



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



Université A. M. OULHADJ - Bouira
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées
Département de Génie des Procédés

Mémoire

Présenté par

FARES Farha

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : GENIE DES PROCEDES
Spécialité : GENIE PHARMACEUTIQUE.

VALIDATION DE NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS DE PRODUCTION DE LA POMMADE HFM 20%-27%.

Soutenu le 22 /06 / 2016

Devant le jury composé de :

Mme AZI M.	M.A.B	UAMO, Bouira	Présidente
Mme CHETOUANI A.	M.C.B	UAMO, Bouira	Examinatrice
Mme GUEDOUARI R.	M.A.A	UAMO.Bouira	Promotrice

Remerciement

PREMIEREMENT A MES TRES CHERS PARENTS

A MON MÂTRE ET PROMOTRICE

Mme R. QUEDOUARI

Je tiens à vous remercier pour avoir acceptée de diriger cette thèse, pour m'avoir appris à être moins « bonne élève » et plus autonome tout au long de ce travail de recherche et dont votre orientation précieuse m'a été indispensable sur le plan scientifique...

Je tiens également à vous remercier pour la rigueur et le sens de la détermination que vous m'avez appris au cours des années d'études pharmaceutiques... il est rassurant de constater qu'il existe encore des professeurs de votre trempe qui placent l'apprentissage de leurs étudiants au-dessus de toutes les considérations. Alors que vous auriez pu me guider à outrance. Vous m'avez

Laisse apprendre par mes erreurs

Merci Mme QUEDOUARI

Après avoir fait une thèse sous votre direction, je me sens vraiment prête à affronter la suite.

A MES MAÎTRES ET MEMBRES DE JURY

Je vous suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

J'espère que le sujet de cette thèse aura suscité votre intérêt.

Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

MES REMERCIEMENTS

VOIR ÉGALEMENT A

MA CO-PROMOTRICE

Mme BELLAZIZ Wanda

Notre présence au sein de ce jury est un honneur pour moi.
Je me saurais vous remercier pour votre précieuse aide, votre grande
disponibilité et vos conseils.
Que votre compétence pratique, votre rigueur au travail et vos qualités
humaines et professionnelles soient pour moi le meilleur exemple à suivre.

A M. D93E07B2R
DE L430R4709E

(PRD(S47D4L)

Mes sincères remerciements pour l'extrême courtoisie de votre accueil
bienveillant et aimable dont vous m'avez entouré pendant la période de stage
et d'élaboration de ce travail.

Qu'il me soit permis de vous témoigner de ma gratitude et mes vifs
remerciements pour tout le temps que vous m'avez accordé.

A TONS LB P3R507M1
DE L430R4709E

(PRD(S47D4L)

Il n'a pas de termes assez forts pour décrire le profond respect et
l'administration que je vous porte, vous aussi faites partie de ces personnes
qui ont croisé mon chemin et m'ont été soutenu durant la période d'élaboration
de ce travail.

A TONS LB5 B1S391M47S(ES)
DE D3R4R73M1B7
DE 93M3 DES PR03DES

40M173 DES S(93M0ES 37 S(93M0ES APP192M3S-30M9R4
Vos conseils, vos orientations durant mes études m'ont été très précieuses.
J'espère d'être digne de votre confiance.

Veuillez accepter l'expression de mes vifs remerciements et profonde gratitude.

Dédicace

À MES CHÈRES MÈRES

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

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

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

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

À MES CHÈRES PÈRES

Je vous dédie cette thèse en vous souhaitant beaucoup de bonheur et de réussite. Votre soutien et vos encouragements ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

À MES CHÈRES GRANDS PARENTS

Agnes, Mira et Rafik

Que votre présence m'a donné l'envie de travailler.

Que ce travail soit le témoignage de ma plus profonde affection et ma reconnaissance.

