blida, Alger], (2013).
- [26] Aspec. La chimie de base du nettoyage, Salles propres N°49,2007.
- [27] Jacques-Christian Darbord., « Décontamination, bionettoyage,désinfection,stérilisation Guide pratique ». [livre]. 7^{ème} édition, (2000).
- [28] C.Bolzan., « La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulière d'un central de pesée ». [Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Henri Poincar Nancy1, France.] ,(2003).
- [29] L.Conte., « Validation des procédés de nettoyage Application a un cas concret dans l'industrie pharmaceutique », [Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Henri Poincar Nancy1, France], (2003).
- [30] Oursel M-H Boinsent D, Diversy J., « La chimie de base du nettoyage, Salle propres ». (2007).
- [31] Laban F,Bouloumie C, Bousquet-Bedu M, Cavil J, Dumant A, Durand.F et al., (Septembre 1999), Choix et qualification des produits détergents et désinfectants. S.T.P Pharma Pratique., [livre]. P251-257.
- [32] Guide Aspec, « Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique », (1993).
- [33] Forum le point vert de la pharmacie et de la vie disponible sur le site, <http://pointvert.ecoleforum.com/t1923-validation-du-nettoyage>.
- [34] L'ISO 9001., « Qualité et Management par la qualité », (2008).
- [35] Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produit de Santé., « Bonne Pratique de Fabrication », juillet 2011, Chapitre 1 page15-17, Bulletin officiel No2011/8bis ; Fascicule spécial.
- [36] R. GNASSOU., « La validation des procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : Méthodologie et application ». [Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Toulouse 3, France] ,(2003).
- [37] FDA., «Guide to inspections of validation cleaning processes»,., july1993.
- [38] ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication - Annexe 15. Version amendée, décembre 2016.
- [39] A3P. Cahier pratique - Stratégie de validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique, juin 2013, La Vague N°38.
- [40] Patrick Katz., « Validation et qualification dans un environnement régulé : formateur chez BINDER GmbH ». [Livre Blanc BLINDER] , (9/20116).

[41] Protocole de validation de nettoyage Laboratoire Hikma pharmaceutical.

[42] Ramin Asgharian and Farzaneh Mehtarpour Hamedani, "Step by Step How to Do Cleaning Validation,INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACY and LIFE SCIENCES»,March,2014.

[43] ICH Q7 - Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients, November 2000.