

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA1 -



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Contribution à la validation d'une méthode de
nettoyage : cas de deux ateliers formes stériles solutions
injectables et solutés pour perfusion**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juin 2018

Présentée par :

- ❖ KORTEBY Zahida
- ❖ MAZA Manel

Devant le Jury :

- Dr. BENAIZ
Pharmacienne maitre-assistante en pharmacie galénique Présidente de Jury
- Dr. KHADER
Pharmacienne maitre-assistante en biophysique Examinatrice
- Dr. BENGUERGOURA
Maitre de conférences en chimie Examinatrice
- Dr. AYACHI
Pharmacienne maitre-assistante en pharmacie galénique Promotrice

2017/2018

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant qui nous a ouvert les portes du savoir et qui nous a donné la force et la volonté de poursuivre nos études.

*Au terme de cette étude nous tenons à exprimer nos remerciements à notre promotrice : **Dr. AYACHI Nabila** pour son encadrement, sa gentillesse et son aide à réaliser ce travail*

*Nous tenons à exprimer notre reconnaissance aux membres de jury, **Dr. BENAZIZ**, pour avoir accepté la présidence de ce jury et la direction de cette thèse*

***Dr. KHADER**, pour avoir bien voulu nous faire honneur d'examiner notre travail*

***Dr. BENGVERGOURA**, qui nous a honorés en acceptant d'être l'examinatrice de notre thèse*

*Nos remerciements vont aussi à l'ensemble du personnel du groupe SAIDAL Médéa et en particulier : **M. BOUKHELKHAL, Mme. HANINI, Karima, Takjeddine et Ilhem***

*Egalement à ceux du groupe SAIDAL Gué de Constantine surtout : **Fouad, Radouan, Farida et Fatima-Zohra***

Merci pour votre soutien, vos encouragements et votre aide

Merci à tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. Qu'ils acceptent nos humbles remerciements.

« Zahida & Manel »

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui sont chers à mon égard

A mes chers, respectueux et magnifiques parents,

Considérez ce travail comme le symbole de l'aboutissement de mes études et mon départ dans la vie, soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour tout l'amour que vous m'avez donné. Je vous aime

A mon grand-père, qu'ALLAH vous protège et vous garde

*A la mémoire de mes grands parents paternels et ma grand-mère maternelle,
qu'ALLAH garde leurs âmes dans son vaste paradis*

*A mes deux sœurs **Meriem** & **Amira**, Merci d'avoir toujours été présentes à mes côtés*

*A mon beau frère **Tewfik** et mon petit neveu **Youcef***

A toute ma famille

*A ma binôme, ma sœur **Manel** le travail avec toi est un plaisir*

*A toutes mes copines en particulier : **Sarah, Radjaa, Manal, Batoul, souha***

*A mes amies de stage : **Soumia, Karima, Ihsene, Mouna***

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés ensemble

Merci à tous ceux qui m'ont épaulé pendant ces dernières années.

Merci à tous ceux qui ont cru en moi

ZAHIDA...



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents qui m'ont toujours soutenue. Votre amour, votre présence, vos encouragements, vos conseils, vos sacrifices sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais. Un grand merci pour vous :

Nadjia et Mohammed.

Je remercie également ma binôme, mon amie, ma sœur Zahida tu étais toujours à mes coté. J'ai eu la chance de travailler avec toi. A toute la famille KORTÉBY.

A ma sœur Souad, son mari Amine et la petite Nihel. A mon frère Oussama, ma grand-mère Tassaadit, mes cousines Samira et Soumia et toute la famille MAZA.

A mon fiancé Salaheddine pour son soutien, son encouragement. A mes beaux parents, ma belle sœur Amel, mon beau frère Oussama et toute la famille ALLAL.

A mes amies : Aicha, Sarra, Zola, Loubna, Ferial, Assia, Amina, Soumia, Karima,

Mouna, Ihsene.

A ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

A vous tous merci.

MANEL...



TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT	
DEDICACE	
TABLE DES MATIERES	
LISTE DES TABLEAUX	x
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES ABREVIATIONS	
Introduction	1
<i>PARTIE THEORIQUE</i>	
Chapitre I : L'industrie pharmaceutique	
Introduction	4
I. Le médicament	4
I.1. Définition	4
I.2. Médicament : produit industriel	5
II. Référentiels de l'industrie pharmaceutique	6
II.1. Référentiels réglementaires :	6
II.1.1 Les Bonne Pratiques de Fabrication « BPF »	6
II.1.2. Les Current Good Manufacturing Practices « cGMPs »	7
II.1.3 Pharmacopées	7
II.2 Référentiels normatifs :	8
II.2.1. International Conference of Harmonisation « ICH »	8
II.2.2. International Organization for Standardization « ISO »	8
III. La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique	8
III.1. La qualité et l'assurance qualité	8
III.1.1 : La qualité	8
III.1.2. L'assurance qualité « AQ »	9
III.2. Le contrôle de la qualité	9
III.3. Management de la qualité	9
III.4. Validation et Qualification:	10
III.4.1. Définition de la validation	10
III.4.2. Les différents types de validation	11
III.4.2.1. La validation prospective	11

III.4.2.2. La validation rétrospective	11
III.4.2.3. La validation simultanée ou concomitante	12
III.4.3. Qualification des équipements de production	12

Chapitre II : Préparations parentérales

I. Définition	13
II. Classification des formes parentérales	14
III. Propriétés des préparations parentérales	15
IV. Conditions de fabrication des préparations injectables	16
IV.1. Les locaux	16
IV.1.1. Définition des Zones à atmosphère contrôlée « ZAC »	16
IV.1.2. Classification des ZAC	17
IV.1.3. Système de traitement de l'air	18
IV.2. Personnel	18
IV.2.1. Formation	18
IV.2.2. Règles d'hygiène et d'habillement	18
IV.3. Matières	20
V. Procédés de fabrication des préparations injectables	20
V.1. La stérilisation terminale (stérilisation par la chaleur humide à 121°C)	20
V.2. La filtration stérilisante	21
V.3. La préparation aseptique	22

Chapitre III : Méthodes de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique

I. Notion de nettoyage	23
I.1. Définition du nettoyage	23
I.2. Objectif du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique	23
I.3. La contamination	23
I.3.1. Définition	23
I.3.2. Les différents types de contamination	23
I.3.3. Les sources et les vecteurs de la contamination	25
I.3.4. Contrôle de la contamination	26
I.4. Les paramètres influençant le nettoyage	26
I.5. Les différents types de nettoyage	27
I.6. Les agents de nettoyage	28
I.6.1. Le détergent	29
I.6.1.1. Définition	29

I.6.1.2. Types de détergents	29
I.6.1.3. choix et usage du détergent	30
I.6.2. Le désinfectant	31
I.6.2.1. Définition	31
I.6.2.2. Choix et usage du désinfectant	31
II. Validation des méthodes de nettoyage	32
II.1. Définition et objectif	32
II.1.1. Définition	32
II.1.2. Objectif	32
II.2. Conditions pré-requises à la validation du nettoyage	32
II.2.1. Qualification des locaux et des équipements	33
II.2.2. Qualification du personnel chargé du nettoyage	33
II.2.3. Qualification du matériel et des agents de nettoyage	33
II.2.3.1. Matériel	33
II.2.3.2. Agents de nettoyage	33
II.2.4. Détermination des contaminants recherchés	34
II.2.5. Critère d'acceptation	34
II.2.5.1. Critère d'acceptation visuel	34
II.2.5.2. Calcul du critère d'acceptation des ingrédients actifs	34
II.2.5.3. Critère d'acceptation de contamination microbiologique	35
II.2.6. Méthodes d'échantillonnage	35
II.2.6.1. Echantillonnage direct des surfaces « écouvillonnage »	35
II.2.6.2. Echantillonnage indirect « solutions de rinçage »	35
II.2.6.3. Plan d'échantillonnage	36
II.2.7. Méthodes d'analyse	37
II.2.7.1. Critère de choix de la méthode	37
II.2.7.2. Analyses physicochimiques	37
II.2.7.3. Analyses microbiologiques	38
II.2.7.3.1. Filtration sur membrane	38
II.2.7.3.2. Ensemencement direct	38
II.2.7.4. Analyses toxicologiques: LAL test	38
II.2.7.5. Analyses particulières	38
II.3. Stratégie adoptés à la validation du nettoyage	38
II.3.1. Choix de la stratégie de nettoyage	39
II.3.2. Plan directeur de validation « PDV »	40

II.3.3. Protocole de validation	40
II.3.4. Rapport de validation	41
II.3.5. Procédure de nettoyage	41
II.3.6. Suivi de la validation de nettoyage et revalidation	43

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction	45
II. Objectif	45
III. Lieu de l'étude	45
III.1. Présentation du groupe SAIDAL	45
III.2. Historique du groupe SAIDAL (1964-2014)	46
III.3. Filiales du groupe SAIDAL	46
III.4. Présentation de l'unité ANTIBIOTICAL	47
III.5. Présentation de l'unité BIOTIC, Gué de Constantine	48
IV. Matériel et méthode	48
IV.1. Choix des outils de l'étude	48
IV.2. Matériels	49
IV.2.1. Equipements	49
IV.2.1.1. Equipements de fabrication des formes stériles	49
A) Equipement de fabrication des solutions injectables	49
B) Equipement de fabrication des solutés massifs	51
IV.2.1.2. Equipements de nettoyage	52
A) Matériels de nettoyage	52
B) Agent de nettoyage	53
IV.2.1.3. Equipements de contrôle	55
A) Equipements de contrôle des eaux de rinçages	55
B) Equipements de contrôle microbiologique de l'air et des surfaces	56
IV.2.2. Milieu	57
IV.2.2.1. Présentation des 2 ateliers	57
IV.2.2.2. Schéma des 2 ZAC	58
IV.2.3. Les produits étudiés (matières)	59
IV.2.4. Personnel (main d'œuvre)	60
IV.3. Méthodes	62
IV.3.1. Méthodes de nettoyage	62

A)Méthode de nettoyage des équipements de fabrication des solutions injectables	62
B)Méthode de nettoyage des équipements de fabrication des solutés massifs	63
IV.3.2. Méthodes de nettoyage des surfaces	64
IV.3.3. Méthodes de stérilisation et désinfection de l'air	64
A)Méthode de stérilisation à la Formaline pour l'atelier de fabrication des solutions injectables	64
B)Désinfection Aérosept pour l'atelier de fabrication des solutés pour perfusion	65
IV.3.4. Méthodes de prélèvements des échantillons	65
A)Type de prélèvement des échantillons	65
B)Les points de prélèvement	65
C)Méthodes de prélèvement aux de rinçages	66
IV.3.5. Méthodes de contrôles des eaux de rinçage	66
IV.3.5.1. Analyses physico-chimiques	66
A)Caractères organoleptiques (aspect)	66
B)Mesure du pH	67
C)Mesure de la conductivité	67
D)Dosage par HPLC	67
E)Dosage par polarimètre	70
IV.3.5.2. Analyses toxicologiques	70
IV.3.5.3. Analyses microbiologiques	71
A)Contrôle de l'air (BIOTEST) par les boites de sédimentation	71
B)Contrôle de la surface	72
V. Résultats et discussion	73
Conclusion	85
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	86
ANNEXE	
Résumé	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification des formes parentérales	14
Tableau 2: Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air (ANSM 2017)	17
Tableau 3: Comparaison des méthodes de nettoyage manuel/automatique	28
Tableau 4: Avantages et inconvénients des méthodes d'échantillonnage	36
Tableau 5: Caractéristiques des différentes méthodes analytiques	37
Tableau 6: Historique du groupe SAIDAL	46
Tableau 7: Equipements utilisés dans la fabrication des solutions injectables	49
Tableau 8: Equipements utilisés dans la fabrication des solutés pour perfusions	51
Tableau 9: Matériels de nettoyage	52
Tableau 10: Caractéristiques et rôle des agents de nettoyage dans les 2 lieux de fabrication	53
Tableau 11: Equipements de contrôle utilisés dans les analyses des eaux de rinçages	55
Tableau 12: Equipements de contrôle microbiologique	56
Tableau 13: Composition des 2 ateliers de fabrication	57
Tableau 14: Liste des produits	59
Tableau 15: Méthode de nettoyage des équipements de fabrication des solutions injectables	62
Tableau 16: Méthode de nettoyage des équipements de fabrication des solutés massifs	63
Tableau 17: Méthode de nettoyage des surfaces	64
Tableau 18: Points de prélèvement	66
Tableau 19: Conditions opératoire de l'HPLC pour le produit A	68
Tableau 20: Conditions opératoire de l'HPLC pour le produit B	69
Tableau 21: Conditions opératoire de l'HPLC pour le produit C	69
Tableau 22: Mode opératoire du LAL test	71
Tableau 23: Limites recommandées de contamination microbiologique selon les BPF	72
Tableau 24 : Limites recommandées du contrôle de la surface selon les BPF	72
Tableau 25: Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit A 20mg/ml	73
Tableau 26: Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit B 4mg/ml	74
Tableau 27: Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit C 10mg/2ml	75
Tableau 28: Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit D 5%	76
Tableau 29: Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit E 0,9%	77
Tableau 30 : Résultats du contrôle microbiologique de l'atelier de production des solutions injectables.	79
Tableau 31: Résultats du contrôle microbiologique de l'atelier de production des solutés pour perfusion	80

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Mise au point d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique	4
Figure 2: Roue de Deming	9
Figure 3: Préparation injectable	14
Figure 4: Perfusion	14
Figure 5: Préparation à diluer pour injection ou pour perfusion	14
Figure 6: Poudre pour injection ou pour perfusion	14
Figure 7: Gel injectable	15
Figure 8: Implant	15
Figure 9: Zone à atmosphère contrôlée	16
Figure 10: Flux d'air au niveau de la ZAC	18
Figure 11: Lavage aseptique des mains	19
Figure 12: Tenue vestimentaire en zone stérile	19
Figure 13: Schéma du procédé de fabrication de forme parentérale par stérilisation à l'autoclave	21
Figure 14: Schéma du procédé de fabrication de forme parentérale par filtration stérilisante	21
Figure 15: Schéma du procédé de fabrication de forme parentérale en aseptique	22
Figure 16 : Fibre textile	24
Figure 17 : Escherichia coli	24
Figure 18 : Nombre de particules $>0,5 \mu\text{m}$ émises par minute, selon l'activité	25
Figure 19: Diagramme des 5M représentant les paramètres de la maîtrise de contamination	26
Figure 20: Cycle de SINNER	27
Figure 21: CIP, système de nettoyage d'un bioréacteur	27
Figure 22: COP, nettoyage de verrerie dans une machine à laver	27
Figure 23 : Nettoyage manuel d'un équipement	28
Figure 24: Choix du détergent	31
Figure 25 : Ecouvillon pour prélèvement direct	35
Figure 26: Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage	41
Figure 27: Représentation du groupe SAIDAL	46
Figure 28: Organigramme des filiales de production du groupe SAIDAL	47
Figure 29: Distillateur	49
Figure 30: Etuve	49
Figure 31: Autoclave	49
Figure 32: Réacteur	50
Figure 33: Pré-filtre	50
Figure 34: Ballon de récolte	50

Figure 35: Remplisseuse	50
Figure 36: Distillateur	51
Figure 37: Cuve	51
Figure 38: Bac de lavage film	51
Figure 39: Remplisseuse	51
Figure 40: Autoclave	51
Figure 41: Matériels de nettoyage	52
Figure 42: Aérosept	52
Figure 43: pH-mètre	55
Figure 44: Conductimètre	55
Figure 45: HPLC « Waters » (référence Y9330)	55
Figure 46: Polarimètre « Automat.P »	56
Figure 47: Equipements de contrôle toxicologique	56
Figure 48: Boite de sédimentation	56
Figure 49: Ecouillons pour contrôle	57
Figure 50: Schéma de l'atelier de fabrication des préparations injectables	58
Figure 51: Schéma de l'atelier de fabrication des solutés pour perfusions	59
Figure 52: Mode de l'emploi de l'ANIOS DVA HPH dans un générateur d'aérosol Aérosept	65
Figure 53: Swab test	72

LISTE DES ABREVIATIONS

R-D : Recherche-Développement.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

cGMPs: current Good Manufacturing Practices.

ICH: International Conference of Harmonisation.

ISO: International Organization for Standardization.

CFR: Code of Federal Regulation.

FDA: Food and Drug Administration.

USP: United States Pharmacopoeia.

P.M.A: Pharmaceutical Manufactures Association.

AQ: Assurance Qualité.

PDCA: Plan, Do, Check, Act.

SMQ: Système de Management Qualité.

A.M.M: Autorisation de Mise sur le Marché.

QC: Qualification de la Conception.

QI: Qualification de l'Installation.

QO: Qualification Opérationnelle.

QP: Qualification des Performances.

PA: Principe Actif.

SC : Sous-cutanée. **IM** : Intramusculaire. **IV** : Intraveineuse.

ID : Intradermique. **IR** : Intrarachidienne. **IA** : Intra-artérielle. **IC** : Intracardiaque.

pH : Potentiel en ion Hydrogène.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

Mosm : milliosmole.

LD : Ligne directrice.

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée.

SAS : Sale Avant Stérile

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

d: diamètre.

HEPA: High Efficiency Particle Air.

EPPI: Eau pour préparation injectable.

AFNOR : Association Française de Normalisation.

MP : Matière première.

AC : Articles de conditionnement.

CIP : Cleaning In Place. **NEP:** Nettoyage En Place.

COP: Cleaning Out of Place. **NHP :** Nettoyage Hors Place.

EDTA : Ethylène diamine tétra-acétique.

ppm : partie par million.

UV : Ultraviolet.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance.

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse.

COT : Carbone organique total.

LAL : Limulus Amebocyte Lysate.

PVD : Plan directeur de validation.

VN : Validation du Nettoyage.

PCA : Pharmacie centrale algérienne.

SNIC : Société Nationale des Industries Chimiques.

UCC : Unité commerciale centre.

UDO : Unité de distribution ouest.

UDB : Unité de distribution Batna.

G.D.C : Gué De Constantine.

µs : micro siemens.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

E: Excipient.

C/F: CLEAR-FLEX.

M: molaire.

EU: Endotoxin Units.

UFC: Unité formant colonie.

NA: Non appliqué.

Introduction

Afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits qu'elle fabrique, l'industrie pharmaceutique doit maîtriser l'intégralité de ses procédés de fabrication. Un des procédés les plus exigeants est celui permettant d'obtenir des médicaments stériles.

La fabrication de médicaments stériles nécessite de respecter une réglementation stricte. En effet, pour pouvoir revendiquer une apyrogénicité, une absence de micro-organismes et de particules, l'industrie pharmaceutique doit mettre en place des mesures adéquates. Ceci afin de maîtriser la qualité du médicament tout au long de sa fabrication.



Le nettoyage est l'un des moyens clés qui permet de limiter les différents types de contaminations lors des étapes critiques du procédé de fabrication, c'est un processus qui présente une succession logique d'actions mécaniques et chimiques visant à éliminer les souillures d'une surface. Donc c'est le garant de la qualité du produit fabriqué.

L'efficacité de ce procédé doit être prouvée pour toute fabrication de médicaments donc elle doit faire l'objet d'une validation, et ce conformément aux exigences réglementaires.

Notre travail a été réalisé dans le cadre du contrôle de la méthode de nettoyage des équipements et des locaux dans deux ateliers de production stérile. Le premier atelier se trouvant au niveau de l'usine de Médéa dédié pour la fabrication de solutions injectables de différentes classes pharmacologiques où nous avons pu suivre la procédure de nettoyage de trois produits : un produit anti-inflammatoire, un antiémétique et un glucocorticoïde.

Le deuxième atelier se trouvant au niveau de l'usine de Gué de Constantine dédié pour la fabrication de solutés massifs de réhydratation pour lequel nous avons aussi suivi le nettoyage.

Ce manuscrit se subdivise en trois parties :

- Une partie bibliographique qui décrit une étude fondamentale sur le nettoyage des équipements de production pharmaceutique et sa validation, une énumération des différents textes réglementaires à suivre, ainsi que les caractéristiques des préparations parentérales.
- Une partie pratique abordant le travail expérimental réalisé lors d'un stage industriel au sein des ateliers de production des médicaments stériles, qui consiste à contrôler les méthodes de



nettoyages utilisées, ainsi que les prélèvements effectués pour les contrôles physico-chimiques, toxicologiques et microbiologiques.

- Une dernière partie qui comprend les résultats et discussion du contrôle effectué sur les différents prélèvements et ceux-ci sont accompagnés des commentaires et des explications précises.

Au terme de notre travail nous avons abouti à des résultats conformes des paramètres analytiques physico-chimiques, toxicologiques et microbiologiques retenus pour la vérification de la méthode de nettoyage et ce pour les différentes classes d'empoussièrement étudiées (A, B et C).



Partie théorique

Chapitre I: L'industrie pharmaceutique

Introduction :

L'industrie pharmaceutique est issue de l'officine, à l'origine, les pharmaciens dans leurs arrières boutiques entreposaient et préparaient les médicaments, cette pratique artisanale a débouché par la suite sur une industrialisation de la pharmacie.

L'industrie pharmaceutique est devenue un élément important des systèmes de santé, dans le monde entier, elle représente un secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire.

Elle repose principalement sur la recherche-développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers, à laquelle s'ajoutent des connaissances pharmacologiques et toxicologiques très variables ainsi que l'expérience clinique comme c'est indiqué dans la Figure 1.

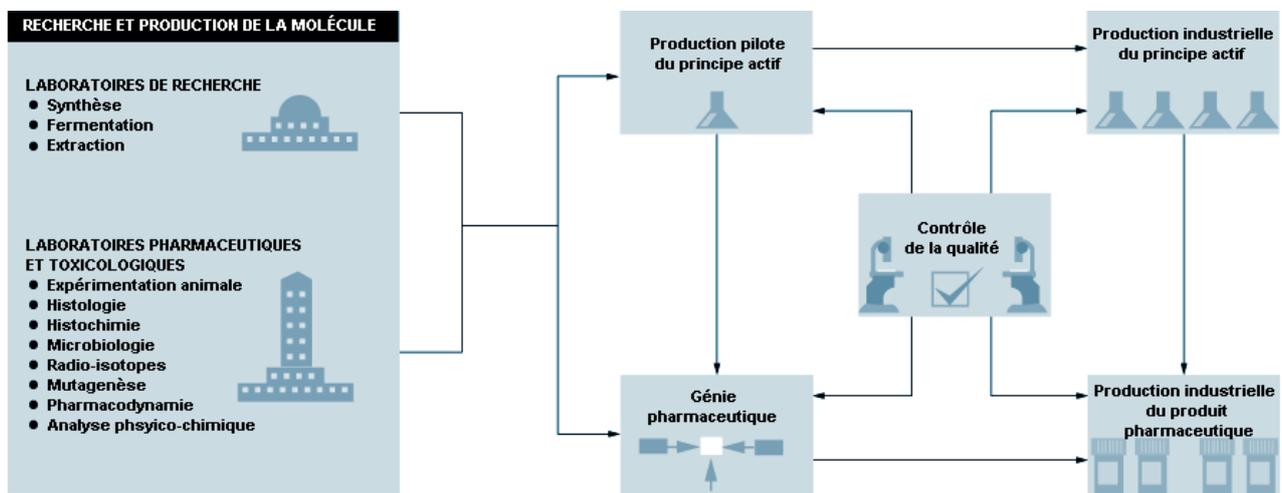


Figure 1: Mise au point d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique ^[1]

I. Le médicament :

I.1. Définition : ^[2]

La loi n°08-13 du 20 juillet 2008 du code algérien de la santé modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé, définit le médicament comme suit :

« Article 4 - On entend par médicament, au sens de la présente loi : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques. »



I.2. Médicament : produit industriel : [3]

Le médicament ne doit pas être considéré comme un produit mais un service tourné vers le patient:

- ♣ Il a une vocation de santé publique : c'est un produit réglementé qui n'est pas soumis aux mêmes lois de l'offre et de la demande qu'un produit de consommation courante.
- ♣ C'est un produit actif nécessaire à la santé, mais qui peut comporter des risques : c'est pourquoi la totalité du cycle (production, dispensation, récupération) du médicament est très étroitement encadrée et confiée à la responsabilité des pharmaciens.
- ♣ C'est un bien industriel : il est fabriqué par des entreprises dont la rentabilité doit assumer une recherche de haut niveau et coûteuse.
- ♣ L'industrie pharmaceutique qui gère la recherche, le développement et la fabrication des médicaments est soumise à des règles de bonnes pratiques.
- ♣ La dispensation en officine fait suite soit à une prescription médicale, soit à un avis du pharmacien, soit à une demande du malade. Le médecin et/ou le pharmacien vérifient le bien-fondé de la prise du médicament et indiquent au patient les conditions de bonne utilisation et la posologie à respecter.
- ♣ Une notice obligatoire est incluse dans chaque boîte. Des mentions réglementaires doivent figurer sur la notice, notamment :
 - Le nom du médicament et sa forme pharmaceutique.
 - La dénomination commune internationale (DCI).
 - Le nom du laboratoire et du fabricant.
 - La composition, les indications thérapeutiques, les précautions d'emploi, le mode d'emploi et la posologie.
 - Elles informent également l'utilisateur sur les règles de bon usage du médicament.

Aujourd'hui, le médicament est l'un des produits les plus contrôlés et les plus sécurisés dans le secteur industriel où la réglementation est toujours plus exigeante.

II. Référentiels de l'industrie pharmaceutique :

Malgré les différentes formes pharmaceutiques des produits pouvant être commercialisés ou encore la complexité du procédé de fabrication, l'ensemble des réglementations suivantes vont fournir aux industriels les outils nécessaires pour garantir la bonne qualité, l'efficacité et la sécurité des produits fabriqués.

On distingue deux types de référentiels : [4]

- ♣ Ceux d'application obligatoire (BPF/ cGMPs/ Pharmacopée....)
- ♣ Et ceux d'application volontaire (les normes : ICH /ISO...)

II.1. Référentiels réglementaires :

II.1.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication « BPF » : [4]

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les 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).

Les BPF constituent un des éléments de l'assurance qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requise par l'autorisation de mise sur le marché.



Les BPF représentent donc un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donné.

Constitué de 9 chapitres, ce texte opposable rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries opérant dans le domaine pharmaceutique :

- ♣ Gestion de la qualité.
- ♣ Personnel.
- ♣ Locaux et matériel.
- ♣ Documentation.
- ♣ Production.

- ♣ Contrôle de la qualité.
- ♣ Fabrication et analyse en sous-traitance.
- ♣ Réclamation et rappel de médicaments.
- ♣ Auto-inspection.