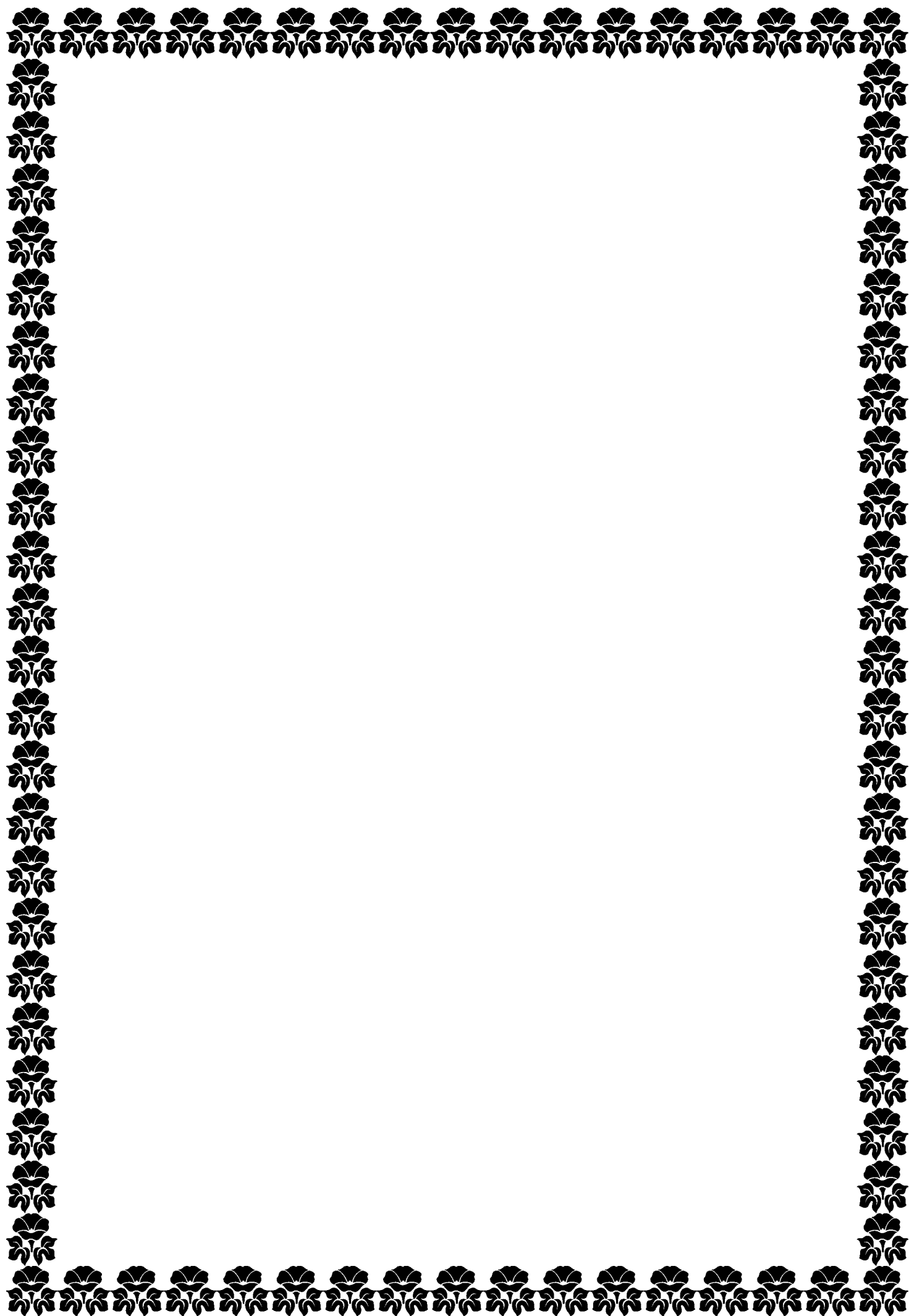


Table des matières

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Historique de saidal

Introduction

PARTIE I : PARTIE THEORIQUE

Chapitre I **la validation**

I.1. définition de validation	03
I.2.ce qui est validé	03
I.3. objectif de validation	04
I.4. organisation d'une validation	04
I.5. phases de validation.....	05
I.6. planification de la validation	06
I.7.protocole de validation	07
I.8.rapport de validation	07
I.9.Les types de validations.....	07
I.10. Autre Type de validation	08

Chapitre II **La contamination et le nettoyage**

II.1. contrôle de contamination	11
II.1. 1.origine de la contamination.....	11
II. 1.2.objectif	11
II.1.3.type de contamination	11
II.1.4.controle de contamination	13
II.2. le nettoyage.....	14

II.2.1.mecanisme de nettoyage.....	14
II.2.2.agent de nettoyage.....	15
II.2.3.desinfection.....	15
II.2.3.a.Technologies de nettoyage et de la désinfection.....	17
II.3.procedes de nettoyage	19
II.3.1.etablissement de procédures de nettoyage.....	20
II.3.2.le suivie de la procédure de nettoyage.....	20
II.4. validation de nettoyage	20
II.4.1. définition	20
II.4.2. contexte règlementaire	20
II.4.3.objectif des validations de nettoyage	21
II.1.2.strategie des validations de nettoyages	23

Chapitre III

les pommades HFM

III.1. présentations des médicaments.....	24
III.2. fabrication de pommades	24
III.3.princip actif.....	25
III.4. Caractéristiques des pommades	26
III.5.propriétés	26
III.6.indications.....	26
III.7.mise en garde.....	26
III.8.contre-indication	27
III.9.mode d'emploi	27
III.10.précaution d'emploi	27
III.11.mode d'administration de la pommade	28
III.12.PHARMACODYNAMIE	28

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

I. MATERIELS ET METHODES	29
--------------------------------	----

I-1. Responsabilités.....	29
I-2. Prérequis de la validation du nettoyage.....	29
I.2.1. Equipements.....	30
I.2.2.Procédures de nettoyage.....	30
I.2.2.a. Le matériel de nettoyage.....	30
I.2.2.b. L’agent de nettoyage.....	31
II-Protocole de la validation du nettoyage.....	33
I-1-Configuration et utilisation des locaux et équipements.....	33
II-2-Qualification des équipements à nettoyer.....	34
II-3-Qualification du personnel chargé du nettoyage.....	34
II-4-Qualification des agents de nettoyage.....	35
II-4-1-Qualification du matériel de nettoyage.....	35
II-5-Procédure de nettoyage.....	36
II-6-Démarche pour la validation de nettoyage	39
III-Contrôle de l’eau de rinçage de l’atelier de fabrication.....	40
III-1-Critères d’acceptations d’eau de rinçage.....	41
VI-Les études effectuées sur le nouveau et l’ancien agent de nettoyage	43
VI-1 : Le prélavage (l’influence de température sur l’effet de nettoyage)	43
VI-2-l’aspect visuel (confirmation de l’efficacité de KOPHANIOS visuellement).....	48
VI-3-L’influence de la concentration sur l’effet de nettoyage pour le détergent KOPHANIOS CIP MAXI PP.....	52
VI-4-Comparaison entre les agents de nettoyage (OMO et KOPHANIOS).....	54
VI-4-1-L ‘influence du temps de contact et la concentration.....	54
VI-4-2-les méthodes d’analyse	57
V-Essai à l’échelle pilote	58
Conclusion.....	60
Conclusion générale.....	61
Référence bibliographiques.....	63
Annexes	
Résumé	