II.1.2. Les Current Good Manufacturing Practices « cGMPs »: [5]

Les current Good Manufacturing Practices sont l'équivalent des BPF aux Etats Unis. Tout comme ces derniers, les cGMPs décrivent les pratiques de production et les mesures à appliquer pour garantir la sécurité des produits de santé. Ces bonnes pratiques, sont des lois incluses dans le Code of Federal Regulation, sous le titre 21, chapitre 1, sous-chapitre C, partie 210 et 211(21 CFR part 210, part 211). Ces documents sont utilisés par les inspecteurs de la FDA (Food and Drug Administration) lors de leurs inspections, pour donner ou renouveler un agrément à un établissement dans le but de vendre un médicament sur le sol américain.



II.1.3 Pharmacopées: [6]

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destinée à être utilisé par les professionnels de la santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Le rôle de la pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. Ces normes font autorité pour toute substance figurant dans la pharmacopée ; celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

La pharmacopée est indispensable à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, aux laboratoires chargés de contrôle qualité et aux services d'enregistrement des médicaments. On distingue :

- ♣ La pharmacopée française.
- ♣ La pharmacopée européenne.
- ♣ La pharmacopée américaine « USP ».
- ♣ La pharmacopée japonaise.

II.2 Référentiels normatifs :

II.2.1. International Conference of Harmonisation « ICH »:^[7]

La conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, du Japon et Etats-Unis dans le but de définir les normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments.

L'ICH est une initiative tripartite regroupant 17 pays à revenus élevé. A ce jour, elle a publié plus de 45 directives qui précisent les conditions techniques à respecter pour des étapes spécifiques du processus d'homologation des médicaments. Ces directives ont été élaborées par des groupes de spécialistes délégués par les autorités de réglementation pharmaceutique et par l'industrie pharmaceutique des pays membres de la conférence. Chaque directive reflète un haut niveau scientifique, à l'avantage de la technologie.

II.2.2. International Organization for Standardization « ISO »:^[8]

L'ISO pour traduction française « Organisation Internationale de Normalisation ». Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.



III. La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique :

III.1. La qualité et l'assurance qualité :

III.1.1 : La qualité :

L'ISO définit la qualité comme étant : « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. »^[4]

Selon la Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A) « La qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit. »^[9]

III.1.2. L'assurance qualité « AQ » :

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle présente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. [4]

La pratique quotidienne de l'assurance qualité repose principalement sur une démarche appelée la « roue de Deming » basée sur le PDCA : c'est une illustration parfaite d'amélioration constante et progressive de la qualité.

On entend par PDCA : [10]

- ♣ Plan : planifier, préparer.
- ♣ DO : faire, réaliser, développer.
- ♣ Check : vérifier, contrôler.
- ♣ Act : agir, réagir.

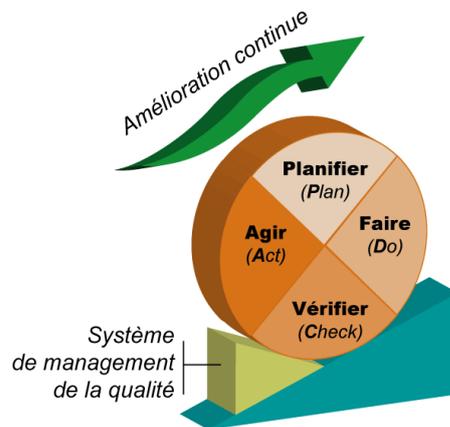


Figure 2: Roue de Deming [10]

III.2. Le contrôle de la qualité : [4]

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

III.3. Management de la qualité : [11]

Le management de la qualité est défini par la norme ISO 9000 : 2000 comme « un ensemble d'activités coordonnées pour orienter et contrôler un organisme en matière de qualité. ».

Le système de management qualité SMQ traduit une nouvelle organisation de l'entreprise où la qualité devient l'élément de management. Il repose sur l'ensemble des directives de prise en compte et de mise en œuvre de la politique qualité, nécessaire à la maîtrise et à l'amélioration des divers processus d'une organisation.

Les objectifs du SMQ sont doubles : garantir la qualité du produit et accroître la satisfaction des clients. Cela impose l'engagement formel de la direction ainsi que du personnel de l'entité, par l'instauration de relations mutuelles bénéfiques entre l'organisme et les clients, mais aussi les autres parties intéressées (fournisseurs, partenaires, actionnaires, institutions,...)

Le management de la qualité repose sur huit principes permettant de faciliter la réalisation des objectifs « qualité » :

- ♣ L'orientation client de l'organisation ;
- ♣ Le leadership ;
- ♣ La participation de personnel ;
- ♣ L'orientation processus de l'organisation ;
- ♣ L'approche systémique du management ;
- ♣ L'amélioration continue ;
- ♣ La prise de décision factuelle ;
- ♣ La relation mutuellement bénéfique avec les fournisseurs.

III.4. Validation et Qualification:

III.4.1. Définition de la validation :

La validation est « l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tous processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. »^[4]

Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

Selon les BPF Ligne Directrice 15 :

- ♣ La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective).
- ♣ Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée.

- ♣ Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement.

III.4.2. Les différents types de validation: ^[12]

III.4.2.1. La validation prospective :

C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente. Elle doit comporter au minimum les éléments suivants :

- ♣ Brève description du procédé ;
- ♣ Résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier ;
- ♣ Liste des équipements/installations destinés à être utilisés ;
- ♣ Spécifications du produit fini en vue de la libération ;
- ♣ Liste des méthodes analytiques, le cas échéant ;
- ♣ Contrôles en cours de fabrication proposés, assortis des critères d'acceptation ;
- ♣ Essais supplémentaires à pratiquer, assortis des critères d'acceptation et de la validation analytique, le cas échéant ;
- ♣ Plan d'échantillonnage ;
- ♣ Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- ♣ Fonctions et responsabilités
- ♣ Proposition de calendrier.
- ♣ Les lots fabriqués aux fins de la validation du procédé doivent être de taille identique aux futurs lots industriels.
- ♣ Lorsque les lots de validation sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux BPF, ainsi qu'à l'AMM.

III.4.2.2. La validation rétrospective :

C'est la validation d'un procédé pour un produit qui a été commercialisé sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot.

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

La validation de tels procédés doit se fonder sur des données historiques. Les étapes qu'elle comporte consistent à élaborer un protocole spécifique et à rendre compte des résultats de l'examen des données en vue d'en tirer une conclusion et des recommandations.

III.4.2.3. La validation simultanée ou concomitante :

Elle s'effectue à titre exceptionnel, en cours de production de routine de produits destinés à la vente. Elle doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé. Elle possède les mêmes exigences documentaires que la validation prospective.

III.4.3. Qualification des équipements de production : ^[12]

La qualification est une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

Avant de débiter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée. La qualification est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée :

♣ Qualification de la conception (QC) :

Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

♣ Qualification de l'installation (QI) :

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant

♣ Qualification opérationnelle (QO) :

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

♣ Qualification des performances (QP) :

Vérification documentée les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

Chapitre II : Préparations parentérales

I. Définition :

D'après la Pharmacopée européenne 9.0, les préparations parentérales sont des préparations stériles, destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Elles sont préparées par des méthodes visant à assurer leur stérilité et à empêcher



l'introduction de contaminants, la présence de pyrogènes et la croissance de micro-organismes. [13]

La voie parentérale est utilisée pour l'administration des médicaments dans les cas d'urgences ou lorsque les PA ne sont pas absorbés par les muqueuses gastriques et intestinales et/ou ils sont émétiques, détruits et inactivés par les sécrétions du tractus digestif.

- Les principales voies d'administration (voies générales) : [14]
 - ♣ Voie sous-cutanée **SC** : administration sous la peau à faible volume 1 à 2 ml
 - ♣ Voie intramusculaire **IM** : administration dans le tissu musculaire profond, volume compris entre 5 à 20 ml
 - ♣ Voie intraveineuse **IV** : administration dans la veine, volumes importants > 20 ml
En perfusion les volumes peuvent atteindre les centaines de millilitres

Les autres modes d'administration : ID, IR, IA, IC...qui sont d'utilisation moins courante et réservés à l'obtention d'un effet local.

- Les avantages de l'administration parentérale :
 - ♣ Rapidité d'action : pas de phase d'absorption ou phase d'absorption minimisée.
 - ♣ Biodisponibilité optimale ou maximale : peu ou pas de dégradation du PA.
 - ♣ Administration de produit non absorbables ou dégradables par d'autres voies.
 - ♣ Traitement de patients inconscients et comateux.
- Les limites de l'administration parentérale :
 - ♣ Douleur à l'injection.
 - ♣ Traitement difficile en ambulatoire.
 - ♣ Recours à un personnel qualifié pour l'administration.
 - ♣ Coût élevé
 - ♣ Le matériel utilisé (seringue) doit être stérile.

II. Classification des formes parentérales : ^[15]

Le tableau ci-après récapitule les cinq formes pharmaceutiques des préparations injectables :

Tableau 1 : Classification des formes parentérales

Formes destinées à la voie injectable	Définitions	Figures
<p>Les préparations injectables</p>	<p>Solutions, émulsions ou dispersions de PA dans l'eau, dans un liquide non aqueux, ou dans un mélange des deux liquides.</p>	 <p>Figure 3: Préparation injectable</p>
<p>Les préparations pour perfusion</p>	<p>Des solutions aqueuses ou émulsions en phase externe aqueuse stériles, normalement rendues isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume.</p>	 <p>Figure 4: Perfusion</p>
<p>Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion</p>	<p>Des solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié, avant l'administration. Après dilution, elles satisfont aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion.</p>	 <p>Figure 5: Préparation à diluer pour injection ou pour perfusion</p>
<p>Les poudres pour injection ou pour perfusion</p>	<p>Des substances solides stériles, réparties dans leurs récipients définitifs, elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié, une solution limpide pratiquement exempte de particules ou une suspension uniforme.</p>	 <p>Figure 6: Poudre pour injection ou pour perfusion</p>

<p>Les gels injectables</p>	<p>Gels stériles dont la viscosité permet de garantir une libération modifiée de la (ou des) substance(s) active(s) au site d'injection</p>	 <p>Figure 7: Gel injectable</p>
<p>Les implants</p>	<p>Des préparations solides stériles d'une taille et d'une forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération des principes actifs sur une période étendue. Ils sont conditionnés en récipients stériles individuels.</p>	 <p>Figure 8: Implant</p>

III. Propriétés des préparations parentérales :

Les préparations injectables étant destinées à franchir à la suite d'une effraction les barrières protectrices que constituent la peau et les muqueuses, doivent répondre à un certain nombre d'exigences. Elles doivent être : limpides, neutres, isotoniques, stériles et apyrogènes. [4]

- 1) **La limpidité :** Les solutions pour usage parentéral, « examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules » [16]
- 2) **La neutralité :** Le pH joue un rôle important dans la fabrication des préparations injectables du fait qu'il conditionne la tolérance par l'organisme, sa stabilité donc sa conservation et son activité.

Le pH des liquides de l'organisme (sang, lymphes, LCR) est de l'ordre de 7,35-7,40. On cherche donc, dans les préparations injectables, à ne pas trop s'éloigner de la neutralité. [4]

- 3) **L'isotonie :** la pression osmotique de la préparation injectable doit se rapprocher de celle du plasma sanguin, pour éviter le mouvement net d'eau au travers de la membrane ou le phénomène d'osmose. C'est un paramètre très important pour les solutions IV pour éviter l'altération des globules rouges.

Une solution isotonique correspond à 0.9% en poids (ou 9g/l) de chlorure de sodium NaCl en solution aqueuse, et une pression osmotique de 270 à 300 mosm/kg ou /l. [17]

- 4) **La stérilité :** Absence de tout microorganisme, qu'il soit vivant ou revivifiable. [13]

- 5) **L'apyrogénicité** : les préparations injectables doivent être apyrogènes, c'est-à-dire ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer par injection une brusque élévation de température. Ces substances peuvent être produites par des bactéries, notamment les endotoxines présentes dans les parois des bactéries gram négatifs, des virus, des champignons et des levures. ^[18]

IV. Conditions de fabrication des préparations injectables :

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué. L'assurance de qualité revêt ici une importance particulière et ce type de fabrication doit strictement suivre des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point et validées. ^[19]

IV.1. Les locaux :

Selon les BPF LD.1 : « La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée, l'entrée dans ces zones doit se faire par des SAS réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. » ^[19]

IV.1.1. Définition des Zones à atmosphère contrôlée « ZAC » :

Selon la norme ISO 14644-1, la ZAC se définit comme suit: « Salle dans laquelle la concentration des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce, et dans laquelle d'autres paramètres pertinents, tel que la température, l'humidité et la pression non maîtrisées comme il convient » ^[20]



Figure 9: Zone à atmosphère contrôlée ^[21]

IV.1.2. Classification des ZAC : [19]

Pour la fabrication de médicaments stériles, on distingue quatre classes de zones à atmosphère contrôlée :

- ♣ **Classe A** : Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36-0,54 m/s dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé.
- ♣ **Classe B** : Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptique, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.
- ♣ **Classe C et D** : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être classés conformément à la norme EN/ ISO 14644-1.

Leur classification doit être clairement distincte de la surveillance de l'environnement « en activité ». La concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air est donnée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air (ANSM 2017)

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	0,5 µm (d)	5 µm	0,5 µm (d)	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

IV.1.3. Système de traitement de l'air : [20]

Le traitement de l'air dans la ZAC présente principalement un double intérêt :

- 1) Empêcher l'entrée de la contamination extérieure : L'air soufflé dans la ZAC doit être un air filtré (ultra propre), ceci est assuré par l'utilisation des filtres HEPA (High Efficiency Particle Air). Ces filtres retiennent 99.97% des particules en suspension dans l'air dont le diamètre est supérieur ou égal à 0.3 μm .
- 2) Eliminer en continu la contamination produite par les machines et les produits utilisés, ainsi que les particules émises par les opérateurs.

Au sein d'une ZAC, le flux d'air peut être : (ANNEXE I)

- ♣ Turbulent ; classe ISO 9 à ISO 6.
- ♣ Unidirectionnel ou laminaire ; classe ISO 5 et inférieur.

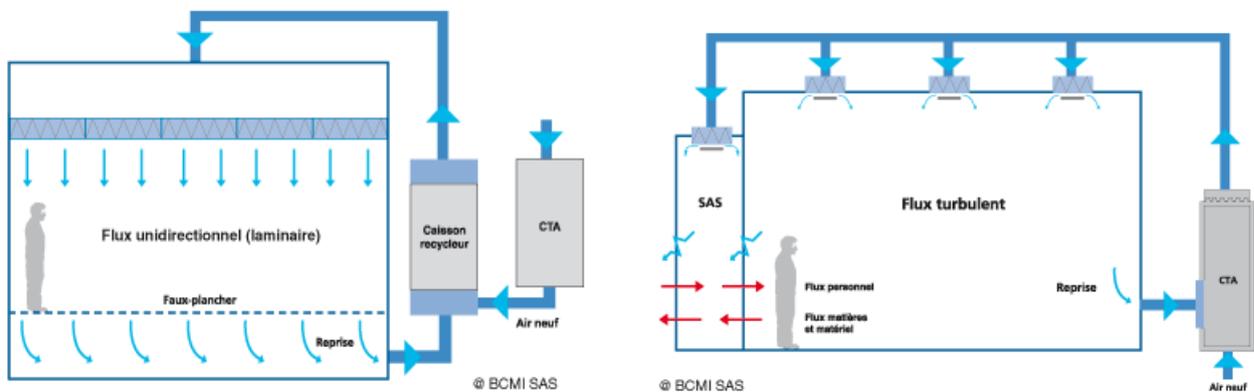


Figure 10: Flux d'air au niveau de la ZAC [23]

IV.2. Personnel :

IV.2.1. Formation : [19]

Le personnel constitue la principale source de contamination, pour cette raison le nombre de personnes présentes dans la ZAC doit être réduit au minimum. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones doivent recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stérile.

IV.2.2. Règles d'hygiène et d'habillement :

Les opérateurs qui vont travailler en stérile doivent être complètement en bonne santé, sans lésions ouvertes, ils doivent avoir une hygiène personnelle parfaite et une grande conscience de

l'importance de leur travail. [24]

Le personnel doit assurer une propreté et hygiène personnelle à haut niveau. Avant l'entrée dans la ZAC, le lavage aseptique des mains se fait d'une façon adéquate comme le montre la figure suivante :



Figure 11: Lavage aseptique des mains [25]

Les vêtements ainsi que leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminants. [19]

La figure suivante montre un exemple d'habillement rencontré dans une ZAC :



Figure 12: Tenue vestimentaire en zone stérile [26]

IV.3. Matières : [27]

- ♣ **PA** : il doit être pur, stérile et apyrogène.
- ♣ **Solvants** : l'eau est le solvant le plus utilisé. d'autres solvants peuvent être utilisés.
 - EPPI : eau pour préparation injectable est une eau destinée à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux, soit à la dissolution ou la dilution de substances ou de préparations pour administration parentérale. [13]
 - Solvants non aqueux : peuvent être miscibles à l'eau, comme : éthanol, glycérol... Ou non miscibles à l'eau, qui sont des huiles naturelles ou semi-synthétiques, comme : soja, olive, oléate d'éthyle...
- ♣ **Adjuvants** : sont utilisés pour :
 - Assurer l'isotonie du sang.
 - Ajuster le pH.
 - Augmenter la solubilité.
 - Permettre la conservation du ou des PA.
 - Assurer une action antimicrobienne.
- ♣ **Articles de conditionnement** : les préparations injectables sont conditionnées dans des :
 - Ampoules et flacons (en verre).
 - Poches (en plastique).
 - Seringues pré-remplies

V. Procédés de fabrication des préparations injectables :

Plus que pour toutes les autres formes pharmaceutiques, la préparation des solutions injectables stériles ou des préparations pour usage parentéral en général, exige un travail dans une atmosphère la plus propre possible.

Il existe trois principaux procédés de préparation des formes parentérales :

V.1. La stérilisation terminale (stérilisation par la chaleur humide à 121°C) :

Cette méthode est utilisée lorsque la préparation, en particulier sa ou ses substance(s) active(s), présente des caractéristiques physico-chimiques lui permettant d'être stérilisée. C'est le cas de certaines solutions injectables. La stérilisation à la vapeur d'eau s'effectue dans un autoclave, dont le principe de fonctionnement est basé sur la production de la vapeur d'eau par chauffage sous pression, de manière à obtenir une vapeur saturante. [27]

La figure suivante montre le schéma de fabrication des formes stérilisables à la chaleur humide

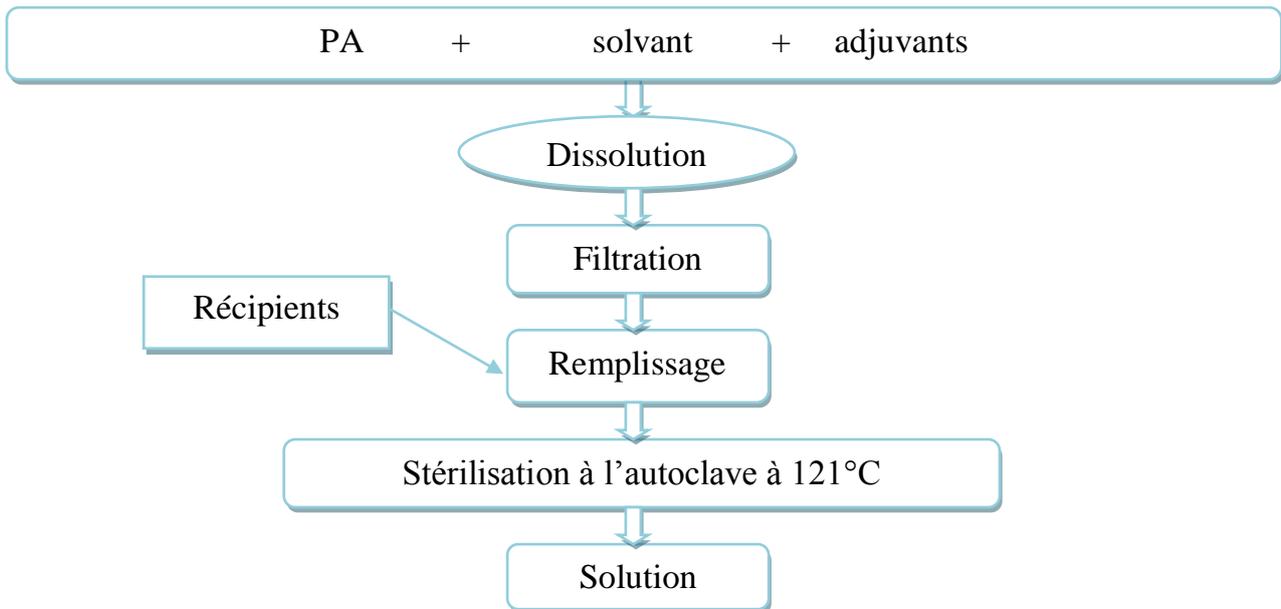


Figure 13: Schéma du procédé de fabrication de forme parentérale par stérilisation à l'autoclave [28]

V.2. La filtration stérilisante :

Pour les solutions, elle n'est appliquée qu'à celles qui ne supportent pas l'action de la chaleur. Son usage ne cesse de se multiplier du fait de la découverte de principes actifs de plus en plus fragiles. [27]

La figure suivante montre le schéma de fabrication par filtration stérilisante

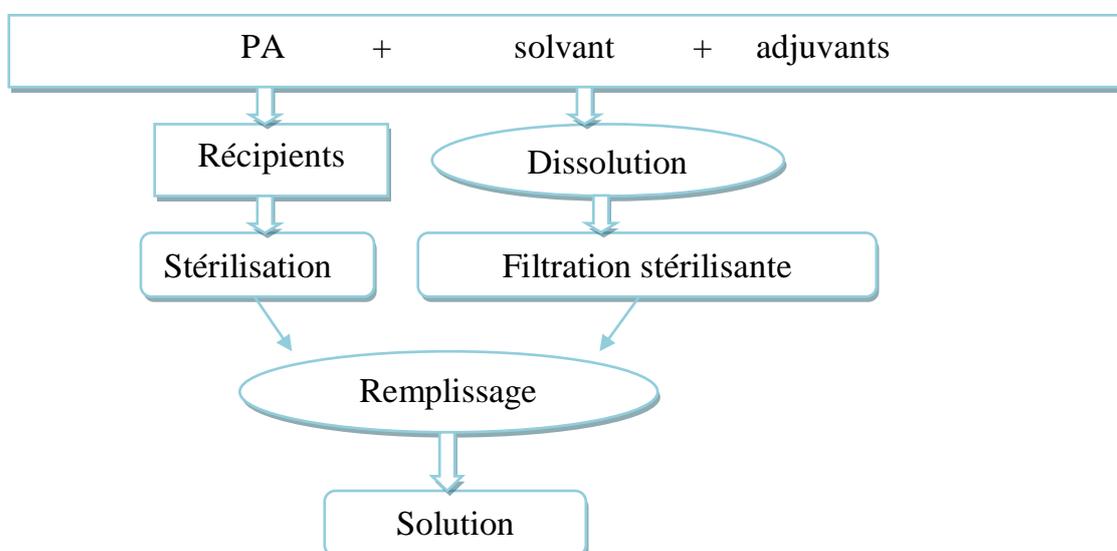


Figure 14: Schéma du procédé de fabrication de forme parentérale par filtration stérilisante [28]

V.3. La préparation aseptique :

La préparation aseptique concerne toutes les préparations pour lesquelles la stérilisation dans le conditionnement final est impossible. C'est la méthode utilisée pour la préparation des émulsions et des suspensions injectables. L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité du produit obtenu à partir de composants préalablement stérilisés (matières premières, articles de conditionnement). Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne (ZAC). [27]

La figure suivante montre le procédé de fabrication des préparations aseptiques

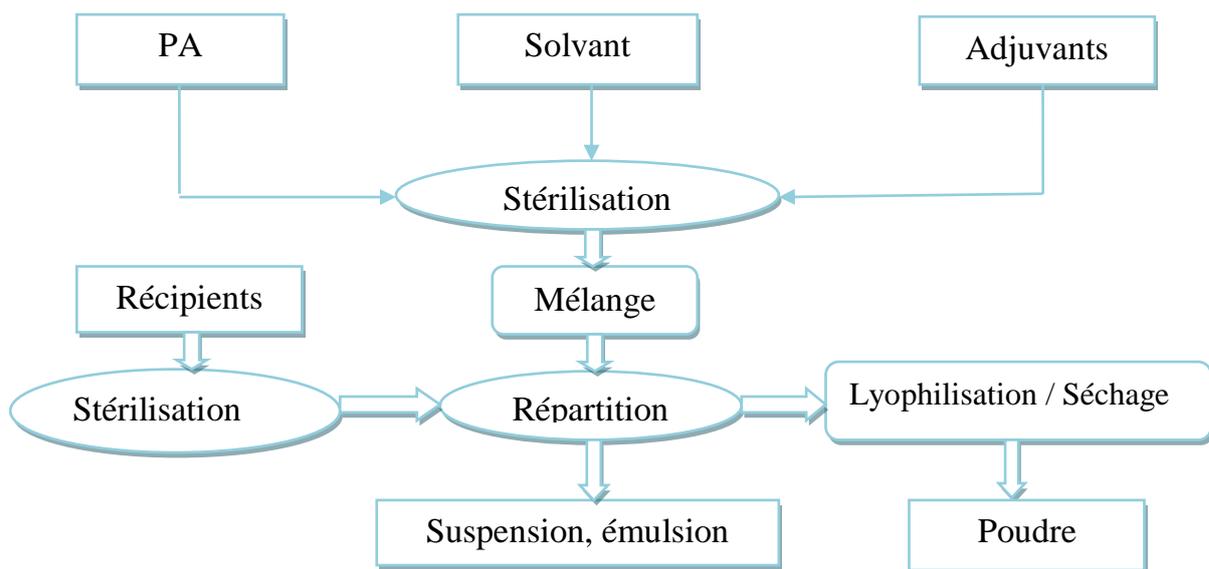


Figure 15: Schéma du procédé de fabrication de forme parentérale en aseptique [28]

Chapitre III : Méthodes de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique

I. Notion de nettoyage :

I.1. Définition du nettoyage :

Le nettoyage peut se définir comme l'action de séparer et d'éliminer des éléments de souillures généralement visibles sur une surface. L'objectif à atteindre est du domaine de la propreté (visuelle). [29]

Le nettoyage est également défini selon l'AFNOR (norme 50-109) comme « une opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver »

I.2. Objectif du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique :

Les opérations de nettoyage ont pour objectif d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants afin de maîtriser du mieux possible le risque de contamination croisée. [30]

Une méthode de nettoyage doit satisfaire à 3 exigences : [29]

- Eliminer les souillures.
- Ne pas altérer la surface.
- Ne pas être ni un facteur de contamination, ni un vecteur de transfert de contamination.

I.3. La contamination :

I.3.1. Définition :

On entend par contamination « l'introduction non intentionnelle d'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 » [19]

La contamination entraîne donc un défaut dans la qualité du produit fini, ainsi, le médicament ne répond plus aux exigences essentielles du dossier d'AMM, à savoir : qualité, sécurité et efficacité.

I.3.2. Les différents types de contamination : [31] [32]

Le matériel ou les locaux peuvent être souillés par diverses sources. On distingue quatre grands types de contaminations qui peuvent altérer la propreté visuelle :

♣ **La contamination particulaire :**

Elle concerne à la fois les particules inertes (fibres de vêtements, particules de matières premières, de matériels...) et les particules biologiques (cheveux, débris végétaux et animaux...), elle représente toutes les substances qui n'entrent pas dans la composition du médicament.



Figure 16 : Fibre textile ^[33]

♣ **La contamination microbiologique ou la biocontamination :**

Selon la norme ISO 14698-1 :2003, la biocontamination est la «contamination d'une matière, d'un appareil, d'un individu, d'une surface, d'un liquide, d'un gaz, ou de l'air par des particules viables »

Ce type de contamination provient des organismes vivants de petite taille tels que les levures, les moisissures, les bactéries et les virus qui dans des conditions favorables

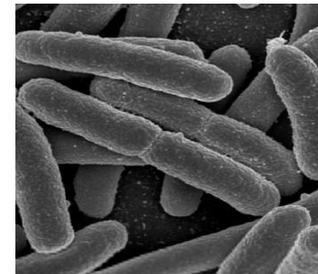


Figure 17 : Escherichia coli ^[34]

(température, humidité, pH, apport nutritif) se développent et se multiplient rapidement pour coloniser des surfaces.

♣ **La contamination chimique :**



Elle se fait par les substances actives, les excipients, les produits intermédiaires et les agents de nettoyage.



♣ **La contamination croisée :**

La contamination croisée ou « cross contamination » se définit comme étant l'introduction d'un produit (substance active, excipient, articles de conditionnements primaires et secondaires, produit semi-fini...) dans une autre production pharmaceutique, de la matière première réceptionnée jusqu'au produit fini conditionné. ^[35]

Pendant la fabrication, «ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs... » (BPF chapitre 5.18)

I.3.3. Les sources et les vecteurs de la contamination : [36] [37]

Les sources à l'origine de la contamination sont nombreuses et variées. Les contaminations peuvent provenir du personnel, du matériel utilisé, des matières premières et de l'environnement.

Les différentes sources de contaminations sont résumées dans les points suivant :

a) Milieu :

L'environnement de travail peut être le vecteur de nombreux contaminants. L'air ambiant peut véhiculer des poussières et des microorganismes en provenance des matières premières, du personnel ou du matériel utilisé dans la zone de travail.

b) Matière :

Les matières premières utilisées pour la fabrication des médicaments peuvent être elles-mêmes une source de contamination particulière ou microbiologique. L'eau utilisée au cours du procédé de fabrication ou du nettoyage peut apporter aussi des contaminants dans l'équipement et dans les lots de fabrication.

c) Main d'œuvre :

Le personnel est une source très importante de contamination. Une personne émet par minute de 100 000 particules au repos jusqu'à 30 millions en forte activité.

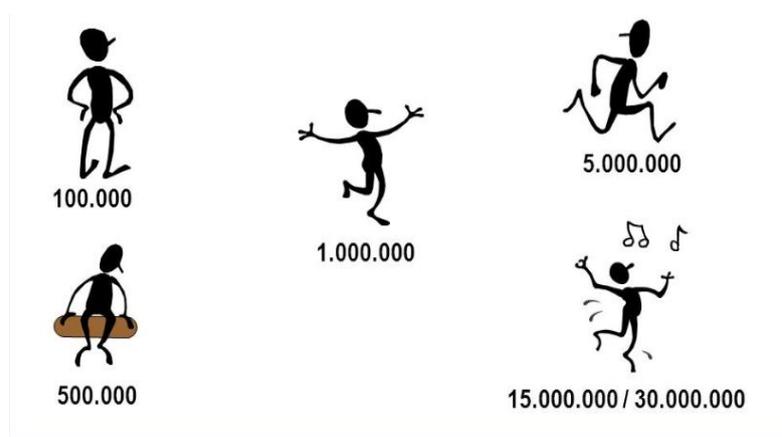


Figure 18 : Nombre de particules >0,5 µm émises par minute, selon l'activité [38]

d) Matériel

La dégradation accidentelle ou l'usure des équipements dans le temps peut apporter des contaminants au fur et à mesure de l'utilisation. Le matériel utilisé pour le nettoyage des équipements et des locaux peut être une source de contamination, leur choix est donc très important pour garantir la qualité de nettoyage.

e) Méthode :

La gestion des flux dans les zones de production est très importante pour limiter la contamination des produits et des locaux. Chaque flux, humain et matériel, doit être défini par la technique de la marche en avant. Cela permet de réduire les risques de contamination.

I.3.4. Contrôle de la contamination :

Afin de maîtriser la contamination, il faut faire une analyse approfondie de la problématique. L'approche classique 5M (Figure 19) permet d'identifier l'ensemble des paramètres à maîtriser pour fabriquer un médicament avec un niveau de propreté requis, cette méthode est très utilisée en production pour la résolution de problèmes afin de trouver les causes et de proposer les solutions adaptés pour éviter la récurrence des problèmes. [32]

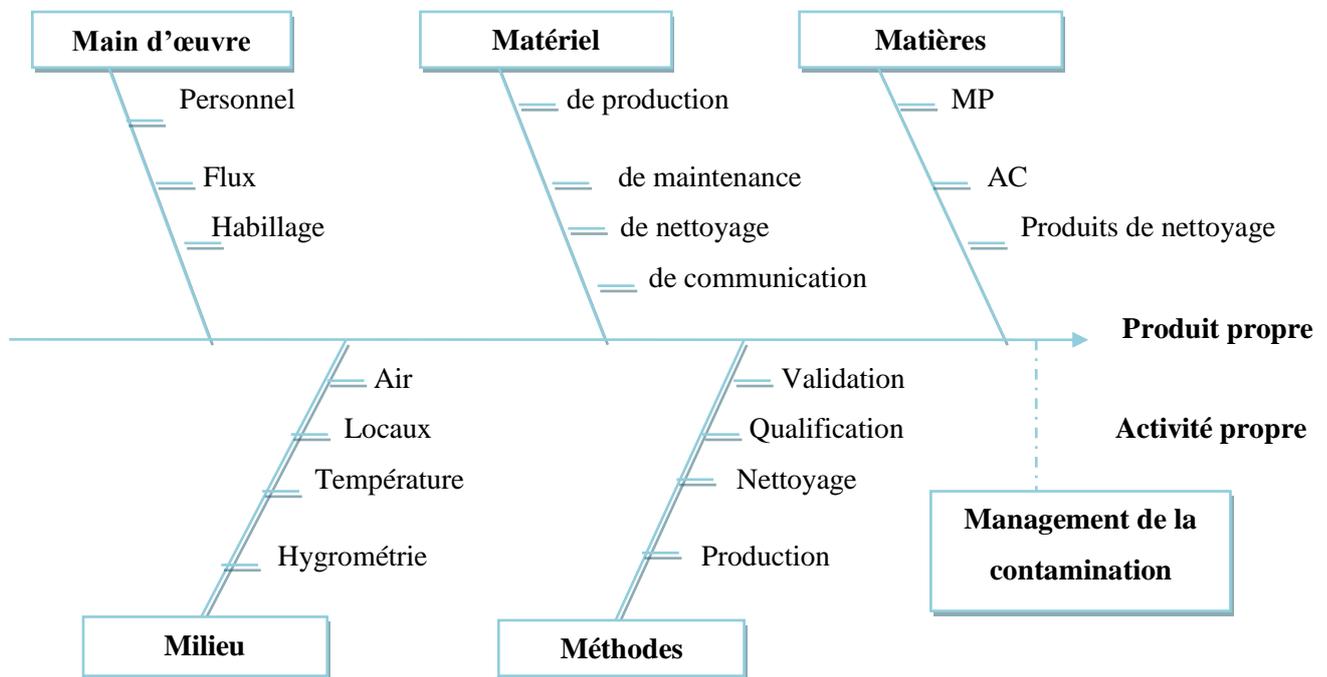


Figure 19: Diagramme des 5M représentant les paramètres de la maîtrise de contamination [36]

I.4. Les paramètres influençant le nettoyage :

Le nettoyage se définit par l'interaction de 4 facteurs qui permettent d'obtenir un équipement visuellement propre et sec répondant aux limites fixées pour les résidus de PA, agent de nettoyage et en terme de contamination microbienne.

Les 4 facteurs clés du nettoyage sont : [39]

- ♣ **L'action mécanique :** en choisissant le type de nettoyage (automatique, semi-automatique ou manuel)
- ♣ **La température :** qui est en relation directe avec les caractéristiques du détergent/désinfectant, elle peut accélérer ou ralentir l'effet nettoyant de certains PA.
- ♣ **L'action chimique :** Elle est apportée par l'utilisation d'un agent de nettoyage donné

- ♣ **Le temps d'action** : d'un produit, ou le temps de contact entre le produit (détergent ou désinfectant) avec la surface à nettoyer.

Ces 4 paramètres appartiennent au cercle de SINNER (figure), ils sont la clé d'un nettoyage réussi, il faut donc trouver le meilleur équilibre possible entre ces quatre facteurs.

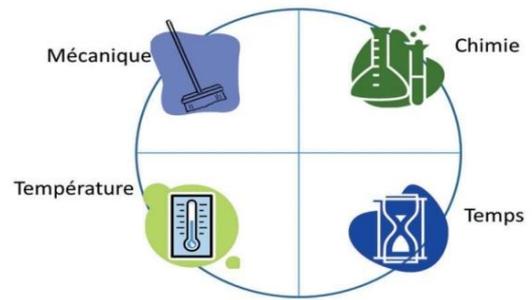


Figure 20: Cycle de SINNER [40]

I.5. Les différents types de nettoyage :

Trois grands types de nettoyage sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique :

- ♣ **CIP (Cleaning In Place) / NEP (Nettoyage En Place)** : [41]

Il permet de nettoyer les surfaces intérieures des équipements utilisés dans les processus de fabrication du médicament. Ce sont des systèmes automatisés, généralement avec des capteurs, des échangeurs thermiques, des pompes et des réservoirs.



Figure 21: CIP, système de nettoyage d'un bioréacteur [42]

Le NEP offre de nombreux avantages :

- ♣ Des résultats standardisés/répétitifs (les cycles sont automatisés).
 - ♣ Il demande moins de travail, il n'est pas nécessaire de démonter les équipements, ni même de les déplacer.
 - ♣ Il est plus rapide que le nettoyage manuel.
 - ♣ Il offre une sécurité pour les opérateurs (moins d'exposition aux produits chimiques).
- ♣ **COP (Cleaning Out of Place)/ NHP (Nettoyage Hors Place)**: [41]

Le NHP est utilisé pour nettoyer les pièces des équipements non-lavé par le nettoyage en place, cette procédure implique de déconnecter l'équipement et de le déplacer à un endroit spécifique pour le nettoyer, où il pourra être désassemblé avant d'être lavé, c'est un système automatisé qui toutefois implique une intervention humaine.



Figure 22: COP, nettoyage de verrerie dans une machine à laver [42]

♣ **Le nettoyage manuel :** [43]



C'est le nettoyage direct d'un équipement à la suite d'une action mécanique couplée ou non à l'action chimique de produits comme les détergents et les désinfectants.

Ce type de nettoyage peut provoquer un problème de reproductibilité car il varie en fonction des opérateurs, en fonction du temps et de la pression de frottement.

Figure 23 : Nettoyage manuel d'un équipement

Le tableau suivant est un comparatif des deux méthodes de nettoyage manuel et automatique

Tableau 3 : Comparaison des méthodes de nettoyage manuel/automatique [44]

Paramètres du cercle de SINNER	Nettoyage manuel	Nettoyage automatique
Temps	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Temps faible quelque soit le type de surface à nettoyer ◆ Temps de latence entre les différentes étapes peut varier énormément 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Temps relativement élevé ◆ Temps de latence entre les différentes étapes mieux contrôlé
Force ou Action mécanique	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Force relativement élevé ◆ Très difficile à quantifier ◆ Non uniforme 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Force relativement faible ◆ Difficile à quantifier ◆ Plus uniforme
Concentration	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Faibles concentrations dues aux risques du personnel ◆ Détergent faiblement toxique 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Concentration et composition chimique beaucoup plus agressive ◆ Formule acides ou alcalines faiblement moussantes
Température	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Typiquement faible ◆ Non contrôlée 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Température plus élevée ◆ Mieux contrôlée

I.6. Les agents de nettoyage :

Le plus souvent les procédures de nettoyage font intervenir un ou plusieurs détergents afin d'obtenir une surface propre.

Il n'est pas rare d'utiliser l'eau comme agent de nettoyage, ou tout du moins comme solvant majoritaire lors des procédés de nettoyage. L'eau employée seule, a de nombreux avantages, comme son très faible coût, sa non toxicité vis-à-vis les opérateurs et l'environnement ou bien encore l'absence de résidus après rinçage. Cette eau doit répondre à des exigences des pharmacopées pour que sa qualité soit constante dans le temps.

Mais afin d'optimiser et améliorer le nettoyage, adjuvants tels que les détergents et les désinfectants sont ajoutés à l'eau pour faciliter l'élimination des salissures. [45]

I.6.1. Le détergent :

I.6.1.1. Définition :

Un détergent est « un produit dont la composition est spécialement étudiée pour le nettoyage selon un processus mettant en œuvre les phénomènes de détergence » [46]

La détergence est le principe physique par lequel le matériel est nettoyé, elle met en œuvre un processus physico-chimique selon lequel les salissures ou souillures sont détachées de leur substrat ou support et mises en solution ou dispersion. [45]

I.6.1.2. Types de détergents: [29] [45] [47] [48]

Il existe de nombreuses formules détergentes mais la majorité des détergents sont à base de deux catégories de produits :

- Des sels minéraux (80 à 95%) : alcalins ou acides
- Des constituants organiques (5 à 20%) : tensioactif, dispersant, séquestrant, chélatant, enzymes...

a) Les détergents alcalins :

Ils sont les plus utilisés dans l'industrie, 80% des nettoyages sont effectués avec ces détergents, ils agissent par solubilisation et désagrégation des souillures. Ce sont des produits constitués de bases ou de sels minéraux alcalins ayant un pH >10, ils sont adaptés pour le nettoyage des souillures organiques notamment les résidus de graisses, les huiles ou les protéines.

Deux sous-catégories de détergents alcalins coexistent, en fonction de la source d'alcalinité :

- 1) Les détergents forts : produits extrêmement caustiques, réservés au nettoyage automatique compte tenu du risque important pour le personnel.

2) Les détergents faibles : beaucoup moins caustiques et pouvant être utilisés lors du nettoyage manuel.

Exemples: CIP 100[®], ProKlenz ONE[®], deconex CIP alpha-x[®], deconex CIP boost[®]...

b) Les détergents acides :

Le pH de ces détergents est inférieur à 4, ils sont utilisés pour le nettoyage des souillures de nature minérale ou après une étape de lavage par un détergent alcalin, pour neutralisation. Leur utilisation est quasiment limitée aux aciers inoxydables et nécessite des précautions particulières d'utilisation concernant les concentrations et les températures utilisées.

Ils contiennent le plus souvent de : l'acide phosphorique, l'acide nitrique ou l'acide chlorhydrique dilué.

Exemples : CIP 200[®], ProKlenz TWO[®], deconex CIP acide,[®] deconec CIP protect[®]...

c) Les tensioactifs :

On distingue les tensioactifs anioniques (exemple: dioctylsufosuccinate de sodium), cationiques (exemple : chlorure de benzalkonium), amphotères (exemple : les dérivés de l'imidazoline) et les tensioactifs non ioniques (ne s'ionisent pas dans l'eau).

Ce sont des structures amphiphiles (partie hydrophile et partie hydrophobe), leur addition dans les solutions détergentes permet de diminuer la tension superficielle de l'eau en créant des structures micellaires autour de la souillure.

d) Les séquestrants ou les chélatants :

Ils sont ajoutés dans les solutions détergentes pour éviter la formation des dépôts minéraux.

Le plus souvent utilisés est l'EDTA.

I.6.1.3. choix et usage du détergent : [49]

Un détergent doit avoir les qualités requises afin d'obtenir un nettoyage efficace, il doit répondre aux critères suivants :

- ♣ **Nature et état des souillures** : solubles dans l'eau, émulsifiables (graisses), ou gonflent dans l'eau. Leur nature définira le détergent à employer : neutre, acide, alcalin.
- ♣ **Nature de la surface à nettoyer** : le détergent ne doit pas être corrosif vis-à-vis de l'inox qui forme les équipements de production.
- ♣ **Qualité de l'eau utilisée** : elle représente 90-95% de la solution de nettoyage, sa qualité microbiologique doit être maîtrisée pour éviter qu'elle ne soit source de contamination. Le détergent doit être facilement soluble dans l'eau.
- ♣ **La température** : doit être convenable à la formule du détergent utilisée.

- ♣ **Les modes d'application** : Trempage, nettoyage en place qui ne tolère pas la mousse ou pulvérisation.

Toutefois, l'objectif du nettoyage étant d'éliminer toute trace de contaminants, il convient de ne pas introduire dans cette étape une nouvelle source de contamination qu'est le détergent, quand ce dernier n'est pas strictement nécessaire.

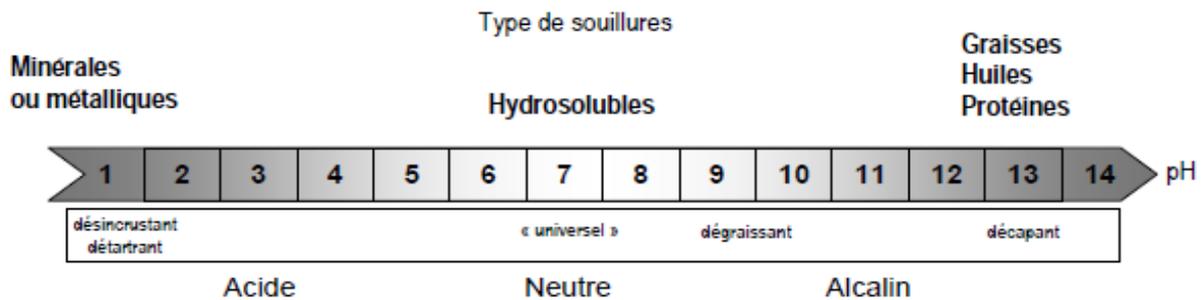


Figure 24: Choix du détergent [45]

I.6.2. Le désinfectant: [48]

I.6.2.1. Définition:

Un désinfectant est un produit qui permet d'éliminer les micro-organismes.

La désinfection est une opération permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables, en fonction des objectifs fixés.

I.6.2.2. Choix et usage du désinfectant :

En fonction du besoin on choisit le produit qui doit présenter une activité désinfectante (bactéricide, fongicide, virucide), Les autres critères de désinfection sont ceux déjà évoqués pour le choix d'un détergent. [49]

Si le nettoyage s'impose quelle que soit la forme pharmaceutique, la désinfection ne concerne que certains produits pour lesquels une qualité microbiologique est nécessaire.

Parmi les désinfectants utilisés en industrie pharmaceutique, on distingue :

- ANIOSTERIL EAS+ECO : qui est un désinfectant de contact pour circuits, matériels, murs, filtres et surfaces.
- SURFANIOS : un désinfectant des sols et des surfaces.
- ANIOS DVA HPH : un désinfectant par voie aérienne. (ANNEXE II)

II. Validation des méthodes de nettoyage :

II.1. Définition et objectif :

II.1.1 Définition :

Valider un procédé de nettoyage, c'est « démontrer de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans des conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible ». [36]

La validation est une exigence réglementaire, comme nous l'avons vu en première partie, mais doit être également une exigence de la part de l'industrie elle-même, dans une optique de qualité, de sécurité et de meilleure maîtrise et compréhensions de ses procédés.

Les BPF ont traité la validation de nettoyage en 7 lignes directives annonçant en général les attentes de la réglementation vis-à-vis cette validation.

II.1.2 Objectif : [51]

Les opérations de nettoyage doivent être validées en vie 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.

Les objectifs d'une validation de nettoyage sont les suivants :

- ✓ Assurer que les produits pharmaceutiques sont conformes aux exigences requises par les autorités compétentes.
- ✓ Confirmer que la procédure de nettoyage est sous contrôle et qu'elle donne les résultats attendus.
- ✓ Identifier et corriger certains problèmes de contamination sous-estimés ou insoupçonnées pouvant compromettre la sécurité, l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits fabriqués.
- ✓ Abaisser le risque de contamination croisée afin d'éviter toute interaction entre le produit et les contaminants.

II.2. Conditions pré-requises à la validation du nettoyage :

La validation est l'un des principaux outils de l'assurance qualité, elle permet d'avoir confiance dans la qualité des produits fabriqués, car elle implique un procédé bien connu et sous contrôle. [28]

Avant de réaliser une validation de procédé de nettoyage, certaines étapes doivent être réalisées, on parle de pré-requis.

II.2.1. Qualification des locaux et des équipements :

Avant la validation, il faut s'assurer que les caractéristiques environnementales des locaux sont spécifiées et maîtrisées : température, pression, hygrométrie... Ainsi que la qualification des équipements intervenant lors du nettoyage : tout équipement utilisé pour la fabrication devrait être spécifiquement conçu pour faciliter le nettoyage et permettre une inspection visuelle. Dans la mesure possible, les surfaces de l'équipement devraient être lisses et faites de matériaux non réactifs. [52] [53] [54]

II.2.2. Qualification du personnel chargé du nettoyage :

Toute opération de nettoyage doit être sous la responsabilité d'une personne désignée. Celle-ci doit appliquer les instructions de nettoyage rédigées par les responsables d'atelier qui en surveillent leur application. Il faut donc évaluer l'expérience et le savoir faire de l'opérateur concernant le nettoyage surtout quand il s'agit d'une méthode de nettoyage manuelle, c'est-à-dire une méthode qui par définition est variable. [54] [55]

II.2.3. Qualification du matériel et des agents de nettoyage :

Le matériel et les agents de nettoyage doivent être adaptés au mode de nettoyage et ne doivent ni altérer la surface ni générer de contaminant [28]

II.2.3.1. Matériel :

Le matériel de nettoyage est sélectionné en fonction du niveau de risque pour le produit et l'environnement. En effet, les outils de nettoyage peuvent facilement devenir des vecteurs de contamination particulière, microbienne ou chimique. [56]

II.2.3.2. Agents de nettoyage :

Ils doivent être achetés auprès de fournisseurs sélectionnés ou agréés par l'entreprise. Ceux-ci doivent transmettre pour les agents de nettoyage, en fonction de leur utilisation, la documentation suivante :

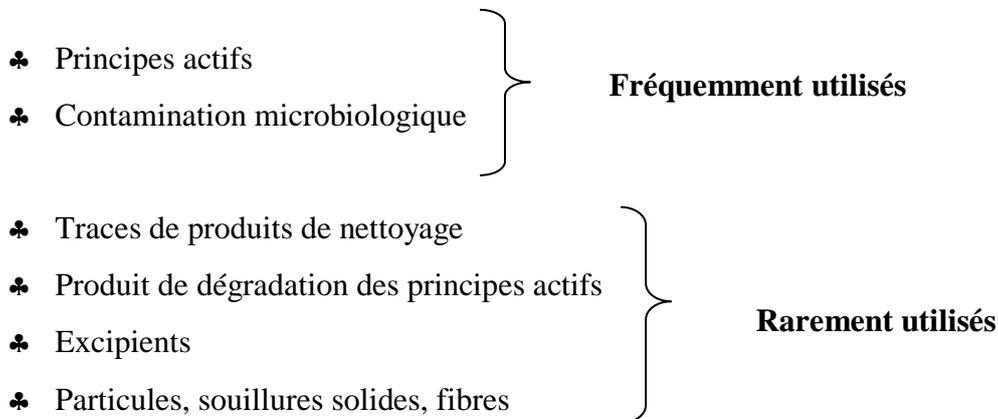
- a) La composition qualitative et si possible certificat d'analyse.
- b) Les données de sécurité.
- c) Le mode d'emploi
- d) La méthode de dosage

e) Une méthode de recherche des traces.

Si l'eau est utilisée comme agent de nettoyage, sa qualité doit être spécifiée. [56]

II.2.4. Détermination des contaminants recherchés :

Pour chaque validation d'un procédé de nettoyage, il est important de déterminer quels sont les contaminants recherchés : [57]



II.2.5. Critère d'acceptation:

Le critère d'acceptation est la limite définissant la contamination maximale résiduelle acceptable. [58]

Les méthodes de détermination des limites à respecter dans des conditions données dans les études de validation des procédés de nettoyage sont un choix du fabricant, les limites doivent être pratiques, accessibles et vérifiables. L'objectif des inspections est de s'assurer que toutes les limites établies sont scientifiquement justifiables. [55]

II.2.5.1. Critère d'acceptation visuel :

Il importe de procéder à une inspection visuelle en plus d'effectuer des analyses afin d'assurer que le procédé est acceptable. Il s'agit du contrôle du niveau organoleptique de la contamination résiduelle limité par l'absence de résidus visibles. [55]

Il faut noter que la limite visuelle est spécifique d'une surface, et de plus est définie avec certaines conditions visuelles comme la lumière, la distance et l'angle de vue. [59]

II.2.5.2. Calcul du critère d'acceptation des ingrédients actifs :

La contamination par des résidus de produits doit répondre à des critères définis, par exemple le plus rigoureux parmi les suivants :

- Pas plus de 0,1 % de la dose thérapeutique normale de tout produit ne peut être présent dans la dose quotidienne maximale du produit suivant.
- Pas plus de 10 ppm de tout produit ne peut être présent dans un autre produit. [54] [55]

Les limites peuvent être aussi établies en se basant sur le minimum connu en pharmacologie, ou toxicologie des substances chimiques et leurs composants délétères [55] [60]

II.2.5.3. Critère d'acceptation de contamination microbiologique :

Le nettoyage des équipements doit réduire la contamination microbienne totale dans les processus de fabrication des médicaments. La limite microbiologique est celle exigée par la pharmacopée européenne pour chaque forme galénique. [55] [60]

II.2.6. Méthodes d'échantillonnage :

Il existe deux types d'échantillonnages jugés acceptable :

II.2.6.1. Echantillonnage direct des surfaces

« écouvillonnage »:

Cette méthode est encore connue sous le nom de swabbing. Elle consiste à essuyer une surface délimitée de façon à recueillir sur le prélèvement la contamination résiduelle de l'équipement. [61]

Cette méthode est applicable lorsque l'équipement est accessible. [62]



Figure 25 : Ecouvillon pour prélèvement direct [63]

II.2.6.2. Echantillonnage indirect « solutions de rinçage » : [61]

Cette méthode est également appelée rinse sampling

Elle consiste à rincer ou pulvériser une quantité déterminée de solvant, le plus souvent l'eau, sur une ou plusieurs zones critiques.

Le solvant doit être choisi en fonction de la solubilité du produit recherché et doit posséder les mêmes propriétés que celui utilisé dans le cas d'un l'échantillonnage par essuyage.

L'avantage de cette méthode est qu'elle permet d'échantillonner une surface plus large et donc plus représentative de la propreté de l'ensemble des équipements. Le seul point négatif de cette méthode est sa très faible action mécanique.

Le tableau suivant résume les avantages et les inconvénients des différentes méthodes d'échantillonnage :

Tableau 4: Avantages et inconvénients des méthodes d'échantillonnage [64]

	Avantages	Inconvénients
Méthodes directes	<ul style="list-style-type: none"> -Conformes aux exigences de la FDA - Meilleure évaluation de la répartition de la contamination dans l'équipement -Concentration de l'échantillon permet une détection plus facile par les méthodes analytiques -applicable pour la recherche de substances actives, de microorganismes et de résidus d'agents de nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthodes invasives (relargage de fibre) - Difficulté d'extrapoler les résultats d'une petite surface prélevée à toute la surface en contact réel avec le produit - Méthode analytique lourde à valider -Difficile à réaliser sur le terrain
Méthodes indirectes	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement représentatif de l'ensemble des surfaces à prélever - Adaptées si prélèvement directe impossible -Adaptées pour la validation des machines difficile à démonter 	<ul style="list-style-type: none"> -Impossible de déterminer les contaminants restant sur l'équipement -La zone contaminée n'est pas connue de façon précise -Méthode insuffisante si employée toute seule pour la FDA

II.2.6.3. Plan d'échantillonnage : [65]

Dans le plan d'échantillonnage, le nombre de points de prélèvements et leurs localisations doivent suivre les règles suivantes :

- Plus de prélèvements sur les points critiques en contact 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...)

II.2.7. Méthodes d'analyse:

II.2.7.1. Critère de choix de la méthode : [29]

La méthode d'analyse est choisie selon les critères suivants :

- ♣ Sensibilité
- ♣ Seuil de détection
- ♣ Spécificité
- ♣ Linéarité
- ♣ Exactitude
- ♣ Répétabilité/ reproductibilité

II.2.7.2. Analyses physicochimiques:

Il existe deux méthodes d'analyses : spécifiques et non spécifiques

Le choix de l'une ou l'autre des méthodes doit se faire en fonction des critères de sensibilité, de limite de détection et de spécificité qu'elles permettent. Le tableau ci-dessous présente les méthodes disponibles et les plus couramment utilisées

Tableau 5 : Caractéristiques des différentes méthodes analytiques [66]

	Caractéristiques				Applications	
	Sensibilité	Spécificité	Simplicité	Coût	Résidu chimique	Agent de nettoyage
Résistivité/conductivité	+	+	+++	++	Non	Oui
pH	+	+	+++	++	Non	Oui
Dosage acide/base	++	+	++	++	Non	Oui
Perte à la dessiccation	++	+	++	+	Oui	Oui
Spectrophotométrie UV/ Visible	+++	++	+++	++	Oui	Non
CCM	++	+++	++	++	Oui	Non
HPLC	+++	+++	+	+++	Oui	Non
CPG	+++	+++	+	+++	Oui	
Enzymatique	+++	+++	++	++	Oui	Non
COT	+++	NON	++	+++	Oui	Oui

II.2.7.3. Analyses microbiologiques: [67]

II.2.7.3.1. Filtration sur membrane:

- Ne convient qu'aux échantillons sous forme liquide
- Obtention des résultats (7 jours minimum)

II.2.7.3.2. Ensemencement direct:

- Convient aux échantillons solides ou liquides
- Peut dispenser d'un prélèvement pour le petit matériel
- Obtention de résultats (14 jours minimum)

II.2.7.4. Analyses toxicologiques: LAL test:

Détection des endotoxines produites par les bactéries gram négatif

II.2.7.5. Analyses particulières: (Comptage particulaire sur les surfaces)

Par l'utilisation d'un compteur particulaire à source laser infrarouge ; pour avoir l'évaluation de particules sur surface. Cette méthode est utilisée comme moyen de contrôle pour valider des méthodes de nettoyage en salle propre, ou de contrôle périodique selon un plan d'échantillonnage issu de l'analyse des points critiques.

II.3. Stratégie adoptés à la validation du nettoyage :

Il peut y avoir plusieurs manières pour valider un procédé de nettoyage [55]

Valider quoi ? Seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées. [68]

Valider quand ? Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage, entre fin d'utilisation et début de nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés. [55] [68]

Valider comment ? 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 réalisée en se fondant sur la méthode du pire cas qui tient compte des points critiques. [68]

Il est important de rappeler que la validation du nettoyage doit être conduite sur 3 lots distincts. La preuve de l'efficacité du nettoyage d'un ou plusieurs équipements ne peut être apportée qu'après avoir démontré lors de trois fabrications différentes que :

- Les quantités résiduelles sont inférieures aux limites fixées.
- Les nettoyages sont reproductibles. [45]

II.3.1. Choix de la stratégie de nettoyage :

Sur les sites pharmaceutiques multi-produits, comme c'est le cas de la plupart des industries, le matériel est parfois dédié à certains produits mais en majorité il est non dédié, dans ce dernier cas, il faut faire un choix en termes de stratégie de validation pour organiser la production en fonction de la validation de nettoyage, dont on cite plusieurs choix :

- Commencer par l'étape critique du procédé de fabrication et valider successivement les étapes les moins critiques par la suite.
- Déroulement de la stratégie de validation de nettoyage des équipements et du matériel les uns indépendamment des autres
- Déroulement de la stratégie de validation par une méthode de groupage des équipements grâce à une analyse matricielle permettant de simplifier la validation.

La méthode de groupage est très utilisée dans l'industrie pharmaceutique. C'est un outil puissant qui permet de diminuer le nombre d'essais de validation, si plusieurs produits sont fabriqués sur le même équipement, ou des équipements sont nettoyés selon le même procédé.

La base de ce groupage est d'utiliser le concept « worst-case » ou pire cas. [69]

Il existe donc deux grands types de groupage :

- **Groupage des produits :** [60]

La sélection du produit le plus difficilement nettoyable peut être basée sur la solubilité, la difficulté de nettoyage, la toxicité et le risque potentiel.

- **Groupage des équipements :** [55]

Les équipements peuvent être groupés par procédé de nettoyage, par le niveau de criticité des parties de l'équipement (accessibilité, forme...) et état et nature des surfaces (lisse, rugueuse)

II.3.2. Plan directeur de validation « PDV » : [68] [70] [71]

Toutes les activités de validation doivent être planifiées, les éléments clés du programme de validation sont définis et documentés dans un plan directeur de validation ou document équivalent.

Le PDV doit définir le système de validation et inclure des données au moins sur les éléments suivantes :

- ♣ Politique de validation ;
- ♣ Structure organisationnelle des activités de validation de nettoyage ;
- ♣ Relevé des équipements et procédés de nettoyage à valider ;
- ♣ Format de la documentation à utiliser pour les protocoles et les rapports de VN ;
- ♣ Planification et programmation ;
- ♣ Maitrise des changements ;
- ♣ Référence aux documents existants.

Il en découle une procédure générale de validation de nettoyage qui indique comment se déroulera la validation de nettoyage en général [55]

II.3.3. Protocole de validation : [68] [70] [71]

Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de validation de nettoyage, le protocole décrit comment le procédé de nettoyage va être validé, il doit préciser :

- ♣ l'objectif de la validation du procédé de nettoyage,
- ♣ les responsabilités pour effectuer et approuver les études de validation
- ♣ l'équipement à nettoyer
- ♣ les procédures de nettoyage
- ♣ le matériel utilisé dans la VN
- ♣ les critères d'acceptation
- ♣ les méthodes analytiques.
- ♣ le type de prélèvements obtenus et comment ils peuvent être réalisés et analysés.
- ♣ les paramètres de contrôle et de suivi

Les essais de VN doivent être réalisés suivant le protocole dressé et accompagné des enregistrements des résultats obtenus [55]

II.3.4. Rapport de validation : [68] [70] [71]

Un rapport renvoyant au protocole de validation de nettoyage doit être élaboré. Celui ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée.

II.3.5. Procédure de nettoyage :

Afin de préparer au mieux la validation de nettoyage les procédures de nettoyages doivent être construites de façon à prendre en considération tous les paramètres indispensable à la réussite de la validation elles doivent être construites selon le schéma de la figure suivante :

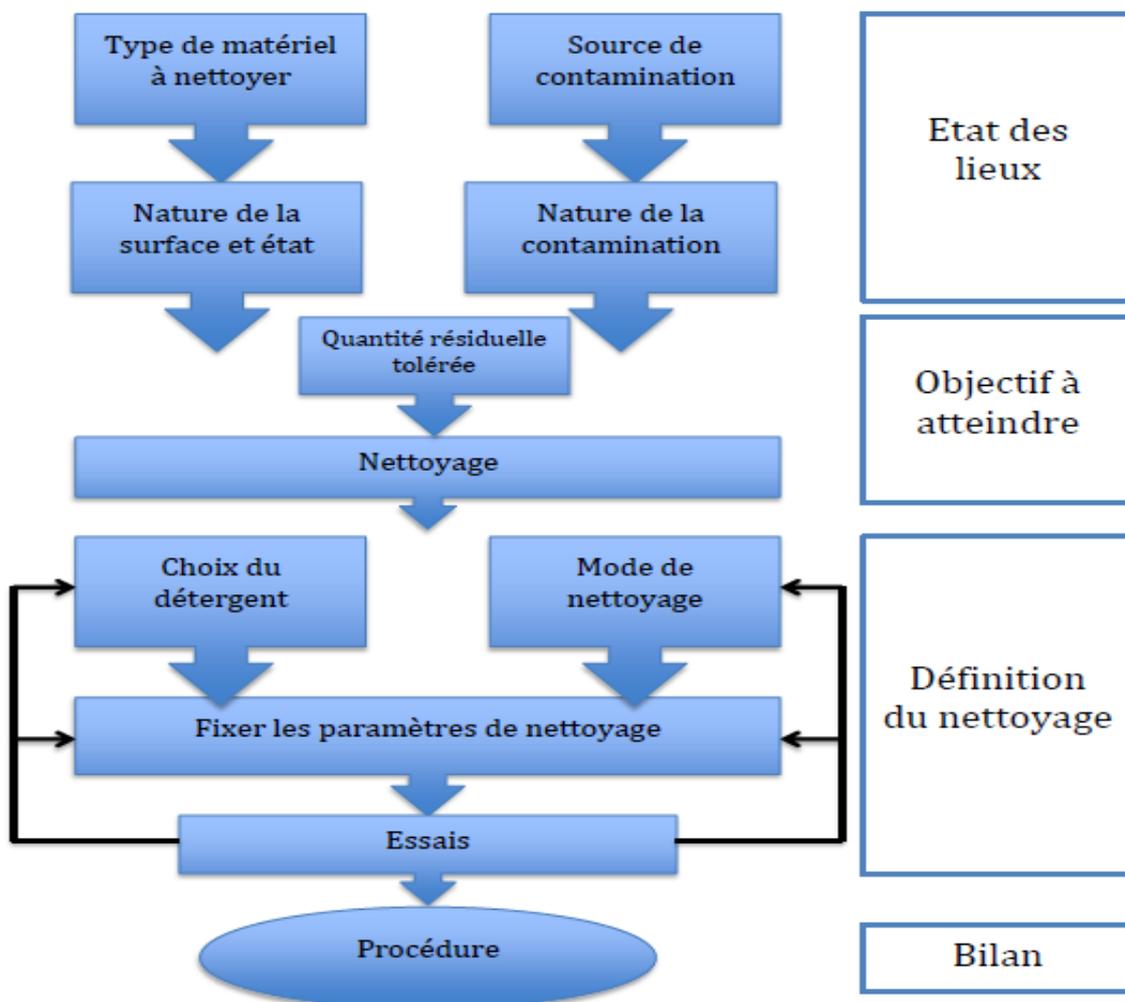


Figure 26: Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage [45]

Selon le guide des BPF, les procédures de nettoyage sont des documents rédigés, visés par l'assurance qualité, décrivant de façons précises et séquentielles de quelle manière le nettoyage doit être entrepris. Ces documents ont pour objectif de standardiser les méthodes de nettoyage, et ainsi de réduire au minimum les risques de dérives afin d'assurer la reproductibilité, et ce quelque soit l'opérateur.

Les BPF exigent aussi que les instructions doivent être rédigées dans un style approprié, et utilisant un vocabulaire clair, et sans ambiguïté, particulièrement aux moyens fournis.

Ces instructions doivent être suffisamment détaillées pour éliminer toute erreur produite lors de l'application du nettoyage. [72]

La procédure de nettoyage doit contenir les points clefs suivants : [66] [72] [73]

- ♣ **Objet** : nettoyage des locaux, nettoyage des équipements.
- ♣ **Niveau de propreté** à atteindre : propreté visuelle, propreté chimique, propreté microbiologique.
- ♣ **Description** des équipements ou des surfaces générales à nettoyer : le nettoyage doit concerner toutes les surfaces en contact direct ou indirect avec le produit, il doit comporter un schéma précis des matériels ou surfaces et préciser les points ou zones critiques les plus difficiles à nettoyer.
- ♣ **Matériel de nettoyage**
- ♣ **Type de nettoyage** : CIP, COP, nettoyage manuel
- ♣ **Agents de nettoyage** mis en œuvre et conditions d'emploi.
- ♣ **Mode opératoire détaillé** : les modalités de pré-lavage, lavage, rinçage en explicitant de manière précise la température, le temps, les volumes utilisés. Mais également les mouvements effectués, notamment pour les zones critiques, l'essuyage ou l'écouvillonnage lorsque cela est nécessaire.
- ♣ **Validité du nettoyage** : lorsque le nettoyage est achevé, les conditions d'entreposage du matériel et les moyens mis en œuvre pour maintenir le matériel propre afin de fixer une validité au nettoyage.
- ♣ **Contrôles, vérifications, échantillonnages** nécessaires afin de s'assurer de l'efficacité du nettoyage.
- ♣ **Précautions particulières** de sécurité pour le personnel.
- ♣ **Personnel, qualification et responsabilités.**

II.3.6. Suivi de la validation de nettoyage et revalidation : [57]

Le suivi permet de surveiller les procédés et les paramètres pour garantir le maintien du statut « sous contrôle » du procédé validé. Le suivi de la validation doit se réaliser suivant trois grands axes :

- Le contrôle des résultats : les suivis de routines, les résultats hors spécifications ou hors tendance.
- Le contrôle des moyens humains et matériels par des audits réguliers sur le terrain
- Le suivi des changements.

Il n'y a pas de nécessité de revalidations systémiques. Le suivi des paramètres critiques et des résultats des contrôles de routine permet de vérifier si le procédé est toujours sous contrôle. Une revalidation sera effectuée en cas de changement sur un paramètre critique ou dans le cas des résultats hors normes répétés.

Partie pratique

I. Introduction:

Le nettoyage est un point clé de la maîtrise de la qualité du produit fini c'est pour cela la conception des procédés de nettoyage est devenue une activité importante pour la fabrication des médicaments. Le nettoyage permet l'élimination des contaminations particulières, chimiques et microbiologiques donc garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.

Dans ce chapitre consacré à l'étude expérimentale, nous allons présenter le déroulement pratique de notre mémoire tout en décrivant les méthodes et les protocoles de nettoyage des équipements destinés à la production des solutions injectables et des solutés massifs ainsi que les méthodes de contrôle et leurs limites d'acceptation. Ce chapitre est subdivisé en partie matériel et méthode et une partie résultats et discussion.

II. Objectif:

L'objectif de notre travail est de vérifier d'une manière scientifique et documentée que les procédés de nettoyage des équipements destinés à la fabrication des solutions injectables et des solutés pour perfusion sont efficaces à rendre les équipements propres.

III. Lieu de l'étude: [74] [75]

Notre étude a été réalisée pendant 3 mois (Janvier-Avril 2018) dans les ateliers de production des formes stériles, au sein de 2 usines du groupe SAIDAL :

- 1) Filiale ANTIBIOTICAL à Médéa.
- 2) Filiale BIOTIC à Gué de Constantine.

III.1. Présentation du groupe SAIDAL :



Créé en avril 1982, SAIDAL est une entreprise publique spécialisée dans le développement, la fabrication et la commercialisation des médicaments génériques.

La gamme de produit SAIDAL comporte plus de 200 médicaments répartis sur 20 classes thérapeutiques.

III.2. Historique du groupe SAIDAL (1964-2014) :

Tableau 6: Historique du groupe SAIDAL

1969	La pharmacie centrale algérienne (PCA) a été créée par une ordonnance présidentielle et ayant pour mission d'assurer le monopole de l'Etat sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.
1971-1975	Réalisation de l'unité de production d'El Harrach et rachat en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de Biotic et Pharmal par la (PCA).
1982	Création de SAIDAL suite à la restructuration de la pharmacie centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine.
1988	Intégration officielle du complexe antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la SNIC (Société National des Industries Chimiques).
1989	Suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.
1993	Des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création des sociétés nouvelles ou de filiales.
1997	La société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic).
2014	SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : Pharmal, Antibiotical et Biotic.

III.3. Filiales du groupe SAIDAL :

La figure ci-dessous localise les différents sites du groupe SAIDAL au niveau national



Figure 27: Représentation du groupe SAIDAL

Le groupe SAIDAL se présente par ses entités centrales de gestion, d'un centre de recherche et de développement, d'une direction marketing et information médicale, de 3 unités de commercialisation et de distribution (UCC, UDO, UDB) et de 3 filiales de production (Antibiotical, Biotic, Pharmal).

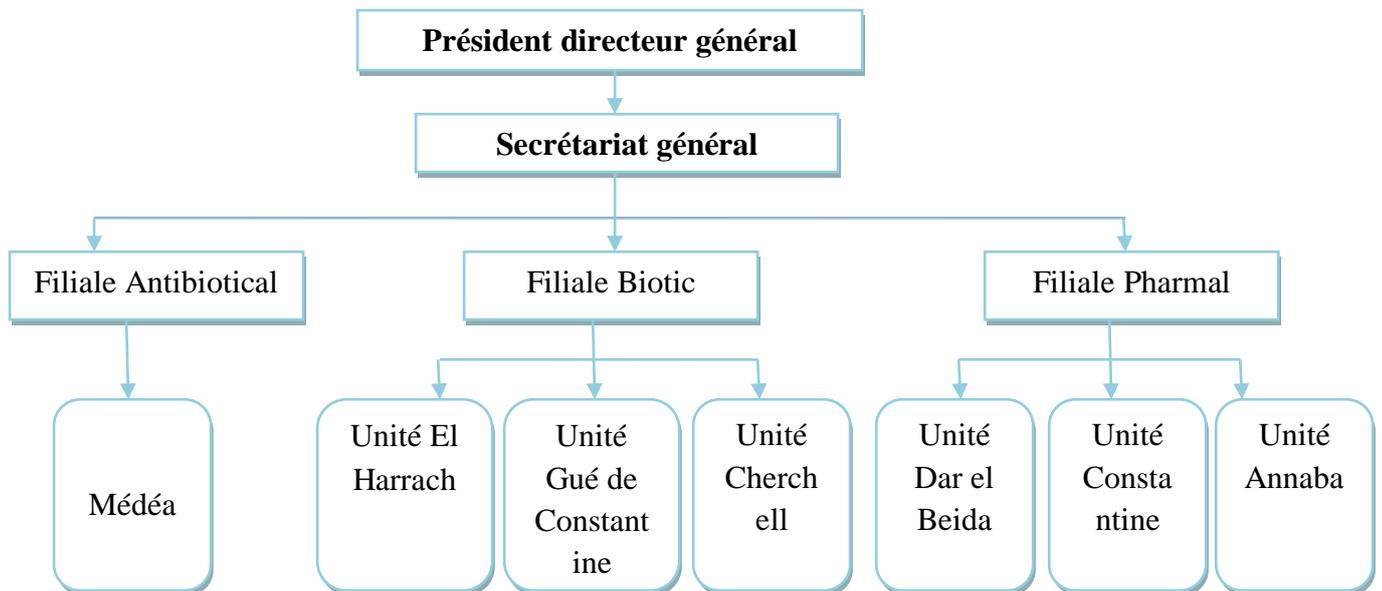


Figure 28: Organigramme des filiales de production du groupe SAIDAL

III.4. Présentation de l'unité ANTIBIOTICAL :

Cette filiale située à Médéa, à 100 Km au sud d'Alger, elle est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, d'une capacité de 60 millions d'unités.

Ce complexe dispose de :

- ◆ Deux bâtiments de production, l'un consacré aux produits pénicilliniques et l'autre aux non pénicilliniques.
- ◆ Une unité de production d'articles de conditionnement (étuis et prospectus)
- ◆ Un département de contrôle doté de 4 laboratoires : contrôle et inspection, contrôle physicochimique, contrôle microbiologique et contrôle pharmaco-toxicologique.
- ◆ Un magasin de stockage des matières premières et des produits finis.

Le complexe ANTIBIOTICAL, dont la production a démarré en 1988, produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, sirops, pommades et comprimés.

III.5. Présentation de l'unité BIOTIC, Gué de Constantine :

Elle est située à une douzaine de kilomètre au sud-ouest d'Alger, elle est considérée comme la première des trois filiales BIOTIC d'une capacité de 20 millions unité vente.

L'usine G.D.C se répartie en 2 blocs ; le 1^{er} bloc est spécialisé dans la fabrication des formes sèches (comprimés, gélules...) spécialisé dans la fabrication des formes liquides (ampoules, solutés massifs poches).

L'usine possède 4 ateliers de production répartis comme suit :

- ◆ 3 ateliers de production de différents produits
- ◆ 1 atelier pour les solutés massifs

En plus d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physicochimique, microbiologique, toxicologique et de la gestion technique et documentaire.

IV. Matériel et méthode :

IV.1. Choix des outils de l'étude :

La mise en place du contrôle des procédures de nettoyage a fait intervenir le choix de l'approche des 5M-Ishikawa pour déterminer les causes ainsi que les sources et les vecteurs de contamination qui sont regroupés par famille autour des 5M :

- ✓ Matériel
- ✓ Milieu
- ✓ Matière
- ✓ Main d'œuvre
- ✓ Méthode

IV.2. Matériels :

IV.2.1. Equipements :

IV.2.1.1. Equipements de fabrication des formes stériles :

Les équipements de fabrication ayant servi à notre étude sont représentés dans les deux tableaux ci-après :

A) Equipement de fabrication des solutions injectables :

Tableau 7: Equipements utilisés dans la fabrication des solutions injectables

Equipements	Rôles	Figures
<p>Distillateur « Ponzini » (capacité 900L)</p>	<p>Producteur de l'eau distillée destinée à la préparation des solutions injectables</p>	 <p>Figure 29: Distillateur</p>
<p>Etuve « Olsa w 4146 » (capacité 62 caisses)</p>	<p>Stérilisation des ampoules vides par voie sèche :</p> <ul style="list-style-type: none"> -250°C pendant 2h (produits stérilisable à la chaleur) -270°C pendant 2h30 (produits non stérilisable à la chaleur) 	 <p>Figure 30: Etuve</p>
<p>Autoclave « Delama NF 3726 » (capacité 2000L)</p>	<p>Stérilisation des tenues et des pièces machines par voie humide à 121°C, 1,1 bar pendant 30min</p> <p>Le contrôle de la stérilisation est effectué à l'aide des enregistrements sur un graphe</p>	 <p>Figure 31: Autoclave</p>

<p>Réacteur à double paroi « COMBER » (capacité 300L)</p>	<p>Préparation de la solution injectable (PA+ excipients) en conditions stériles.</p> <p>Le réacteur est muni d'un agitateur à hélice, un thermomètre, relié à la vapeur, à l'eau distillée stérile et à l'azote (système de barbotage d'azote)</p>	 <p>Figure 32 : Réacteur</p>
<p>Cartouche de pré-filtration 0,45 µm et cartouche de filtration 0,22µm « pall »</p>	<p>Les cartouches de pré-filtration et de filtration permettent la rétention des microorganismes pour assurer la stérilité du mélange finale avant le remplissage dans les ampoules</p>	 <p>Figure 33: Pré-filtre</p>
<p>Ballon de récolte intermédiaire en verre ombré/transparent (capacité 60 L-150L)</p>	<p>Stockage du filtrat dans des ballons au niveau de la ZAC qui seront lié aux remplisseuses avec un système de tuyauterie</p>	 <p>Figure 34: Ballon de récolte</p>
<p>Remplisseuse avec hotte à flux laminaire « ROMACO » (capacité 11000/h)</p>	<p>Remplissage des ampoules avec la solution injectable préparée en conditions stériles+ soudage des ampoules après le remplissage</p>	 <p>Figure 35: Remplisseuse</p>

B) Equipement de fabrication des solutés massifs :

Tableau 8: Equipements utilisés dans la fabrication des solutés pour perfusions

Equipements	Rôles	Figures
Distillateur	Producteur de l'eau distillée destinée à la préparation des solutés massifs	 Figure 36 : Distillateur
Cuve de sanitisation en acier inoxydable (capacité 5500 L)	Sanitisation de la cuve de préparation et des lignes de remplissage. Lavage du film Clear-Flex	 Figure 37: Cuve
Cuve de préparation en acier inoxydable (capacité 10500 L)	Préparation du mélange soluté massif (PA+ excipients)	
Bac de lavage film « CLEAR-FLEX »	Lavage du film Rinçage du film Séchage du film (sous hotte à flux laminaire dans une classe B)	 Figure 38 : Bac de lavage film
Remplisseuse « CLEAR-FLEX »	Remplissage des poches dans une classe A	 Figure 39 : Remplisseuse
Autoclave « FEDEGARI »	Stérilisation des poches, par voie humide à 118°C, 3,18 bar pendant 30 min, dans leurs conditionnements finals	 Figure 40 : Autoclave

IV.2.1.2. Equipements de nettoyage :

A) Matériels de nettoyage :

Le matériel de nettoyage utilisé est pratiquement le même dans les 2 sites de fabrication, il est adapté aux surfaces et au mode de nettoyage qui est représenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9: Matériels de nettoyage

Matériel de nettoyage		Figures		
Usine Médéa et GDC	Balai/ Frottoir			
	Pelle en inox			
	Récipient pour les déchets			
	Chiffon monofil			
	Chariot avec deux seaux l'un pour l'eau distillée+ l'eau de Javel, l'autre pour l'essorage et le rinçage des chiffons sales.			
Figure 41 : Matériels de nettoyage				
Usine GDC	Diffuseur d'aérosol (ANIOS) Aérosept			
Figure 42 : Aérosept				

B) Agent de nettoyage :

La qualité et la concentration de l'agent de nettoyage conditionne son efficacité à éliminer les traces des produits on note :

- ◆ Eau distillée stérile apyrogène chaude 80-85°C
- ◆ Alcool éthylique 70%
- ◆ Eau de Javel 6°
- ◆ Formaline 20% / SURFANIOS / ANIOS DVA HPH.
- ◆ Absence de détergent (ne pas utiliser de détergent sur les équipements qui sont en contact direct avec le produit car sa présence représente un risque chimique et toxique pour le patient lorsqu'il n'est pas correctement éliminé)

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques et le rôle des agents de nettoyage utilisé dans les 2 sites de fabrication :

Tableau 10: Caractéristiques et rôle des agents de nettoyage dans les 2 lieux de fabrication

Site de fabrication	Agents de nettoyage	Caractéristiques et Rôle	
Agents de nettoyage communs entre les 2 sites (Médéa et GDC)	Eau distillée stérile chaude à 80 -85 °C	Liquide transparent, inodore, incolore, apyrogène utilisé pour le rinçage et le nettoyage. (élimination des résidus)	Rinçage
	Alcool éthylique 70%	Liquide mobile, sans couleur, avec odeur caractéristique et saveur brulante, très soluble dans l'eau, cette solution aqueuse est employée comme désinfectant et agent de nettoyage des machines des locaux stérile et comme désinfectant des gants des opérateurs.	Désinfection
	Eau de Javel 6°	Liquide jaunâtre et translucide, d'odeur caractéristique, dilué pour être appliqué dans la désinfection et le nettoyage.	
	La préparation de ces deux désinfectants se fait selon le besoin de telle façon que la durée de stockage ne dépasse pas les 5 jours On calcule la concentration de la solution voulue selon la formule suivante : $C_1V_1 = C_2V_2$ avec : C_1V_1 : concentration et volume du produit pur C_2V_2 : concentration et volume de la solution finale (alcool/Javel + Eau)		

Agents de nettoyages différents	Usine Médéa	Formaline 20%	Liquide sans couleur, avec odeur existante et désagréable, toxique (il faut porter les moyens de protection individuelle lors de son utilisation), il a un rôle de stérilisation afin de se débarrasser de toute contamination microbienne. (obtention d'une atmosphère exempte de microorganismes viables). Sa préparation se fait de la même manière que les 2 désinfectants précédant.	Stérilisation
	Usine GDC	SURFANIOS (ANNEXE II)	Solution limpide de couleur bleu-verte agréablement parfumé, utilisé après dilution de 0,25% dans l'eau froide ou chaude, non corrosif et son pH est environ 8.5 après dilution. Son rôle est la désinfection du sol et des murs après une opération de nettoyage, son activité est prouvée sur les bactéries, virus, levures et moisissures.	Désinfection
		ANIOS DVA HPH (ANNEXE II)	Solution limpide incolore, formulé sans formaldéhyde, dont la densité est de 0.966 et le pH est de 5.6 à 20°C. Un produit toxique qui s'utilise hors présence humaine dans un générateur d'aérosol Aérosept pendant 2h. Il a un rôle de désinfection de l'air vue son activité sur les bactéries, virus, levures et moisissures.	

*** Préparation des solutions Alcool éthylique/ Eau de Javel/ Formaline :**

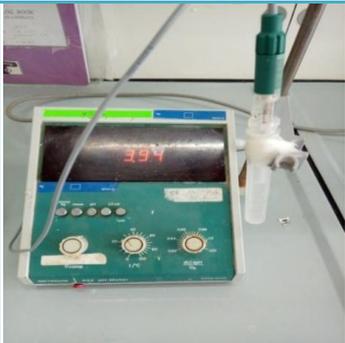
- Prendre un récipient en plastique ou en acier inoxydable bien lavé avec l'eau distillée
- Mettre le volume d'eau distillée froide ($V_2 - V_1$)
- Ajouter le volume calculé V_1 de la solution pure
- Homogénéiser en agitant la solution obtenue à l'aide la spatule
- Fermer le récipient hermétiquement et le garder dans la zone appropriée
- Sur le récipient mettre une étiquette portant les informations suivantes :
 - Nom du désinfectant
 - Concentration
 - Date de préparation
 - Nom du préparateur

IV.2.1.3. Equipements de contrôle :

A) Equipements de contrôle des eaux de rinçages :

Les équipements de contrôle utilisés pour effectuer les analyses sur les eaux de rinçage sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11: Equipements de contrôle utilisés dans les analyses des eaux de rinçages

Equipement		Rôle	Figures	
Equipements pour analyse physico-chimique	pH mètre	Un appareil constitué d'une électrode en verre permettant la mesure du pH	Usine Médéa	Usine GDC
				
	« METROHM »		« METTLER TO »	
Figure 43 : pH-mètre				
	Conductimètre	Un appareil électronique permettant la mesure de la conductivité Unité ($\mu\text{s/cm}$)		
			« cond197i »	« Jenway »
Figure 44 : Conductimètre				
Usine Médéa	HPLC	La chromatographie en phase liquide permet la séparation, l'identification et le dosage d'un ou de plusieurs composés présente dans un mélange		
Figure 45 : HPLC « Waters » (référence Y9330)				

	Usine GDC	Polarimètre	Un appareil utilisé pour déterminer l'angle d'activité optique d'une lumière polarisée passant à travers un échantillon de liquide ou solide	 <p>Figure 46 : Polarimètre « Automat.P »</p>
Equipements pour analyse toxicologique	<ul style="list-style-type: none"> - Bain Marie sec « BPI» - Agitateur « BIOBLOCK SCIENTIFIC» -Micropipette -Tubes sec - Endotoxine 20λ 	<p>Ce test est utilisé pour la détection et la quantification des endotoxines des bactéries à Gram négative</p> <p>Ce test remplace le test d'apyrogénicité sur les lapins, il est plus sensible, rapide et facile à appliquer</p>	 <p>Figure 47 : Equipements de contrôle toxicologique</p>	

B) Equipements de contrôle microbiologique de l'air et des surfaces :

Tableau 12: Equipements de contrôle microbiologique

Type de contrôle	Lieu	Equipements	Rôle	Figure
Contrôle de l'air	Usine Médéa	Boite de sédimentation contenant soja agar	contrôle microbiologique de l'air de la ZAC	 <p>Figure 48 : Boite de sédimentation</p>
	Usine GDC	Boite de sédimentation contenant Nutrient agar		

Contrôle par écouvillonnage « SWAB-Test »	Usine Médéa	-Ecouvillons stériles - Soja bouillon	utilisé pour le contrôle de la surface à l'intérieur de la ZAC	
	Usine GDC	-Ecouvillons stériles - Nutrient bouillon		

Figure 49 : Ecouvillons pour contrôle

IV.2.2. Milieu :

IV.2.2.1. Présentation des 2 ateliers :

Le site de production des 2 formes est une zone stérile qui convient aux conditions de la fabrication aseptique des médicaments stériles. En respectant une cascade de pression en fonction de la criticité de l'activité. Le tableau suivant représente la composition des 2 ateliers :

Tableau 13: Composition des 2 ateliers de fabrication

Classes	Atelier des solutions injectables	Atelier des solutés massifs
Classe D	Local de pesage de matière première	SAS pour les matières premières. Local de pesage des matières premières. SAS pour le personnel contenant deux vestiaires, l'un pour homme et l'autre pour femme, ayant accès à la zone de remplissage. SAS pour les AC, ayant accès à la zone de remplissage
Classe C	Local de préparation avec un réacteur de préparation	Local de préparation avec deux cuves de préparation Local de remplissage avec trois lignes de remplissage aseptique
Classe B	SAS pour le personnel ayant un accès à la zone de remplissage contenant 3 vestiaires. Local de remplissage	Bac de lavage film sous hotte à flux d'air laminaire
Classe A	2 remplisseuses sous hotte à flux laminaire	3 Remplisseuses sous hotte à flux d'air laminaire

Non classé	<p>Magasin de stockage.</p> <p>Etuve pour la stérilisation des ampoules vides.</p> <p>Autoclave pour la stérilisation des pièces machines et des tenues.</p> <p>Zone de conditionnement.</p> <p>Local de stockage du produit fini, qui sera libéré après 15 jours.</p>	<p>Local de stockage des matières premières et des AC</p> <p>Zone de chargement des chariots où se fait le chargement des plateaux constituant le chariot par les poches conditionnées.</p> <p>Autoclave pour la stérilisation des poches.</p> <p>Zone de déchargement des chariots.</p> <p>Zone de conditionnement.</p> <p>Local pour le stockage des cartons qui seront libérés après 14 jours, pour s'assurer de la conformité de tous les contrôles.</p>
-------------------	--	--

IV.2.2.2. Schéma des 2 ZAC :

Les 2 figures suivantes présentent les schémas des 2 ateliers de production

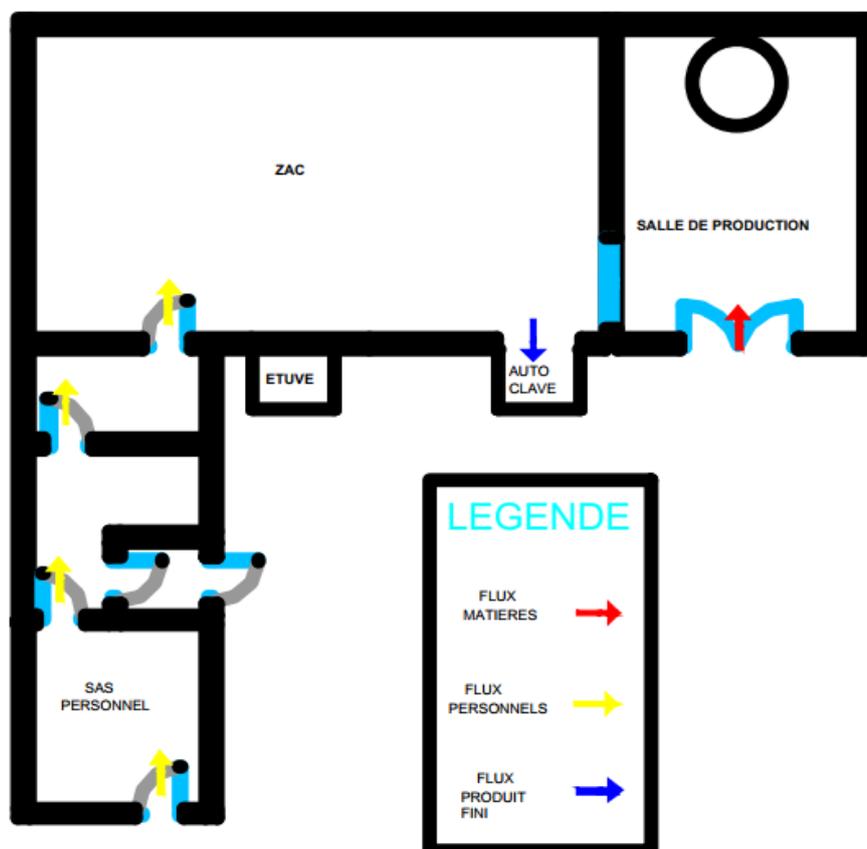


Figure 50 : Schéma de l'atelier de fabrication des préparations injectables

				E4	Miscible à l'eau	
				E5	Soluble dans l'eau	
				E6	EPPI	
Produit B (4mg/ml)	glucocorticoïde	PA3	-Pratiquement insoluble dans l'eau -Soluble dans l'alcool	E1	Soluble dans l'eau	Non stérilisable à la chaleur
				E2	Soluble dans l'eau	
				E3	EPPI	
Produit C (10mg/2ml)	Antiémétique	PA4	Pratiquement insoluble dans l'eau -Soluble dans l'alcool	E1	Soluble dans l'eau	stérilisable à la chaleur
				E3	EPPI	
Produit D (5%)	Soluté de réhydratation	PA6	Soluble dans l'eau	EPPI		Stérilisable à la chaleur
Produit E (0,9%)	Soluté de réhydratation	PA7	Soluble dans l'eau	EPPI		Stérilisable à la chaleur

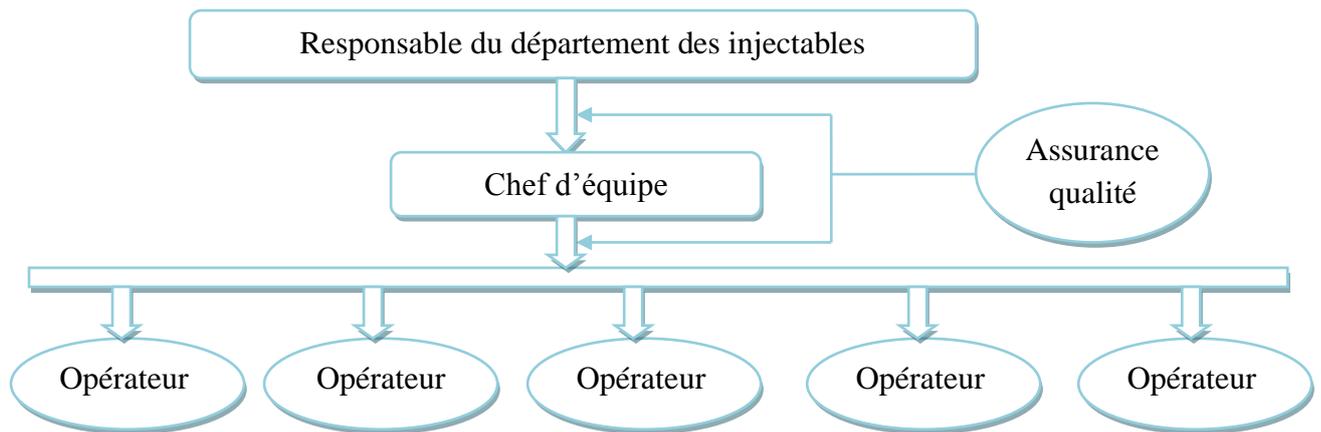
Selon la pharmacopée européenne, le critère le plus important dont le risque de contamination se base est : la solubilité, une substance insoluble dans l'eau serait plus dure à éliminer.

Les produits suivis dans notre étude sont tous solubles dans leurs préparations finales.

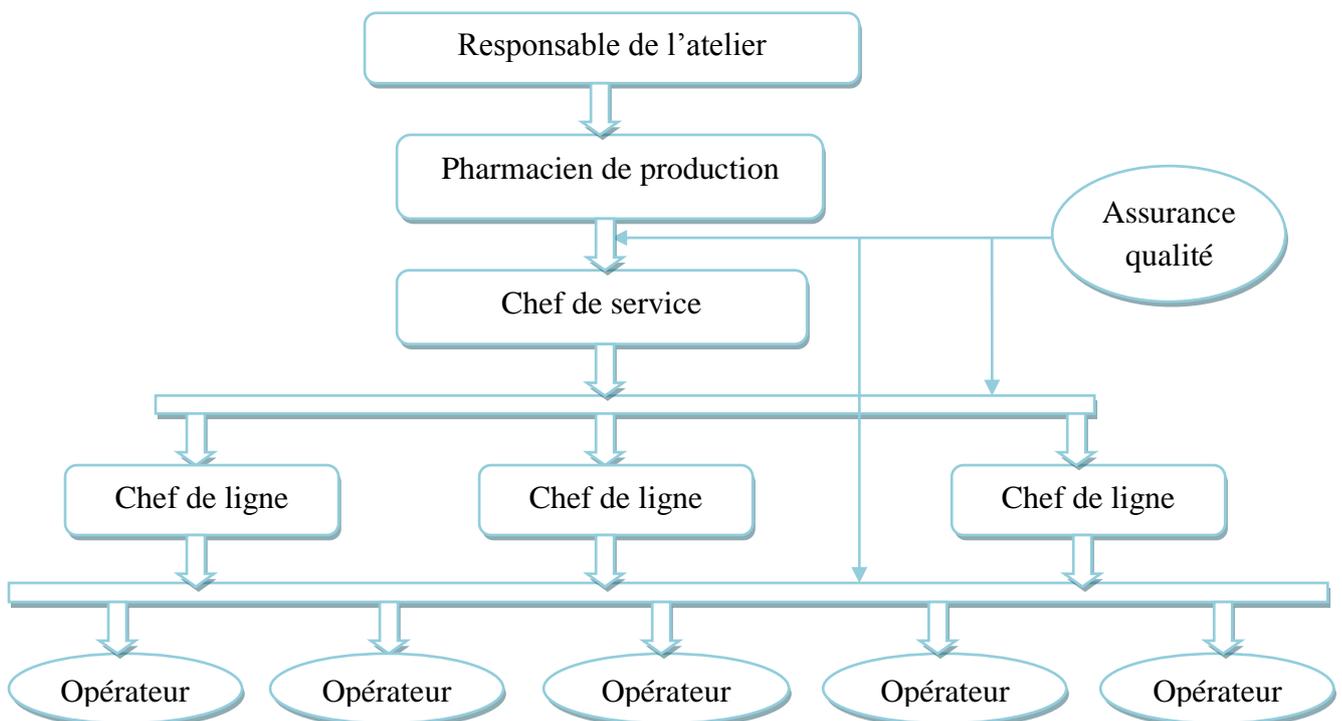
IV.2.4. Personnel (main d'œuvre) :

L'implication du personnel s'avère un élément clé dans le nettoyage, les 2 schémas ci-dessous présentent l'organisation hiérarchique du personnel travaillant dans les 2 ateliers de fabrication : atelier de fabrication des solutions injectables et atelier de fabrication des solutés pour perfusions.

➤ **Présentation du personnel de l'atelier de fabrication des solutions injectables :**



➤ **Présentation du personnel de l'atelier de fabrication des solutés pour perfusion :**



Nous avons établi un questionnaire destiné aux opérateurs et au chef d'équipe/ chef de ligne.

Le but de ce questionnaire est d'évaluer la formation des opérateurs en termes de fabrication en zone stérile et le respect de l'application de la procédure de fabrication et de nettoyage en conformité des BPF (ANNEXE III)

IV.3. Méthodes :

IV.3.1. Méthodes de nettoyage : (rinçage, désinfection et stérilisation)

A) Méthode de nettoyage des équipements de fabrication des solutions injectables :

Tableau 15: Méthode de nettoyage des équipements de fabrication des solutions injectables

Equipements	Type de nettoyage	Méthodes de nettoyage	
		Surface interne	Surface externe
Réacteur et système de pré-filtration	Nettoyage semi-automatisé	<p>-Ouvrir la vanne d'entrée de l'eau distillée chaude (80°C) à l'intérieur du réacteur (lavage), sous forte agitation laisser agiter pendant 15min.</p> <p>-connecter le fond du réacteur avec le système de pré-filtration, décharger l'eau de lavage du réacteur à travers la ligne de pré-filtration en exerçant une pression de 0,3 bar jusqu'à épuisement total de l'eau.</p> <p>-Faire évacuer l'eau de rinçage du réacteur, Remplir le réacteur à moitié avec de l'eau distillée chaude et verser 1L d'alcool, laisser sous agitation pendant 10min (désinfection)</p> <p>-Stériliser tout l'équipement à la vapeur pendant 30min à 121°C et une pression égale à 1,1 bar</p> <p>-laisser sécher et refroidir avant le début de préparation.</p>	<p>-rincer l'extérieur du réacteur avec l'eau distillée chaude à 80°C</p> <p>-laisser sécher.</p>
Ballon de récolte	Nettoyage manuel	<p>- raccorder le tuyau d'alimentation du ballon avec le tuyau de l'eau distillée.</p> <p>-Remplir les ballons avec de l'eau distillée chaude (80°C), agiter manuellement les ballons pour bien laver les parois</p> <p>-Décharger l'eau de rinçage et recommencer l'opération 2à3 fois.</p> <p>- Stérilisation à la vapeur (autoclave)</p>	<p>-essuyer l'extérieur des ballons avec un chiffon monofil</p>

Remplisseuse et groupe seringue	Nettoyage manuel	<ul style="list-style-type: none"> - Enlever les résidus de verre et les ampoules cassés. -Le nettoyage se fait en essuyant toutes les parties de la machine à l'aide d'un chiffon monofil imbibé d'alcool 70% -démonter le groupe seringue, faire passer l'eau chaude pour rinçage pendant 30min. -laisser égoutter tous le matériel lavé -Stérilisation à l'autoclave. (pendant 30min à 121°C, 1,1 bar)
---------------------------------	------------------	--

B) Méthode de nettoyage des équipements de fabrication des solutés massifs :

Tableau 16: Méthode de nettoyage des équipements de fabrication des solutés massifs

Equipements	Types de nettoyage	Méthodes de nettoyage	
		Surface interne	Surface externe
Cuve de préparation	Nettoyage semi-automatisé	<p>Le nettoyage est basé sur la sanitisation de la surface interne de la cuve de préparation uniquement avec de l'eau distillée chaude 85-90°C en suivant ces étapes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vidanger complètement la cuve de la solution restante (après utilisation). - Fermer le couvercle du trou d'homme. - Remplir la cuve avec de l'eau distillée chaude. - Agiter pendant 60 secondes. - Ouvrir la vanne de vidange. - Répéter l'opération 5 fois pour le produit E et jusqu'à 10 fois pour le produit D qui présente une forte adhérence pour les parois. - Laisser sécher avec vanne de vidange et couvercle du trou d'homme ouverte. 	<ul style="list-style-type: none"> -Rincer les surfaces avec l'eau distillée chaude 85°C à l'aide d'une lavette, en faisant un contrôle visuel pour s'assurer de l'absence des traces du produit précédent sur les parois de la cuve. -essuyer avec l'eau de Javel diluée dans l'eau et laisser sécher

Remplisseuse	Nettoyage manuel	<ul style="list-style-type: none"> -Éliminer le film et les valves restants de la fabrication de la machine C/F - Rincer toutes les surfaces à l'eau distillée à l'aide d'un tuyau flexible. -Désinfecter par l'alcool à 70° seulement les surfaces qui ne sont pas en contact direct avec le produit. 	<ul style="list-style-type: none"> -rincer toutes les surfaces à l'eau distillée chaude et l'eau de Javel à l'aide d'un chiffon monofil -essuyer avec l'alcool et laisser sécher
--------------	------------------	---	--

IV.3.2. Méthodes de nettoyage des surfaces : (sols, murs, plafond...)

Le tableau suivant présente la méthode de nettoyage des surfaces à la fin de chaque fabrication

Tableau 17: Méthode de nettoyage des surfaces

Usine de Médéa	Usine de GDC
<ul style="list-style-type: none"> - ramasser les déchets avec la pelle et les mettre dans le récipient approprié -Nettoyer le sol de la salle de remplissage avec l'eau distillée stérile et l'eau de Javel puis désinfecter avec l'alcool à l'aide d'un frottoir et un chiffon monofil en allant de la zone des machines vers la sortie -Transvaser l'eau sale dans les futs vides -Essuyer les murs et le plafond à l'aide d'un chiffon imbibé d'alcool. 	<ul style="list-style-type: none"> -Libérer les surfaces à nettoyer de tous ce qui reste de la fabrication (valves, films...) à l'aide d'un tuyau flexible. -Rincer toutes les surfaces à l'eau distillée chaude plus l'eau de Javel diluée -Frotter avec un balai le sol et un chiffon monofil les murs -Éliminer l'excès de l'eau avec un frottoir en allant de la zone des machines vers l'extérieur -Appliquer le SURFANIOS dilué sur les murs et le sol et laisser sécher.

IV.3.3. Méthodes de stérilisation et désinfection de l'air :

A) Méthode de stérilisation à la Formaline pour l'atelier de fabrication des solutions injectables : (Stérilisation hebdomadaire ou exceptionnel)

- ♣ Mettre la solution de Formaline déjà préparée dans une marmite sur la résistance

- ♣ S'assurer visuellement l'évaporation de la Formaline (diffusion pendant 2h) et quitter la ZAC pendant la stérilisation.

B) Désinfection Aérosept pour l'atelier de fabrication des solutés pour perfusion: (ANNEXE)

Désinfection dans des conditions exceptionnelles, en cas de contamination ou arrêt prolongé de la production. Cette stérilisation se fait selon le mode suivant :

- ♣ Placer le bidon de 5L de l'ANIOSDVA HPH.
- ♣ Afficher le volume de la pièce. Le temps de diffusion est calculé automatiquement. Placer l'Aérosept au centre et sortir.
- ♣ Après le temps de diffusion et 2h de contact s'équiper de protection.



Figure 52 : Mode de l'emploi de l'ANIOS DVA HPH dans un générateur d'aérosol Aérosept

IV.3.4. Méthodes de prélèvements des échantillons :

A) Type de prélèvement des échantillons:

Les échantillons prélevés au cours de notre étude sont :

- Eaux de rinçage qui sont transmis dans des bonnes conditions au laboratoire d'analyse pour effectuer le contrôle physico-chimique et toxicologique.
- Ecouvillonnage/ boîte de sédimentation pour le contrôle microbiologique.

L'échantillonnage se passe après le nettoyage inter et intra compagne.

B) Les points de prélèvement :

Le tableau suivant présente les différents points de prélèvements effectué au cours de cette étude.

Tableau 18: Points de prélèvement

Atelier des solutions injectables	Atelier des solutés massifs
Eaux de rinçage	
<ul style="list-style-type: none"> • Fond du réacteur • Après pré-filtre • Ballon de récolte • Groupe seringue (remplisseuse) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuve de préparation. • Les trois lignes de remplissage.
Ecouvillonnage	
<ul style="list-style-type: none"> • Remplisseuses 1 et 2 • Murs / sol • Poigné autoclave 	<ul style="list-style-type: none"> • Remplisseuses 1, 2 et 3 • Murs • Couvercle des cuves de préparation
Boîte de sédimentation	
<ul style="list-style-type: none"> • Remplisseuses 1 et 2 • Centre de la salle 	<ul style="list-style-type: none"> • Remplisseuses 1, 2 et 3 • Couvercle des cuves • Le sol

C) Méthodes de prélèvement aux de rinçages :

- ♣ Flamber la vanne de sortie d'eau par un chalumeau
- ♣ Laisser écouler l'eau pendant quelques secondes
- ♣ Récolter la quantité nécessaire pour l'analyse à effectuer dans des flacons vides stériles et préalablement désinfectés de l'extérieur.
- ♣ Le prélèvement est identifié : la nature de prélèvement, le point de prélèvement et la quantité prélevée ce dernier est de suite acheminé au laboratoire pour le contrôle.

IV.3.5. Méthodes de contrôles des eaux de rinçage :**IV.3.5.1. Analyses physico-chimiques :**

On a effectué les analyses physico-chimiques des eaux de rinçage au niveau du laboratoire de contrôle de la qualité

A) Caractères organoleptiques (aspect) :

Vérification du caractère limpide et incolore des eaux de rinçage

B) Mesure du pH :**♣ Principe :**

La PH-métrie est une méthode potentiométrique utilisant une électrode de verre spécifique aux ions H⁺ reliée à un convertisseur numérique.

♣ Méthode de mesure :

- ♠ Rincer l'électrode de mesure avec l'eau distillée, puis l'essuyer avec un papier absorbant.
- ♠ Immerger l'électrode en verre dans la solution à analyser
- ♠ Lecture du pH.

Limite : 5-7 (Réf. USP 38 <791>)

C) Mesure de la conductivité :**♣ Principe :**

La conductivité est une méthode électronique permettant la mesure de la résistance d'une solution à l'aide d'une sonde, elle donne des informations sur la minéralisation de l'eau.

♣ Méthode de mesure :

- ♠ Rincer l'électrode de mesure avec l'eau distillée, puis l'essuyer avec un papier absorbant.
- ♠ Immerger l'électrode dans la solution à analyser
- ♠ Lecture de la conductivité

Limite :

- à T°=20°C±2°C < 1,10 µs/cm
- à T°=25°C±2°C < 1,30 µs/cm
- à T°=30°C±2°C < 1,40 µs/cm (Réf. USP 38 <645>)

D) Dosage par HPLC :**♣ Principe :**

C'est une méthode physique de séparation, les composés à séparer sont mis en solution dans un solvant, ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide, suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. [76]

♣ **Méthode de dosage :**

1) **Produit A 20mg/ml :**

♠ **Conditions opératoire :**

Tableau 19: Conditions opératoire de l'HPLC pour le produit A

Conditions opératoires	Valeurs	Références
Colonne C18	4,6mm×250mm	USP 38 <621>
Débit	1ml/mn	USP 38 <621>
Longueur d'onde	254 nm	USP 38 <621>
Volume à injecter	20µl	USP 38 <621>
Température	Ambiante	USP 38 <621>
Phase mobile	Tampon phosphate PH=7,65 Méthanol 60/40 (V/V)	USP 38 <621>

♠ **Mode opératoire : (ANNEXE IV)**

♠ **Formule de calcul :**

$$T \text{ (mg/ml)} = \frac{A \text{ éch}}{A \text{ std}} \times \frac{C \text{ std}}{C \text{ éch}} \times \text{Puiss\% (std)}$$

T (mg/ml) : Teneur de l'échantillon

A éch : Aire de la substance à analyser

A std : Aire de standard de référence

C std : concentration de standard de référence en mg/ml

C éch : concentration de la substance à analyser

Puiss (std) : Puissance du standard de référence

Conversion de la quantité en pourcentage :

$$Q(\%) = \frac{T \text{ (mg/ml)}}{T \text{ théorique (mg/ml)}} \times 100$$

Limite < 2% (Réf. USP 38 <621>)

2) Produit B (4mg/ml) :

♣ Conditions opératoires :

Tableau 20: Conditions opératoire de l'HPLC pour le produit B

Conditions opératoires	Valeurs	Références
Colonne C18	30cm×4mm	USP 38 <621>
Débit	1,6ml/mn	USP 38 <621>
Longueur d'onde	254nm	USP 38 <621>
Volume à injecter	20µl	USP 38 <621>
Température	25°C	USP 38 <621>
Phase mobile	50% méthanol, 50% KH ₂ PO ₄ (0,01M)	USP 38 <621>

♣ Mode opératoire : (ANNEXE IV)

♣ Formule de calcul :

$$T \text{ (mg/ml)} = \frac{A \text{ éch}}{A \text{ std}} \times \frac{C \text{ std}}{C \text{ éch}} \times \frac{472,44}{516,41} \times \text{Puiss\% (std)}$$

$$Q(\%) = \frac{T \text{ (mg/ml)}}{T \text{ théorique (mg/ml)}} \times 100$$

Limite < 2% (Réf. USP 38 <621>)

3) Produit C (10mg/2ml) :

♣ Conditions opératoires :

Tableau 21: Conditions opératoire de l'HPLC pour le produit C

Conditions opératoires	Valeurs	Références
Colonne C18	25cm×4,6mm	USP 38 <621>
Débit	1,5ml/mn	USP 38 <621>
Longueur d'onde	215nm	USP 38 <621>
Volume à injecter	20µl	USP 38 <621>
Température	Ambiante	USP 38 <621>
Phase mobile	Acétate de sodium, acétonitrile	USP 38 <621>

♣ Mode opératoire : (ANNEXE IV)

♣ Formule de calcul :

$$T \text{ (mg/ml)} = \frac{A \text{ éch}}{A \text{ std}} \times \frac{C \text{ std}}{C \text{ éch}} \times \text{Puiss\% (std)} \times \frac{336,28}{354,28} \times 2$$

$$Q(\%) = \frac{T(\text{mg/ml})}{T \text{ théorique}(\text{mg/ml})} \times 100$$

Limite < 2% (Réf. USP 38 <621>)

E) Dosage par polarimètre :

♣ Principe :

C'est une technique expérimentale basée sur la mesure de la déviation du plan de polarisation d'une lumière polarisée traversant la solution composée d'une molécule chirale : le glucose à l'aide d'un polarimètre.

♣ Méthode :

- ♣ Introduire dans un erlenmeyer de 250 ml 100 ml de l'eau de rinçage.
- ♣ Ajouter 2 à 3 gouttes d'une solution diluée d'ammoniaque 6M. Agiter.
- ♣ Déterminer la déviation polarimétrie α à la longueur d'onde de la raie D du Sodium. (lumière monochromatique de longueur d'onde 589 nm à 20°C).
- ♣ La teneur en glucose est donnée par la loi de Biot :

$$C = \frac{\alpha}{[\alpha] \times l} \text{ g/100ml}$$

Avec : $[\alpha] = 52.75$: pouvoir rotatoire spécifique du glucose. $[\theta, \lambda]$

l : le trajet du chemin optique.

α : l'angle de rotation du plan de polarisation en (°)

IV.3.5.2. Analyses toxicologiques :

LAL test in vitro :

♣ Principe :

Le test LAL, ou Lysat d'Amoebocytes de Limule, est un test toxicologique basé sur la recherche des endotoxines bactériennes appliqué sur les eaux de rinçage, il permet la détection des endotoxines produites par les bactéries gram négatives, grâce à la propriété que possède le lysat d'Amoebocytes de limule (*Limulus polyphemus*) de coaguler en présence d'endotoxines.

Le contrôle commence par la reconstitution du lysat, de l'endotoxine et la réalisation de la solution à 20 λ ou surcharges, pour les témoins positifs, le contrôle s'effectue avec un lysat lyophilisé à une sensibilité de 0,06 EU/ml. (**pharmacopée européenne**)

♣ **Méthode :**

Chaque contrôle doit comporter deux tubes de contrôle négatif, deux tubes de contrôle positif à 20 λ dans l'eau LAL, deux tubes échantillons et deux tubes de contrôle positif du produit. Tous les tubes sont incubés dans un bain à sec à 37°C \pm 1°C pendant 1h.

Tableau 22: Mode opératoire du LAL test

Tubes apyrogènes	Lysat à sensibilité 0.06EU/ml	Eau LAL	Echantillon « eau de rinçage »	Endotoxine 20 λ
Contrôle négatif	100 μ l	100 μ l	/	/
Contrôle positif	100 μ l	100 μ l	/	10 μ l
Contrôle positif produit	100 μ l	/	100 μ l	10 μ l
Dosage	100 μ l	/	100 μ l	/

- ✓ Un résultat est considéré positif, s'il y a formation d'un gel solide qui ne se casse pas à angle de 180°.
- ✓ Un résultat est considéré négatif, s'il y a absence de gélification.

IV.3.5.3. Analyses microbiologiques :

L'objectif de ces analyses est de vérifier l'absence de tous les microorganismes vivants dans la zone à atmosphère contrôlée lors de la fabrication des produits obligatoirement stérile.

A) Contrôle de l'air (BIOTEST) par les boites de sédimentation :

Méthode :

- ✓ introduire par le pass Box les boites de pétri, exposer à une lampe UV.
- ✓ Récupérer les boites du coté interne de la ZAC
- ✓ Désinfecter les mains avec l'alcool
- ✓ Déposer les boites de pétri dans des points bien déterminés (chaque boite est identifiée)
- ✓ Enlever les couvercles
- ✓ Exposer les boites pendant 4h → Incubation pendant 48H à 35°C
- ✓ Les colonies microbiennes sont dénombrées à l'œil nu, après l'incubation par le technicien habilité qui a fait le contrôle.

Interprétation des résultats :**Tableau 23: Limites recommandées de contamination microbiologique selon les BPF**

Classes	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
Boîtes de pétri (UFC/4h)	<1	5	50	100

B) Contrôle de la surface : (SWAB test)**Méthode:**

- ✓ introduire par le pass Box les écouvillons, exposer à une lampe UV.
- ✓ Récupérer les écouvillons du côté interne de la ZAC
- ✓ Désinfecter les mains avec l'alcool
- ✓ Faire tremper les écouvillons dans l'eau physiologique
- ✓ Passer les écouvillons 5 à 10 fois sur la surface à contrôler (mur, sol, chariot, main de l'opérateur, poignet de l'autoclave/étuve, étagères...)
- ✓ Immerger chaque écouvillon dans des tubes remplis de Soja bouillon/Nutrient bouillon et bien serrer le bouchon → Incubation 48h à 35°C

Interprétation des résultats :

- Le résultat est conforme si tous les tubes sont négatifs (absence de troubles)
- Présence de trouble test positif → ensemencement → Incubation 48h à 35°C
- Les colonies microbiennes sont dénombrées à l'œil nu.

Tableau 24 : Limites recommandées du contrôle de la surface selon les BPF

Classes	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
Écouvillonnage(UFC)	<1	5	25	50

**Figure 53 : Swab test**

V. Résultats et discussion :

V.1. Résultat de contrôle physico-chimique (Aspect / pH / Conductivité / dosage par HPLC / dosage par polarimètre) et toxicologique des eaux de rinçage :

Les résultats des contrôles effectués sur les eaux de rinçage pour les 2 sites de production sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 25 : Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit A 20mg/ml :

Produit A 20mg/ml	Point de prélèvement	N° de lot	Aspect	pH (5-7)	Conductivité (µs/cm)	Recherche des traces du PA par HPLC (Quantité < à 2%)	Recherche des Endotoxines : Technique de gélification (<0,06 EU/ml)
			Réf. USP 38 <1231>	Réf. USP 38 <791>	Réf. USP 38 <645>	Réf. USP 38 <621>	Réf. Pharmacopée européenne 9.0
Produit A 20mg/ml	Réacteur	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	6,15	0,9 à 24,2°C	NA	Absence de formation de gel : Négatif
				Conforme			
		2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5,80	0,7 à 25°C	NA	Négatif
	Conforme						
	3 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,28	1,1 à 25,8°C	Q= 0% (ANNEXE V)	Négatif	
			Conforme				
	Après pré-filtre	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	6,30	1 à 25°C	NA	Négatif
				Conforme			
		2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5,75	0,6 à 25°C	NA	Négatif
Conforme							
3 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,38	1,1 à 24,4°C	Q= 4,37× 10 ⁻⁴ % (ANNEXE V)	Négatif		
		Conforme					
Ballon de récolte	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	6,20	0,9 à 24,2°C	NA	Négatif	
			Conforme				
2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5,85	0,7 à 25°C	NA	Négatif		
		Conforme					

Groupe seringue	3 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,30	1,1 à 25,8°C	Q= 0% (ANNEXE V)	Négatif
			Conforme			
	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	6,20	0,9 à 24,2°C	NA	NA
			Conforme			
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5,85	0,7 à 25°C	NA	NA
			Conforme			
	3 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,30	1,1 à 25,8°C	Q=0% (ANNEXE V)	Négatif
			Conforme			

Tableau 26: Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit B 4mg/ml :

Produit B 4mg/ml	Point de prélèvement	N° de lot	Aspect	pH (5-7)	Conductivité (µs/cm)	Recherche des traces du PA par HPLC (Quantité < à 2%)	Recherche des Endotoxines : Technique de gélification (<0,06 EU/ml)
			Réf. USP 38 <1231>	Réf. USP 38 <791>	Réf. USP 38 <645>	Réf. USP 38 <621>	Réf. Pharmacopée européenne 9.0
			Réacteur	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	6,31	1,1 à 26,7°C
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,22	1 à 26 °C	Q= 0% (ANNEXE VI)	Négatif	
Après pré-filtre	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	6,64	1,28 à 27,2°C	NA	Négatif	
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,28	0,9 à 25,5°C			Q=0% (ANNEXE VI)
Ballon de récolte	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	5,44	0,9 à 26,1°C	NA	Négatif	
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5,9	1,2 à 25°C			Q=0% (ANNEXE VI)

Groupe seringue	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	5,60	1 à 26,5°C	NA	NA
			Conforme			
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,12	0,8 à 25°C	0% (ANNEXE VI)	Négatif
			Conforme			

Tableau 27: Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit C 10mg/2ml :

Produit C 10mg/2ml	Point de prélèvement	N° de lot	Aspect	pH (5-7)	Conductivité (µs/cm)	Recherche des traces du PA par HPLC (Quantité < à 2%)	Recherche des Endotoxines : Technique de gélification (<0,06 EU/ml)
			Réf. USP 38 <1231>	Réf. USP 38 <791>	Réf. USP 38 <645>	Réf. USP 38 <621>	Réf. Pharmacopée européenne 9.0
			Réacteur	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	5,8	1,2 à 22,8°C
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,3	0,9 à 23°C	Q=0% (ANNEXE VII)	Négatif	
Après pré- filtre	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	5,8	1,3 à 23°C	NA	Négatif	
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,4	1 à 23°C			Q=0% (ANNEXE VII)
Ballon de récolte	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	5,5	1,2 à 22,8°C	NA	Négatif	
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,2	0,8 à 23,4°C			Q=0% (ANNEXE VII)
Groupe seringue	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	5,5	1,2 à 22,8°C	NA	NA	
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6,2	0,8 à 23,2°C			Q=0% (ANNEXE VII)

Tableau 28: Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit D 5% :

Produit D 5%	Point de prélèvement	N° de lot	Aspect	pH (5-7)	Conductivité (μ s/cm)	Recherche des traces du PA par Polarimètre	Recherche des Endotoxines : Technique de gélification ($<0,06$ EU/ml)
			Réf. USP 38 <1231>	Réf. USP 38 <791>	Réf. USP 38 <645>	Réf. USP 38 <781>	Réf. Pharmacopée européenne 9.0
Produit D 5%	Cuve de préparation	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	5.9	0.63 à 21°C	NA	Absence de formation de gel : Négatif
				Conforme			
		2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5.1	0.68 à 19.1°C	NA	Négatif
	Conforme						
	3 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5.0	0.6 à 18.8°C	0%	Négatif	
			Conforme				
	1 ^{ère} ligne de remplissage	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	5.9	0.7 à 21.3°C	NA	Négatif
				Conforme			
		2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5.1	0.75 à 19°C	NA	Négatif
Conforme							
3 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5.0	0.72 à 18.5°C	0%	Négatif		
		Conforme					
2 ^{ème} ligne de	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	5.9	1 à 21.2°C	NA	Négatif	
			Conforme				
	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5.1	0.87 à 19.2°C	NA	Négatif	
Conforme							
3 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5.1	0.82 à 18.5°C	0%	Négatif		
		Conforme					
3 ^{ème} ligne de	1 ^{er}	Liquide limpide incolore	6.0	0.65 à 21.2°C	NA	Négatif	
			Conforme				
2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5.3	0.7 à 19°C	NA	Négatif		
		Conforme					

	3 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5.0	0.8 à 18.9°C	0%	Négatif
			Conforme			

Tableau 29: Résultats de contrôle des eaux de rinçage du produit E 0,9%

Produit E 0,9%	Point de prélèvement	N° de lot	Aspect	pH (5-7)	Conductivité (µs/cm)	Recherche des Endotoxines : Technique de géification (<0,06 EU/ml)	
			Réf. USP 38 <1231>	Réf. USP 38 <791>	Réf. USP 38 <645>	Réf. Pharmacopée européenne 9.0	
Cuve de préparation	1 ^{er}		Liquide limpide incolore	6.4	0.61 à 25°C	Absence de formation de gel : Négatif	
			Conforme				
	2 ^{ème}		Liquide limpide incolore	5.5	0.56 à 23.7°C	Négatif	
			Conforme				
	3 ^{ème}		Liquide limpide incolore	5.9	0.70 à 22°C	Négatif	
			Conforme				
	1 ^{ère} ligne de remplissage	1 ^{er}		Liquide limpide incolore	6.3	0.61 à 24.7°C	Négatif
				Conforme			
		2 ^{ème}		Liquide limpide incolore	5.5	0.57 à 23.5°C	Négatif
3 ^{ème}			Liquide limpide incolore	6.0	0.70 à 22°C	Négatif	
			Conforme				
2 ^{ème} ligne de remplissage	1 ^{er}		Liquide limpide incolore	6.4	0.60 à 24.8°C	Négatif	
			Conforme				
	2 ^{ème}		Liquide limpide incolore	5.5	0.56 à 23.8°C	Négatif	
3 ^{ème}			Liquide limpide incolore	6.1	0.70 à 21.7°C	Négatif	
			Conforme				
3 ^{ème} ligne	1 ^{er}		Liquide limpide incolore	6.4	0.61 à 24.8°C	Négatif	
			Conforme				

	2 ^{ème}	Liquide limpide incolore	5.4	0.56 à 23.2°C	Négatif
			Conforme		
	3 ^{ème}	Liquide limpide incolore	6.1	0.69 à 22°C	Négatif
			Conforme		

Commentaire :

On remarque que Les résultats des analyses physico-chimiques et toxicologique effectuées sur les eaux de rinçage prélevées après une opération de nettoyage des produits A,B,C,D,E montrent une conformité aux normes fixées, et ce pour l'ensemble des paramètres analytiques retenus pour le contrôle .

Discussion des résultats :

Les contrôles effectués sur les eaux de rinçage obtenues après le nettoyage des équipements de production de trois solutions injectables « produit A, produit B, produit C » et des solutés pour perfusions « produit D et produit E » et leurs suivies sur des lots de fabrication, nous ont permis d'évaluer la méthode de nettoyage , intra et inter compagne, utilisée au niveau des deux ateliers. Ces contrôles ont montré les résultats suivants :

- ✓ L'efficacité de l'eau chaude combinée à l'action mécanique a été évaluée par le contrôle visuel comme efficace en montrant un liquide limpide et incolore. Résultat convenable aux normes de l'USP 38 <1231>.
- ✓ Pour les résultats des analyses physico-chimiques on note :
 - Le pH des prélèvements varie entre 5 et 7 donc il est conforme aux normes de l'USP 38 <791>
 - La mesure de la conductivité de tous les produits par rapport à la température de l'environnement donne des valeurs conformes aux normes de l'USP 38 <645>.
 - Le dosage des traces de PA par HPLC lors de changement de compagne pour les 3 produits A, B et C, a montré l'absence de traces des PA des produits précédents dans les eaux de rinçage au niveau de tous les points de prélèvements sauf une quantité détectée pour l'eau de rinçage de l'après pré-filtre d'une valeur de $Q = 4,37 \times 10^{-4} \% < 2\%$ ce qui est convenable aux normes de l'USP 38 <621>.
 - Le dosage des traces du produit D par polarimétrie lors du changement de compagne révèle des quantités nulles, donc absence de traces.

- ✓ Le contrôle toxicologique (LAL test) visant la recherche des endotoxines dans les eaux de rinçage prélevées a donné des résultats négatifs cela veut dire une absence de formation de gel après 1h d'incubation donc absence des endotoxines bactériennes ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9.0.

D'après les résultats obtenus, on constate que la méthode utilisée pour le nettoyage des équipements est plausible pour éliminer toutes traces de produit précédant.

V.2. Résultat du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces :

Les résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces sont représentés dans les tableaux ci-après :

Tableau 30 : Résultats du contrôle microbiologique de l'atelier de production des solutions injectables.

Nombre de colonie (UFC)		Produit A 20mg/ml			Produit B 4mg/ml		Produit C 10mg/2ml	
		1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot	1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot
points de prélèvement	Remplisseuse ₁ < 1UFC	0	0	0	0	0	0	0
	Remplisseuse ₂ < 1 UFC	0	0	0	0	0	0	0
	Murs < 5UFC	3	4	1	5	2	3	4
	Sol < 5UFC	1	3	1	2	5	5	2
	Poigné autoclave < 5UFC	1	2	1	4	0	1	2
Boîtes de Sédimentation UFC/ 4h	Remplisseuse ₁ < 1UFC	0	0	0	0	0	0	0
	Remplisseuse ₂ < 1UFC	0	0	0	0	0	0	0
	Centre de la salle < 5UFC	1	2	4	0	2	3	1

Commentaire :

Le dénombrement de germes au niveau des surfaces contrôlées montre un nombre acceptable de colonies par rapport aux classes d'air appropriées pour chaque zone de travail.

- ♣ Pour les prélèvements d'écouvillonnage, nous avons détecté 0 colonie au niveau des remplisseuses 1, 2, ce qui est en adéquation avec les limites de contamination microbiologique de la classe A. Les prélèvements pris sur les murs, le sol et le poigné de l'autoclave (salle de remplissage) présentent un nombre de colonies < 5 donc une conformité avec les limites de la classe B.
- ♣ Le nombre de colonies présentes dans les boîtes de sédimentation, après incubation, est nul au niveau des remplisseuses 1, 2 ce qui est conformes.

Pour la classe B, les boîtes de sédimentation montrent la présence de quelques colonies (entre 0 et 4 colonies) mais ça reste toujours conforme à la norme du contrôle microbiologique selon les BPF < 5 UFC.

Tableau 31: Résultats du contrôle microbiologique de l'atelier de production des solutés pour perfusion

Nombre de colonie (UFC)		Produit D 5%			Produit E 0,9%		
		1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot	1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot
points de prélèvement	Remplisseuse 1, 2 et 3 < 1 UFC	0	0	0	0	0	0
	Mur < 25 UFC	0	2	1	8	0	3
	Couvercle de la cuve de préparation < 25 UFC	0	6	3	0	1	2
Boîtes de Sédimentation UFC/ 4h	Remplisseuse 1 < 1 UFC	0	0	0	0	0	0
	Remplisseuse 2 < 1 UFC	0	0	0	0	0	0
	Remplisseuse 3 < 1 UFC	0	0	0	0	0	0

	Couvercle de la cuve de préparation < 50 UFC	5	01	16	6	14	07
	Sol < 50 UFC	12	7	09	26	10	3

Commentaire :

Le dénombrement de germes au niveau des surfaces contrôlées montre un nombre acceptable de colonies par rapport aux classes d'air appropriées pour chaque zone de travail.

- ♣ Pour les prélèvements d'écouvillonnage, nous avons détecté 0 colonie au niveau des remplisseuses 1, 2 et 3, ce qui est en adéquation avec les limites de la contamination microbiologique de la classe A. Les prélèvements pris au niveau du mur (salle de remplissage) et du couvercle de la cuve de préparation (salle de préparation) présentent un nombre de colonies < 25 donc une conformité avec les limites de la classe C.
- ♣ Le nombre de colonies présents dans les boîtes de sédimentation, après incubation, est nul au niveau des remplisseuses 1, 2 et 3 ce qui est en adéquation avec les limites de contamination de la classe A.

Nous avons détecté un nombre de colonies < 50 au niveau du couvercle de préparation (salle de préparation) et du sol (salle de remplissage) ce qui est conforme avec les limites de contamination microbiologique de classe C.

Discussion des résultats :

Les résultats du contrôle microbiologique de l'air et du sol, réalisés par écouvillonnage et par exposition des boîtes de sédimentation au niveau des points critiques prélevés après un nettoyage, intra et inter compagne, et leur suivis lors de la fabrication des lots de produits étudiés, ont permis d'évaluer la méthode de nettoyage du local (la zone à atmosphère contrôlée) de production des solutions injectables et des solutés pour perfusions.

La comparaison des résultats obtenus avec les normes, exigés par les BPF et concernant les ZAC avec leurs différentes classes, permet de noter une conformité avec les critères d'acceptation (Classe A, Classe B, Classe C). On peut déduire que les méthodes utilisées pour le nettoyage du local de production sont efficace pour éliminer les contaminants.

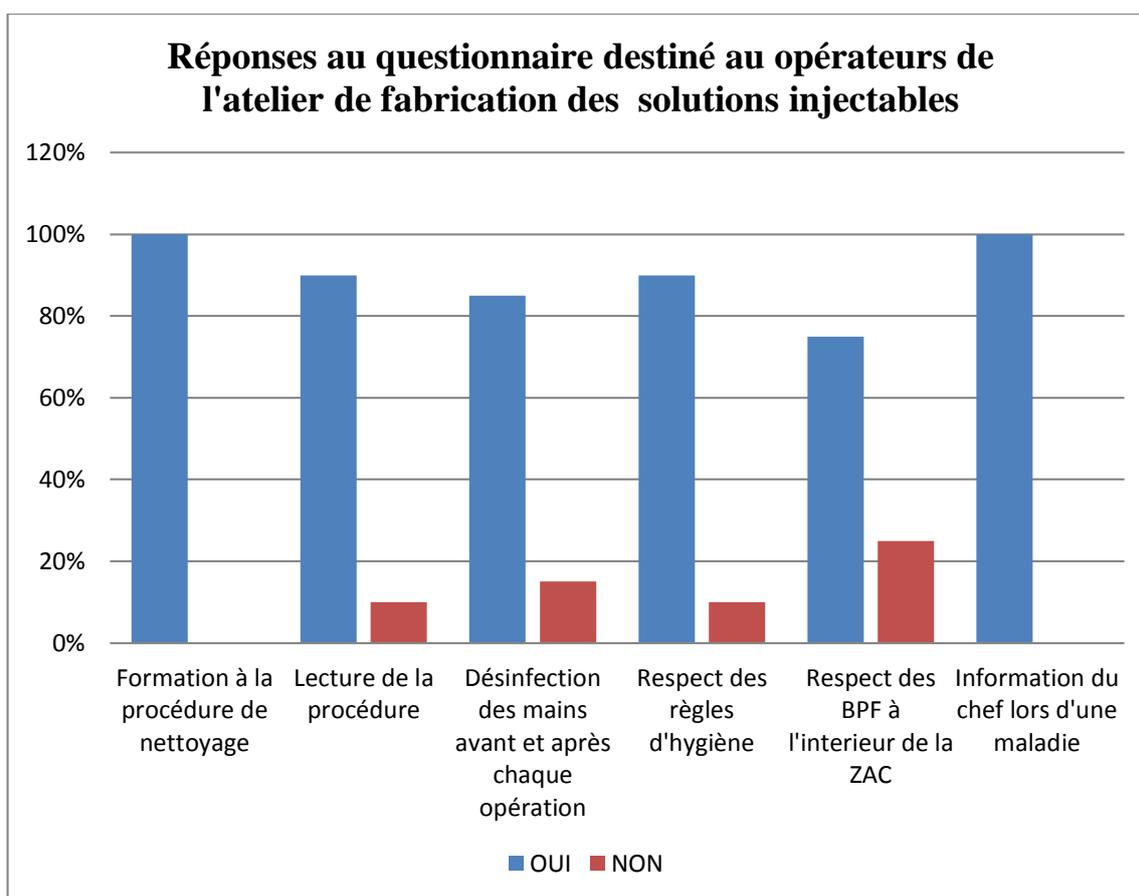
En effet la méthode de nettoyage n'est pas elle seule garante du nombre limite de contaminant microbiologique, tous les intrants (l'eau, les matières, les AC, La qualité d'air des

ambiances de travail) assuré d'une part par un contrôle judicieux à la réception des MP et par l'intégrité des systèmes de filtration(changement régulier des filtres) lors de la fabrication et les précautions prises en considération par le personnel contribuent à égalité dans la préservation de la classe de propreté requise à une zone de travail donnée.

V.3. Réponses au questionnaire :

V.3.1. Atelier de préparation des solutions injectables :

Le diagramme à barre suivant présente les réponses aux six premières questions du questionnaire en montrant les pourcentages des réponses par Oui/Non



Réponse aux questions ouvertes :

1) La fréquence du nettoyage :

- Nettoyage journalier à la fin de chaque remplissage
- Nettoyage hebdomadaire
- Nettoyage mensuel/ nettoyage annuel
- Nettoyage exceptionnel

2) La différence entre le nettoyage intra et inter compagnie :

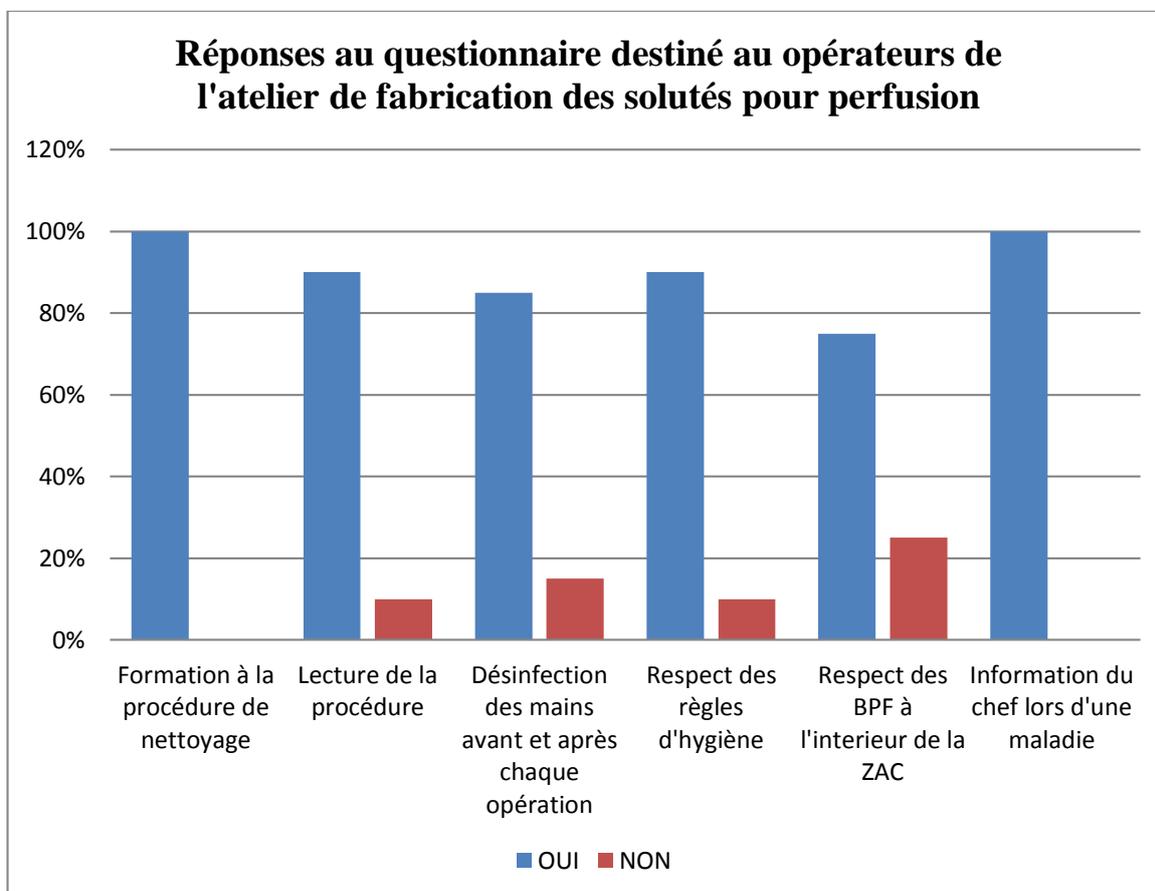
- Le nettoyage intra compagnie est réalisé sans démontage des pièces : Le réacteur de préparation est nettoyé uniquement à l'eau chaude à 80°C.

- Le nettoyage inter compagnie avec ou sans changement de produit est réalisé avec démontage des pièces en utilisant l'eau chaude à 80°C et le désinfectant.

3) Le type de nettoyage :

- En général manuel
- Semi-automatique pour le réacteur de préparation

V.3.2. Atelier de fabrication des solutés pour perfusion :



Réponse aux questions ouvertes :

1) La fréquence du nettoyage :

- Journalier, à la fin du remplissage
- Hebdomadaire, à la fin de la semaine
- Extraordinaire, après un arrêt prolongé de production ou en cas d'une contamination.

2) La différence entre le nettoyage intra et inter compagnie :

- Le nettoyage intra compagnie est basé sur une sanitisation de la cuve et des lignes de remplissage par l'eau distillée chaude, sans utilisation de désinfectant. Alors que le nettoyage inter compagnie est plus poussé nécessitant l'utilisation de désinfectant pour

les surfaces externes néanmoins l'intérieur des cuves est nettoyé uniquement à l'eau chaude (85 à 90° C).

3) Le type de nettoyage :

- Un nettoyage manuel pour les remplisseuses.
- Un nettoyage semi-automatique des cuves de préparation.

Discussion des résultats :

Selon les informations collectées à travers le questionnaire et à travers les différents nettoyages auxquels nous avons assisté on constate que les opérateurs sont formés sur la procédure écrite, au respect des BPF à l'intérieur de la ZAC et aux règles d'hygiène.

Néanmoins certains points ne sont pas respectés de façon absolue comme l'hygiène des mains, la connaissance des BPF et la lecture des procédures en raison de l'oubli des opérateurs ou par manque des formations périodiques surtout pour les nouveaux opérateurs qui vont négliger certaines mesures importantes des BPF. La meilleure solution est de consacrer pour chaque opérateur ayant accès à la ZAC une check-list, qui est un document qui comporte une liste de vérification dans le but de ne pas oublier les étapes nécessaires des procédures, où l'opérateur est tenu de noter l'application ou non de chaque étape des différentes procédures de la fabrication. Ce document doit être vérifié par un responsable des opérateurs et un personnel de l'assurance qualité.

L'opérateur est l'élément clé de l'application de la procédure de nettoyage vue que la procédure est majoritairement manuelle. Une bonne formation suivie d'une requalification périodique ainsi qu'une vérification de l'application de la procédure est indispensable.

Selon le personnel travaillant dans les deux ateliers et qui est responsable de l'application de tous les procédés de fabrication des solutions injectables et des solutés massifs y compris la procédure de nettoyage. La méthode de nettoyage utilisée dans les deux ateliers est simple à appliquer, efficace pour éliminer les souillures.

Parmi les inconvénients de cette méthode, selon les opérateurs :

- L'utilisation de l'eau distillée chaude à 85°-90° pour un nettoyage manuel peut engendrer des brûlures pour le personnel en cas d'accident.
- Les chiffons utilisés sont parfois de mauvaise qualité, ils peuvent céder des fibres qui adhèrent sur les surfaces nettoyées et pourront constituer par conséquent une source de contamination particulière.

Conclusion

Le présent travail a porté sur le contrôle de la méthode de nettoyage utilisée dans deux ateliers de fabrication des médicaments stériles.

Le principal objectif de ce mémoire était d'analyser les eaux de rinçage après chaque nettoyage à la recherche des traces du produit précédant et de suivre les résultats des analyses microbiologiques de la zone de remplissage des produits fabriqués.

Nos recherches bibliographiques ainsi que l'expérience pratique que nous avons fait au niveau du groupe SAIDAL, nous ont permis de conclure que les procédés de nettoyage font partie des étapes de fabrication et ne sont pas qu'un simple lavage, en particulier dans notre cas où la fabrication nécessite des conditions aseptiques bien déterminées dans des zones à atmosphères contrôlées.

La validation des procédés de nettoyage permet aux industries d'être en conformité avec les exigences réglementaires. Elle garantit l'efficacité du nettoyage pour éliminer les contaminants particuliers, microbiologiques, chimiques et surtout la contamination croisée. Elle démontre que le nettoyage permet d'obtenir un niveau de propreté comparable à des limites préalablement fixées et de façon reproductible.

Au terme de notre étude expérimentale nous avons abouti à des résultats conformes des paramètres analytiques retenus pour la vérification de la méthode de nettoyage.

Pour la Classe A nous avons obtenus pour les deux types de prélèvements directe et indirect un nombre nul de contaminant microbiologique associé à un test LAL négatif et des analyses physico-chimiques conformes et ce pour les deux ateliers pris comme terrains d'étude.

Pour la Classe B et C nous avons obtenus pour les deux types de prélèvements directe et indirect un nombre faible de colonies inférieur aux limites autorisées pour ces classe d'air, associé à un test LAL négatif et des analyses physico-chimiques conformes et ce pour les deux ateliers des deux sites (Médéa et GDC).

Enfin, nous espérons que ce travail permettra d'attirer l'attention de tous les acteurs concernés, de près ou de loin, surtout les opérateurs qui sont eux les premiers responsables pour garantir un bon nettoyage, sur l'importance de bien maîtriser les étapes des procédés de nettoyage pour éviter les contaminations au cours de la production, et les coûts des produits non conformes.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail (3^{ème} édition française), Partie XII. Industries chimiques et para-chimiques, Chapitre 79-L'industrie pharmaceutique.
2. Journal officiel de la république Algérienne n°44, Loi n°08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 Juillet 2008 modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, Article 4.
3. Laurence Conte. Validation des procédés de nettoyage : Application a un cas concret dans l'industrie pharmaceutique. 2003
4. Alain le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, éditions Masson, 9^{ème} édition, 2009.
5. Guidance for industry: Process Validation: General Principales and Practices, U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, January2011.
6. Pascal WEHRLE. Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. 2eme édition. 2012.
7. Médicaments essentiels : Le point n°030, réglementation pharmaceutique : l'harmonisation mondiale et l'ICH, 2001 et disponible au : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh3008f/4.html>
8. www.iso.org/iso/fr. Consulté en Février 2018
9. LANET J., La Qualité Pharmaceutique, Coll. Le médicament : Ethique et réalité industrielle, Ed. De Santé, Ouvrage, Paris, 1993.
10. Roue de Deming disponible sur : <http://www.kaizen-skills.ma/pdca-la-roue-de-deming/>
11. ISO 9000:2000: Systèmes de management de la qualité : principes essentiels et vocabulaire, chapitre 0.2, 2000.
12. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : Bonnes Pratiques de Fabrication, LD.15. QUALIFICATION ET VALIDATION, mars 2014.
13. Pharmacopée européenne 9.0 (9^{ème} édition, Novembre 2017)
14. Denis Wouessi Djewe : Formes galéniques administrées par voie parentérales, université Joseph Fourier de Grenoble, 2011/2012.
15. Alain le Hir, abrégé de pharmacie galénique, 4^{ème} édition
16. Dr I.LIMAYEM BOULSA. Les préparations pour usage parentéral. 2013-2014.
17. Véronique Bouche, Pharmacien Hôpital Beaujon. Généralité sur les grands solutés injectables. 27 octobre 2008.
18. Le dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie. Janvier 2016.
19. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : Guide des bonnes pratiques de fabrication BPF, 2017.
20. AFNOR. NF EN ISO 14644-1 : Salles propres et environnements maitrisés apparentés – Partie 1 : Classification de la propreté de l'air, Juillet 1999.
21. Zone à atmosphère contrôlée disponible sur : <http://www.wisegeek.com/what-are-cleanroom-classifications.htm>
22. Conception des installations et équipements pour salles propres. ER2i ingénierie.
23. Flux d'air au niveau de la ZAC disponible sur : <http://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/salles-propres.html>
24. Manuel producteur SAIDAL

25. Lavage aseptique des mains disponible sur : <http://bamaminigolf.com/50-ides-de-lavage-des-mains-galerie-dimages/help-us-help-you-le-centre-int-gr-universitaire-de-sant-et-de-avec-lavage-des-mains-idees-et-cycle-du-lavage-des-mains-avec-888x914px/>
26. Tenue vestimentaire en zone stérile disponible sur : <http://cleanroom.elis.com/be-fr/l-ultra-proprete/>
27. Formes parentérales, Cours de pharmacie galénique, 2017
28. Dr AKA ANY-GRAH Sandrine. Formes parentérales. 01 juin 2016.
29. LABAN.F, CAUWET.M, CHAMPAULT.V et all. Validation des procédés de nettoyage, Rapport de la commission SFSTP STP Pharma Pratiques 6 (1) 5-40,1996.
30. D. Kluger, Pochard, Mrozek, Schlusser, Vogege, Bousser et al, Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA, 1981.
31. McCarmick Y, Cullen.L.F, 1993. Cleaning validation. Drugs and the pharmaceutical sciences.
32. Bureau pour la connaissance des Marchés Industriels (BCMI).Guide de l'ultra-propreté 6^{ème} édition, 2008-2009
33. Fibre textile disponible sur <http://www.3atp.org/reconnaissance-des-fibres-textiles>
34. Escherichia coli disponible sur : <https://howshhealth.com/escherichia-coli-e-coli-types-infections-diagnosis-and-treatment/>
35. Conception d'une grille d'audit relatif au risque de contamination croisée, STP Pharma Pratiques, vol 19, n°1, jan/fév. 2009
36. F.Sliwinski, Le nettoyage, un élément majeur de l'assurance qualité : techniques et validation, Th D Pharm., Lille, 1995.
37. E.Lamouille, De la mise en point à la validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, Ph D Pharm. Clermont I, 2004.
38. Dorothee Delmas. Isolement protecteur, nombres de particules >0,5 µm émises par minute, selon l'activité.
39. G.Hélène, « La validation des procédés de nettoyage : du contrôle à la maitrise » Université de Technologie de Compiègne, juin 2016, réf n°352, consulté, avril 2018
40. Cycle de SINNER disponible sur : <https://www.thinglink.com/scene/629025016494686209>
41. M.Brandt, « CIP and COP systems: the simple definitions » oct-2014. <https://blog.craneengineering.net/cip-and-cop-systems-the-simple-définitions>. Consulté en avril 2018
42. CIP et COP disponible sur : http://www.utc.fr/~mastermq/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2016-2017/MIM_stages/KEMO_Mawamba/
43. A. Demartini, « La validation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : application à un laveur de verrerie dans un laboratoire de contrôle », Université de Bordeaux - U.F.R des Sciences Pharmaceutiques, Bordeaux, 2014.
44. Cleaning validation and critical cleaning process, Conference proceedings-IVT, Dublin, Ireland, 2002.
45. Bailly J. Stratégie de validation de nettoyage en industrie chimique et pharmaceutique. Thèse de doctorat d'état de pharmacie. Lyon : Université Claude Bernard, 2004.
46. NF EN ISO 862
47. Oursel M-H, Bonissent D, Diversey J. La chimie de base du nettoyage. Salles propres. 2007 Avril.

48. Laban F, Bouloumie C, Bousquet-Bedu M, Cavil J, Dumant A, Durant F et al. Choix et qualification des produits détergents et désinfectants. S.T.P Pharma Pratiques. 1999
49. <https://www.sterislifesciences.com/products/Detergents/Pharmaceutical-detergents-and-cleaners>
50. J-Y.Leveau, M.Bouix, Nettoyage, désinfection et hygiène dans les bio-industries, 1999
51. Annexe 15 (1999) des GMP (et précisée dans le P.I. 006 de la PICs (Pharmaceutical Inspection Cooperation scheme -<http://www.picscheme.org>)
52. Procédures des industries chimiques (PIC). Recommandation on validation, 1996
53. DERRIEN.PH et DEUTSCH.I. Déroulement d'une validation : Approche concrète STP Pharma Pratique, 1997
54. Directive sur la validation des procédés de nettoyage, Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, 2000
55. Food And Drug Administration (FDA). Guide to inspections of validation of cleaning processes, 1993
56. Destin.A. Cleaning technology for Pharmaceutical Manufacturing. Pharm. Technol , 1993
57. LEDOUX CHLOE. Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols. Octobre 2014
58. JEMMAAOUI-CHERKAOUI.A. GARD.C. PUJUGUET.R. PRADEAU.D. Contamination croisée: proposition d'une méthodologie analytique de validation du nettoyage - STP Pharma Pratiques, 2002.
59. LEBLANC, A. Establishing scientifically justified acceptance criteria for cleaning validation of finished drug products. Pharm. Techn. 1998.
60. ICH . Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients Q7 . 12.7, 12.8. 4ème version . 2000.
61. Destin A. Leblanc, Cleaning Validation Technologies, Cleaning Memos, <http://www.cleaningvalidation/cleaningmemos>, consulté en mai 2018.
62. Pharmaceuticalonline.com, « Swabs for Cleaning Validation », *pharmaceutical online*, 2017. <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/swabs-for-cleaning-validation-0001>. Consulté en mai 2018
63. Ecouvillon pour prélèvement direct disponible sur : <http://www.intermed.be/fr/swabs/laboratoire-a-usage-unique/produits-professionnels/sigma-virocult-ent.html>
64. Laban F, Bousquet-Bedu M, Albadine J, Barbu M, Bonvarlet M N, Collart M et al. Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques pour le contrôle et/ou la validation de nettoyage. S.T.P Pharma Pratiques. 2006 Mai/Juin.
65. TANU.C, DEVES.P. Validation des nettoyages-stages formation professionnelle, IFIS 2012.
66. F. Laban, M. Cauwet, V. Champault, P.R. Dampfhoffer, E. Delestre, S. Detoc *et al*, Validation of Cleaning procedures, S.T.P. Pharma Pratiques 1997.
67. Tarbouche.F et all. Master en chimie pharmaceutique. Validation des méthodes de nettoyage)
68. Commission européenne. Groupe de travail sur le contrôle de médicament et les inspections. Intitulés Qualification et validation. Version finale de l'annexe 15 du guide communautaire des Bonnes pratiques de fabrication. 2001
69. A.BARICAULT. Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : Cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage. Novembre 2014.

70. R. Brunkow , D.Haft , J.Hyde ,J.Lindsay, J.Mcentire, R.Murphy, J.Myers, K.Nichols, B.Terranova, J.Voss, E.White. Cleaning And Cleaning Validation: A Biotechnology Perspective. *Interpharm /CRC*.1996.
71. Destin A.LebLANC. Cleaning validation. Practical compliance solutions for pharmaceutical manufacturing . *Volume 2*. 2008.
72. Sakthivel Lakshmana Prabu. Cleaning validation and its importance in pharmaceutical industry. July 2010.
73. Cleaning validation in Active pharmaceutical Ingredient Manufacturing Plants, CEFICAPIC, September 1999
74. Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>
75. Brochure présentation du groupe SAIDAL
76. HPLC principe et appareillage. BIOTECH ROUEN. Disponible sur : <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>. Consulté en avril 2018.

ANNEXE
ANNEXE

ANNEXE I :

CLASSES DE PROPRETE PARTICULAIRE SELON LA NORME ISO 14644-1



Maîtrise du risque microbiologique au niveau des surfaces : contrôle particulaire



ISO 14644-1 (1996)		Concentration maximum admissibles (particules/m ³ d'air) en particules de taille égale ou supérieure à celle ci-dessous					
N° de la classe ISO	FS 29 D	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO 1		10	2				
ISO 2		100	24	10	4		
ISO 3		1000	237	102	35	8	
ISO 4		10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO 5	100	100 000	23 700	10 200	3520	832	29
ISO 6	1000	1000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO 7	10 000				352 000	83 200	2 930
ISO 8	100 000				3 520 000	832 000	29 300
ISO 9	1000 000				35 200 000	8 320 000	293 000

Interprétation des contrôles particuliers de l'air

ANNEXE II : Fiche technique du SURFANIOS et de l'ANIOS DVA HPH.

SURFANIOS SURFANIOS CITRON

Détergent désinfectant sols et surfaces



- Produits de référence commercialisés depuis 1990
- Produits combinant les actions détergente et désinfectante en une opération simultanée
- Efficacité démontrée sur bactéries et moisissures isolées de l'environnement hospitalier
- Actif sur *Legionella pneumophila*
- Produits formulés sans aldéhyde

INDICATIONS

Nettoyage et désinfection des sols, murs et matériel médical.

CARACTERISTIQUES

- Solution limpide de couleur bleue-verte agréablement parfumée.
- Utilisable en eau froide ou chaude (jusque +60°C).
- Large compatibilité avec les matériaux et revêtements de surfaces à pH proche de la neutralité à la dilution d'emploi.
- pH du produit pur : environ 12.
- pH du produit dilué : environ 8,5.
- Non corrosif (absence d'oxydant).

PRODUIT A DILUER
Soit 20 ml > 8L






SURFANIOS SURFANIOS CITRON

Détergent désinfectant sols et surfaces

MODE D'EMPLOI



1. Remplir un seau de lavage et un seau de rinçage avec 8 litres d'eau. Dilution à 0,25 % : Verser une dose de 20 ml de SURFANIOS dans le seau de lavage.



2. Après avoir effectué un balayage humide de la pièce, procéder au lavage en respectant le périmètre de nettoyage : du fond vers la sortie. Ne pas rincer les surfaces.



3. Rincer et essorer la chiffonnette avant de la tremper dans le seau de lavage. (Le chariot de ménage ne doit pas être placé dans la chambre mais dans le couloir).

COMPOSITION

N-(3-aminopropyl)-N-dodécylpropane-1,3-diamine (NPCAS 2372-82-9 : 51 mg/g), chlorure de didécylméthylammonium (NPCAS 7173-51-5 : 25 mg/g), excipients.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Dangereux - respectez les précautions d'emploi (Établies selon la Directive 69/45/CE et ses adaptations). Utilisez les bidons avec précautions. Avant toute utilisation, lisez l'étiquette et les informations concernant le produit.
Stockage entre +5°C et +35°C.
Produit biocide destiné à la désinfection des surfaces (Groupe 1 - TP2). Usage réservé aux professionnels.

CONDITIONNEMENTS

SURFANIOS
 600 sachets de 20 ml Réf. 350.129
 12 flacons doseurs de 1 litre Réf. 350.092
 4 bidons de 5 litres avec 1 pompe doseuse de 20 ml Réf. 350.036

SURFANIOS CITRON
 500 sachets de 20 ml Réf. 347.129
 12 flacons doseurs de 1 litre Réf. 347.092
 4 bidons de 5 litres avec 1 pompe doseuse de 20 ml Réf. 347.036

PROPRIETES MICROBIOLOGIQUES

Actif sur	Noms	Temps de contact
Bactéries	EN 1040, EN 13727, EN 1275, T. 72-300 (EMR), NF T. 72-370, T. 72-300 (L. pneumophila)	5 minutes
Mycobactéries	Mycobacterium tuberculosis (str.) H37Rv (M. terrae)	15 minutes
Savires / Moisissures	EN 1650 (C. albicans), EN 1275, T. 72-300 (A. niger, A. fumigatus), EN 12624 (C. albicans) test 1/2000	15 minutes
Virus	HIV-1, BVDV (virus modèle HCV), PRV (virus modèle HBV), virus Influenza A (H1N1)	5 minutes



8035610-10011-Rev. 04 actualisé

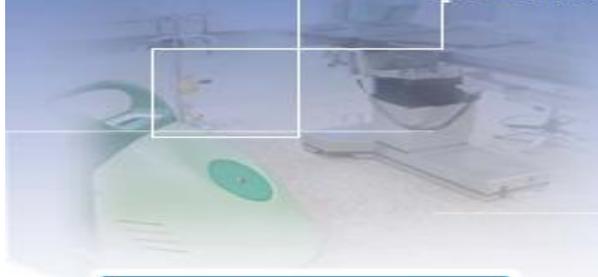


Pavé du Moulin
59280 Lille-Hellemmes - France
Tél. +33 3 20 67 67 67 - Fax : +33 3 20 67 67

www.anios.com

ANIOS DVA HPH

Désinfection
par voie aérienne



- Formulé sans aldéhyde
- Désinfection de niveau intermédiaire en 30 minutes de contact
- Utilisation simple avec le procédé AEROSEPT ou 505 CM

INDICATION

Désinfection des surfaces des dispositifs médicaux préalablement nettoyés par voie aérienne.

CARACTERISTIQUES

- S'utilise hors présence humaine
- Produit prêt à l'emploi
- Solution limpide/incolore
- Densité à +20°C: env. 0.966
- pH à +20°C: env. 5.6

AEROSOLISATION
AUTOMATIQUE



ANIOS DVA HPH

Désinfection par voie aérienne

MODE D'EMPLOI



1 Placer le bidon dans l'AEROSEPT, le placer au centre de la pièce préalablement nettoyée et ajuster la programmation en calculant la surface à traiter.



2 Activer l'AEROSEPT et quitter la pièce.



3 Après le temps de contact de 2h, s'équiper d'un masque de protection pour entrer dans la pièce, aérer et presser le bouton "RPG" (l'appareil) (Temps de récupération: env. 30 min.). Ventiler la pièce efficacement (au moins 5 à 7 renouvellement d'air) avant réutilisation de la pièce.

COMPOSITION

Ethanol (222,4 mg/g), didecyl diméthylammonium chlorure, phénoxyéthanol, N-(2-aminopropyl)-N-décyle/propène-1,3-diamine.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Dangereux - respectez les précautions d'emploi (Établies selon la Directive 99/45/CE et ses adaptations). Stockage: de +5°C à +25°C. Dispositif médical de la classe I (Directive 93/42/CEE modifiée).

CONDITIONNEMENT

• 4 bidons de 5 litres Ref. 0055034

PROPRIETES MICROBIOLOGIQUES

Actifs sur	Noms	Contact Time
Bactéries	EN 1040	5 min
	Mycobacterium tuberculosis (BK) (NF T 72-190 porte-germes)	30 min (3 log)
	NF T 72-281 (avec AEROSEPT 100VF - 5ml/m²) Pseudomonas aeruginosa	15 min
Levures / Moisissures	EN 1275; Candida albicans	5 min
	NF T 72-190 porte-germes T 72-301; Aspergillus fumigatus	15 min
Virus	HIV-1	15 min



Paré du Moulin
52450 Lille-Viellemes - France
Tél. +33 3 20 67 67 67 - Fax. +33 3 20 67 67 68
www.anios.com

ANNEXE III : QUESTIONNAIRE

- 1) Est-ce que vous êtes formés à la procédure de nettoyage ?
- 2) Est ce que vous la relisez de temps en temps ?
- 3) Est-ce que vous vous désinfectez les mains avant et après chaque opération ?
- 4) Est ce que vous respectez les règles d'entré et de sortie des ZAC ?
- 5) Est ce que vous respectez les BPF à l'intérieur de la ZAC ?
- 6) En cas où vous êtes atteint d'un rhume/ d'une grippe, Est-ce que vous informez votre responsable ?
- 7) Quel est la fréquence de nettoyage ?
- 8) Quel est le type de nettoyage ?
- 9) Quels est la différence entre le nettoyage intra et inter compagne ?

ANNEXE IV : Dosage par HPLC : (Mode opératoire)

I. Contrôle des eaux de rinçage du « produit A » 20mg/ml :

I.1. Recherche du PA :

a) Préparation du tampon phosphate (phase mobile) :

- Dissoudre 8,44g d'acide citrique monohydrate dans 400ml d'eau distillée (S1).
- Dissoudre 5,35g de sodium phosphate dibasique dans une fiole de 100ml H₂O (S2).
- Ajouter la première solution à la deuxième.
- Compléter à 1000ml avec de l'eau distillée.
- Ajuster le pH à 7,65 avec de l'ammoniaque.

b) Préparation de la solution standard :

- Dissoudre 100mg du standard de référence, dans le tampon phosphate (pH=7,65) et compléter au volume dans une fiole jaugée de 100ml avec le même solvant (solution S).
- Prélever 2ml de la solution S dan une fiole jaugée de 20ml et compléter avec le même solvant. On obtient une concentration de 0,1mg/ml

c) Solution échantillon :

- Utiliser l'eau de rinçage tel qu'elle est.

NB : Injecter les solutions finales du standard et l'échantillon puis lire les aires.

II. Contrôle des eaux de rinçage du « produit B » 4mg/ml :

I.2. Recherche du PA :

a) Préparation de la phase mobile :

- Pesez 1,361g de KH_2PO_4 dans une fiole de 1000ml et complétez avec de l'eau distillée.

b) Préparation de la solution standard:

- Peser 80 mg du standard de référence dans une fiole jaugée de 100ml, faire dissoudre et compléter avec de la phase mobile.
- Prélever 1ml de la solution précédente dans une fiole de 10ml et compléter avec la phase mobile.

c) Solution échantillon :

- Utiliser l'eau de rinçage tel qu'elle est.

NB : Injecter les solutions finales du standard et l'échantillon puis lire les aires.

III. Contrôle des eaux de rinçage du « produit C » 10mg/2ml :

III.1. Recherche du PA :

a) Préparation de la phase mobile :

- Dissoudre 2,7g d'acétate de sodium dans 500ml d'eau distillée puis ajouter 500ml d'acétonitrile et 2ml de solution d'hydroxyde de tétraméthylammonium (solution dans le méthanol de 1g dans 5ml) puis ajuster le pH à 6,5 avec l'acide acétique glacial, filtrer à travers d'une membrane de $0,45\mu\text{m}$ et dégazifier.

b) Préparation de la solution standard :

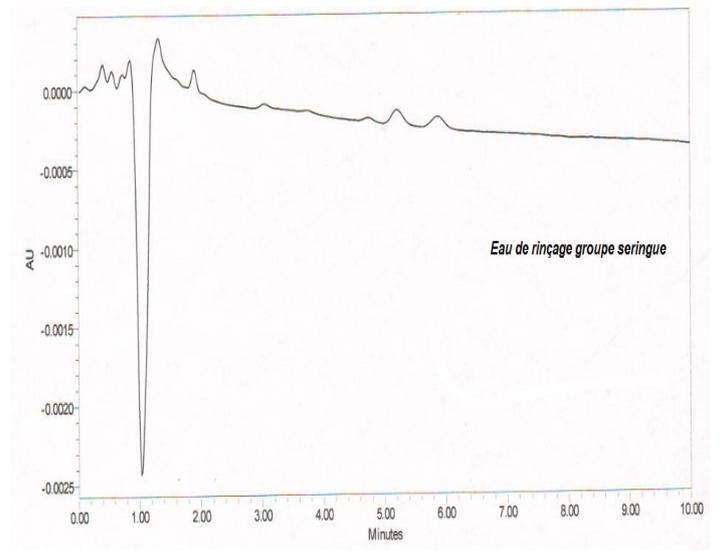
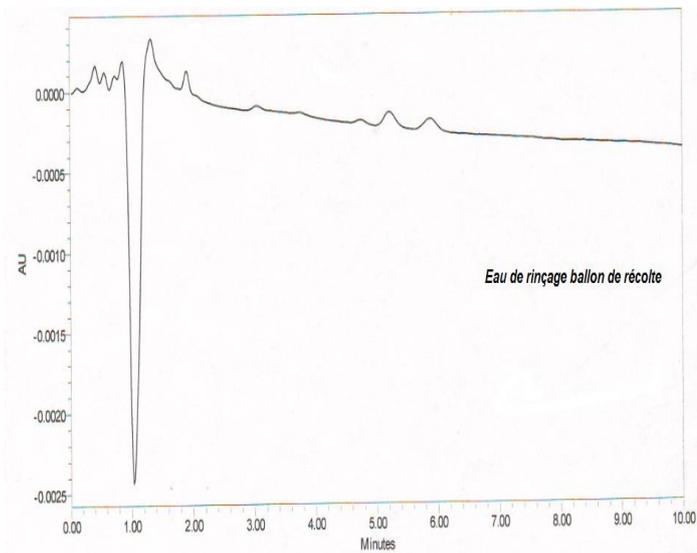
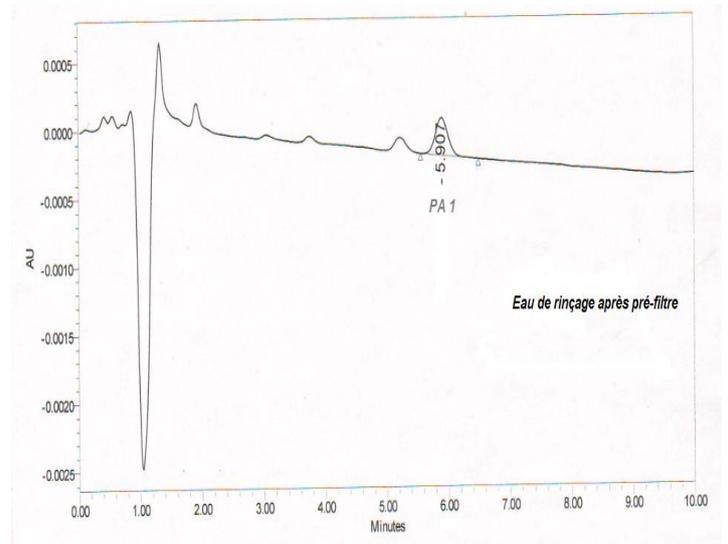
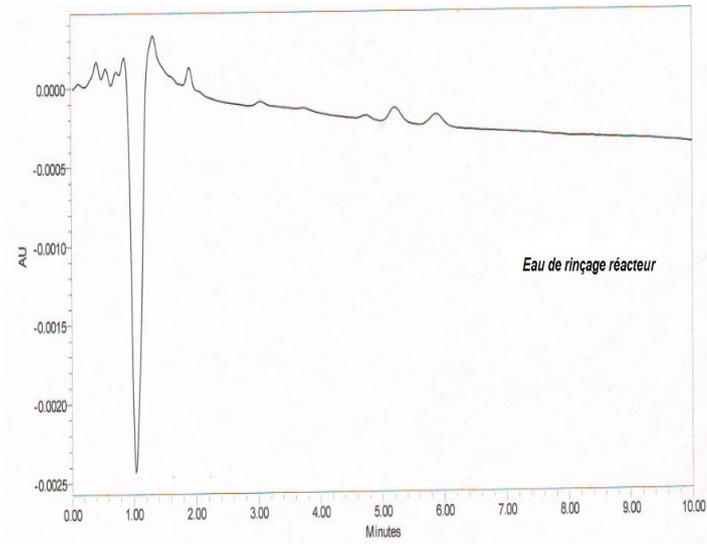
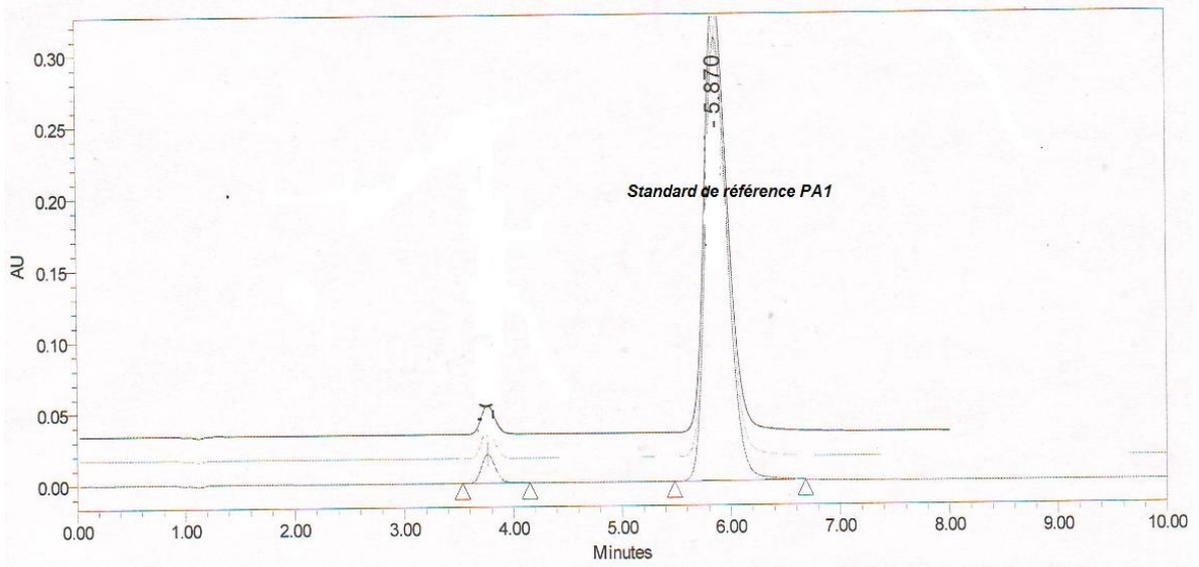
- Peser 90mg du standard de référence dans une fiole jaugée de 100ml.
- Faire dissoudre avec l'acide phosphorique à 0,01M et compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.
- Prélever 5ml de la solution précédente dans une fiole jaugée de 100ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec l'acide phosphorique à 0,01M.

c) Solution échantillon :

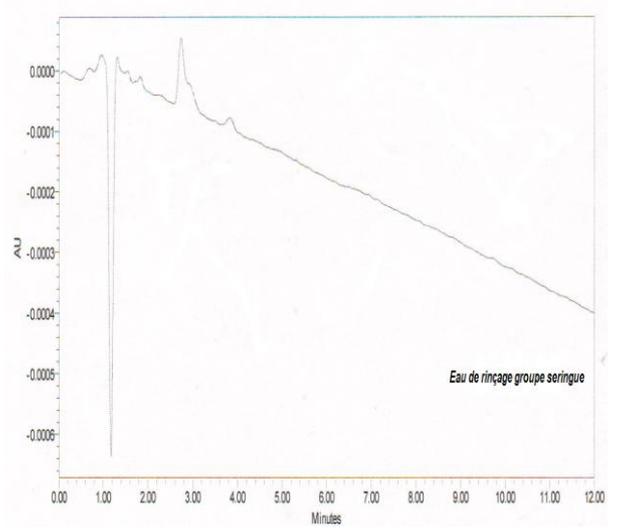
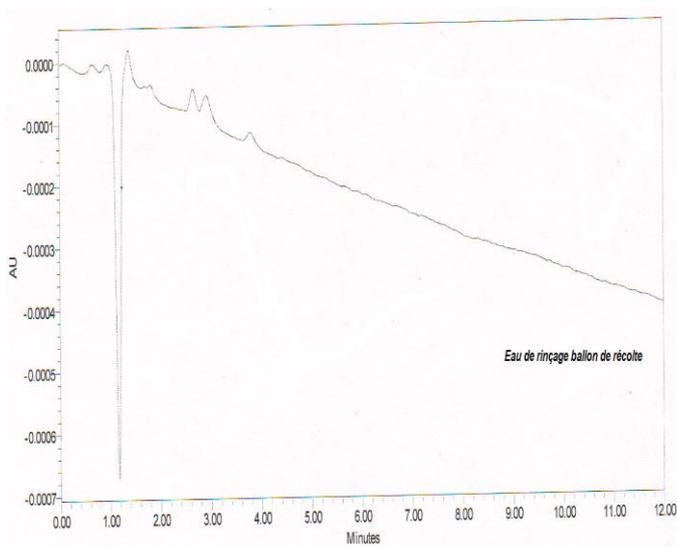
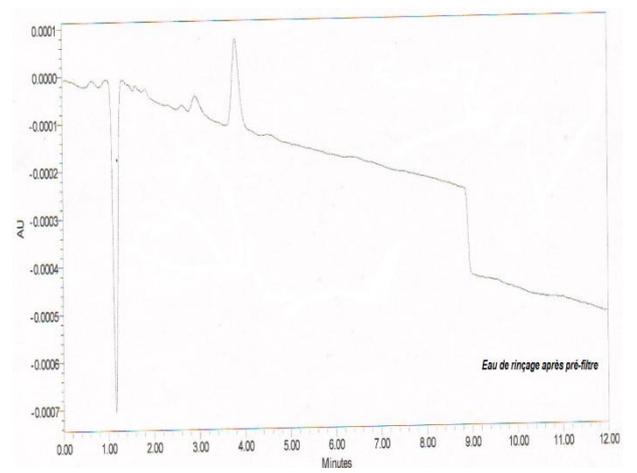
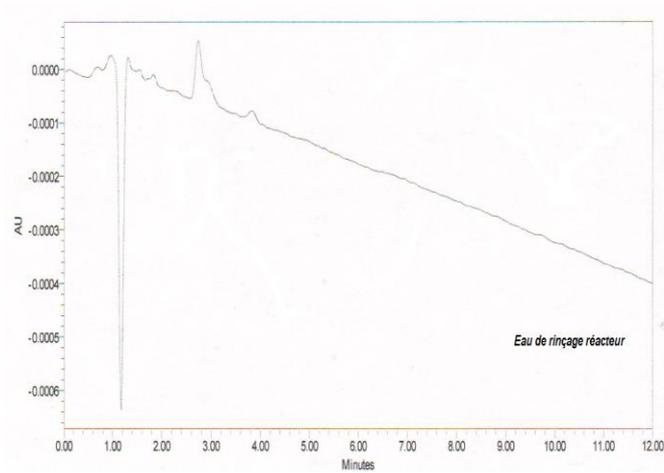
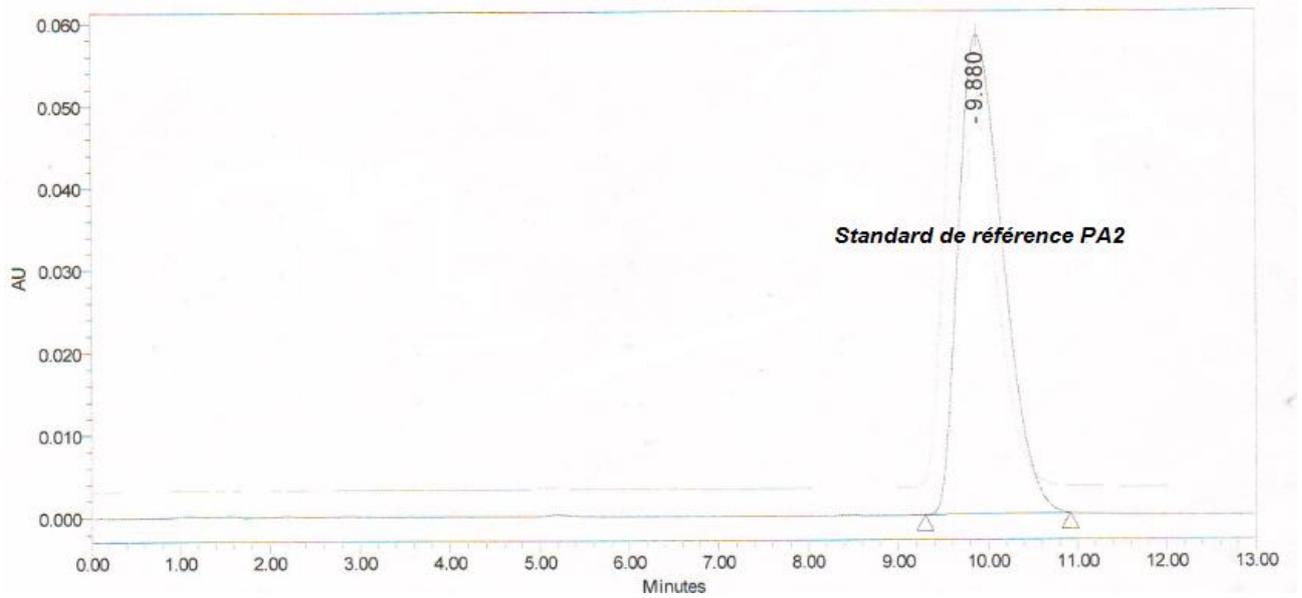
- Utiliser l'eau de rinçage tel qu'elle est.

NB : Injecter les solutions finales du standard et l'échantillon puis lire les aires.

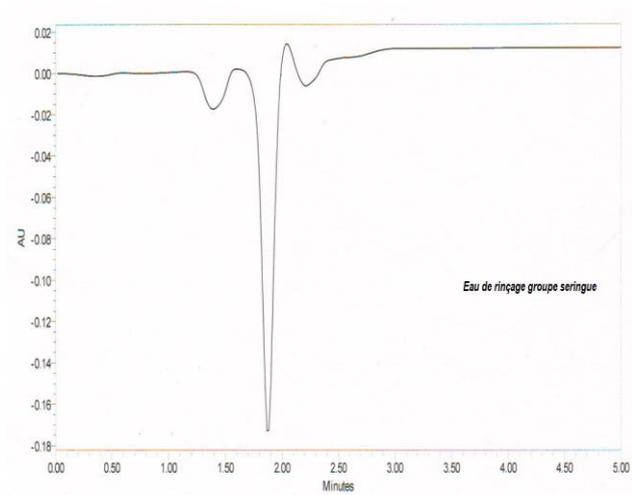
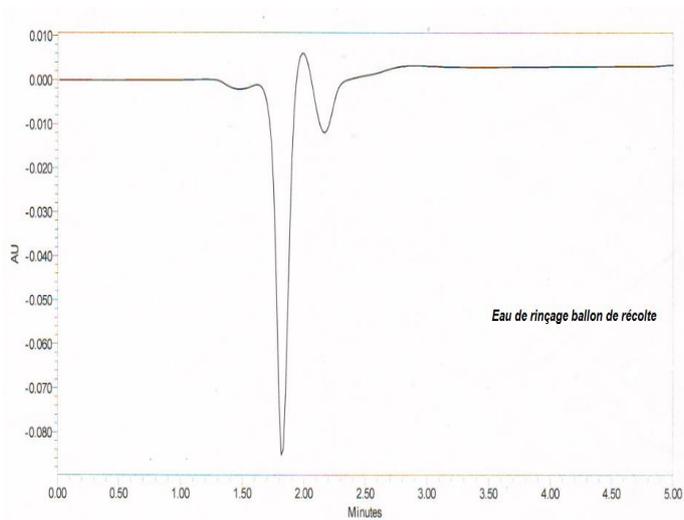
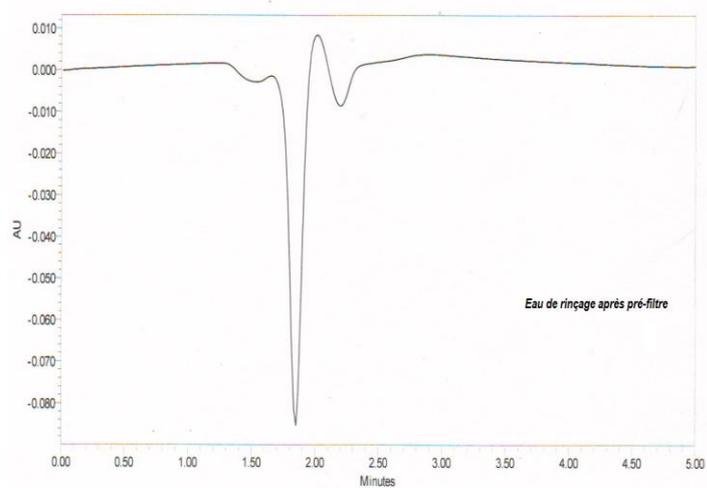
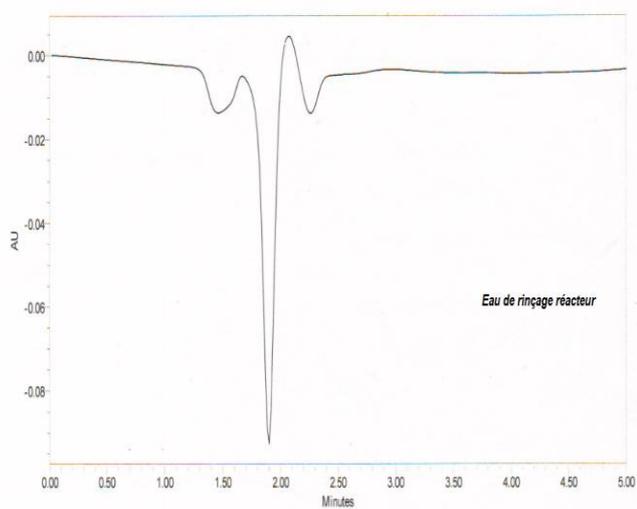
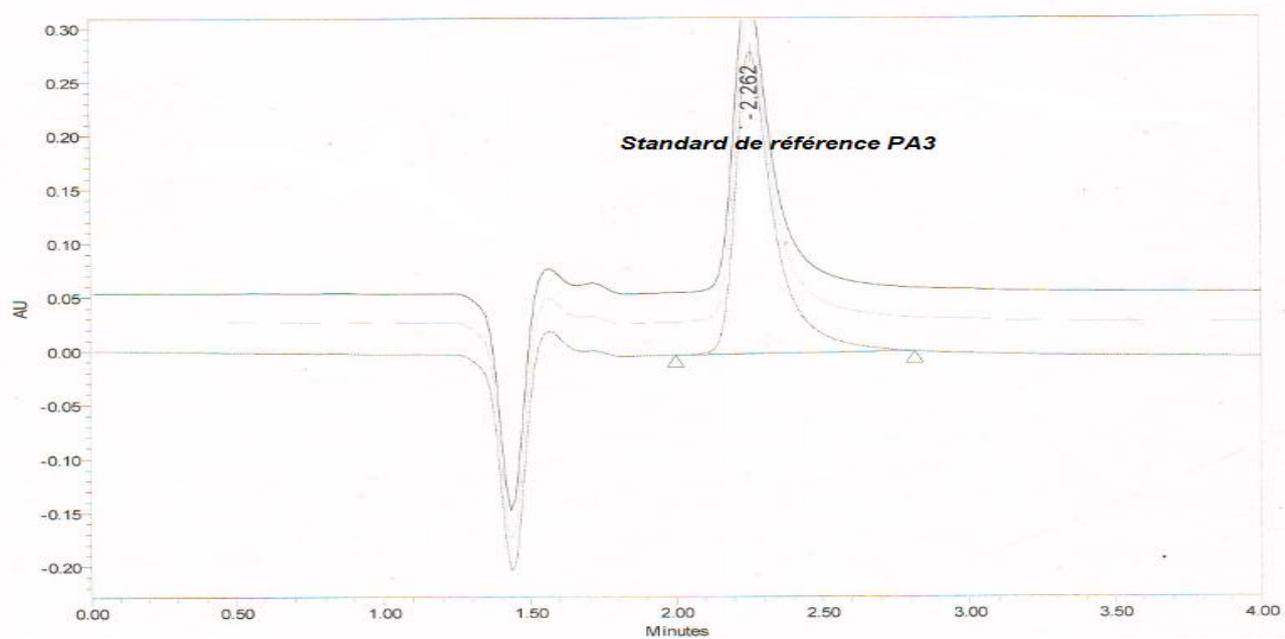
ANNEXE V



ANNEXE VI



ANNEXE VII



KORTEBY Zahida

zahida.korteby@gmail.com

MAZA Manel

manoulamaza@gmail.com

Résumé

Lors de la production d'un médicament, l'industrie pharmaceutique doit garantir sa qualité, son innocuité et son efficacité. Il est donc essentiel d'éradiquer tous types de contaminants, tout en maîtrisant une bonne méthode de nettoyage.

Le présent travail a pour objectif de suivre et contrôler les méthodes de nettoyage dans deux ateliers différents de fabrication des médicaments stériles, le premier atelier dédié pour la fabrication des solutions injectables se trouvant au niveau de l'usine SAIDAL Médéa, et le deuxième dédié pour la fabrication de solutés massifs qui se trouve au niveau de l'usine SAIDAL Gué de Constantine. Sur la période allant du 21 janvier au 21 avril 2018.

Ce travail pratique a permis de montrer que les résultats du contrôle effectués pour vérifier la méthode de nettoyage, se sont avérés conformes d'un point de vue réglementaire et selon les paramètres analytiques retenus pour cette étude.

Mots clés : Médicament, Contamination, Nettoyage, Validation

Abstract

When producing a medical drug, the pharmaceutical industry must guarantee its quality, safety and efficacy. There for, it's essential to eradicate all types of contaminants through utilizing an impeccable cleaning method.

The present work aims to monitor and control the cleaning methods uses in two different sterile drug manufactures. The first workshop, specialized in injectable solutions at SAIDAL Medea factory while the second is dedicated to massive solutes manufacturing in SAIDAL Gué de Constantine. From 21st of January till 21st of April 2018.

This practical work made it possible to show that the results of monitoring carried out to check the cleaning method, proved to be compliant from a regulatory point of view and according to the analytical parameters selected for this study.

Keywords: Drug, Contamination, Cleaning, Validation

ملخص

عند إنتاج الدواء، يجب أن تضمن صناعة الأدوية جودته وسلامته وفعالته، ولذلك من الضروري القضاء على جميع أنواع الملوثات، من خلال إتقان طريقة تنظيف جيدة يهدف عملنا هذا إلى مراقبة طرق التنظيف والتحكم بها في ورشتين مختلفتين لتصنيع الأدوية المعقمة، حيث أن أول ورشة مخصصة لتصنيع المحاليل القابلة للحقن في مصنع صيدال في المدية، والثانية مخصصة لتصنيع حقن المصل و التي تقع على مستوى مصنع صيدال في جسر قسنطينة خلال الفترة ما بين 21 يناير إلى 21 أبريل، 2018 هذا العمل التطبيقي أمكننا من إظهار أن نتائج المراقبة التي أجريت لفحص طريقة التنظيف، أثبتت أنها تتوافق مع وجهة النظر التنظيمية ووفقاً للمعايير التحليلية المحددة لهذه الدراسة

الكلمات المفتاحية

الدواء، الملوثات، التنظيف