Liste des tableaux

Tableau 01 : Mécanismes intervenants dans l'anti redéposition.....	14
Tableau 02 : Comparaison des étapes de nettoyage et de désinfection.....	15
Tableau 03 : la classification des principes actifs.....	39
Tableau 04 : les tests appliqués sur la pommade HFM et les produits de nettoyage.....	40
Tableau 05 : les résultats des analyses physicochimiques.....	41
Tableau 06 : les tests microbiologiques appliqués et les normes.....	41
Tableau 07 : les résultats des analyses microbiologique.....	42
Tableau 08 : les traces de l'HFM (concentration) dans la solution de rinçage avec les différentes températures 20°C, 40°C, 80°C, 100°C.....	46
Tableau 09 : les masses des béchers.....	47
Tableau 10 : les résultats de l'eau de rinçage de la solution de Kophanios de 0,5% à 30°C.....	52
Tableau 11 : les résultats de l'eau de rinçage de la solution de Kophanios de 1% à 30°C.....	52
Tableau 12 : les résultats de l'analyse par UV de l'eau de rinçage de 03% à 30°C.....	53
Tableau 13 : les résultats de l'eau de rinçage par l'UV pour le détergent OMO.....	54
Tableau 14 : les résultats de l'analyse de le de rinçage pour la solution de kophanios par l'UV.....	55
Tableau 15: les lectures de scanning d'OMO par l'UV.....	57
Tableau 16 : les résultats de l'analyse par UV pour l'eau de rinçage de l'échelle pilote.....	59

Liste des figures

Figure 01 : Paramètres De Maitrise De La Contamination.....	12
Figure 02 : Apports De La Combinaison Nettoyage-Désinfection.....	16
Figure 03 : Principaux Facteurs Impliqués Dans Le Nettoyage.....	17
Figure 04 : Accidents de Contamination Croisée Ayant déclenché l'évolution de la réglementation.....	20
Figure 05 : La ligne de production des pommade	29
Figure 06 : Kophanios cip maxi pp.....	30
Figure 07 : le désinfectant Oxyanios 5 lp.....	31
Figure 08 : le détergent OMO.....	31
Figure 09 : les quatre béciers en inox.....	43
Figure10 : L'étalement de la pommade.....	43
Figure11 : Les béciers étalés.....	43
Figure12 : Le raclage.....	44
Figure13 : Le bécier raclé.....	44
Figure14 : la mesure de la température.....	44
Figure15 : le lavage avec la brosse.....	44
Figure 16 : le 1 ^{er} rinçage.....	45
Figure 17 : les échantillons de l'eau de rinçage pour le bécier de 20C°.....	45
Figure 18 : le bécier après le dernier rinçage.....	46
Figure 19 : les trois béciers étalés et raclés.....	47
Figure20 : les béciers remplis avec la solution de kophanios.....	48
Figure21 : le lavage de bécier à l'aide d'une lavette.....	48
Figure22 : le 2 ^{ème} bécier rempli avec la solution de kophanios.....	49

Figure23 : le bécher avant l'application de force mécanique.....	49
Figure24 : Solution d'OMO.....	50
Figure25 : Le bécher rempli avec la solution d'OMO.....	50
Figure26 : le lavage de bécher à l'aide d'une lavette.....	51
Figure27 : le remplissage de l'échelle pilote avec de l'eau.....	57
Figure28 : le lavage de l'échelle pilote.....	57
Figure 29 : le rinçage du l'échelle pilote.....	57

LISTE D'ABREVIATION

AFNOR :	Association Française de Normalisation
AFSSAPS :	Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM :	Autorisation de Mise au Marché
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication
C.A :	Critère d'Acceptation
CE	Commission Européenne
CIP :	Cleaning In Place
FDA :	Food and Drug Administration
GMP :	Good Manufacturing Pratics
HPLC :	High Performance Liquid Chromatography
ICH :	International Conference of Harmonisation
ISO :	Organisation Internationale de Normalisation
LCQ	Laboratoire de Contrôle de Qualité
MP :	Matière Première
PA :	Principe Actif
PE :	POLYETHYLENE
PH :	Potentiel d'Hydrogène
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Conversion/Schème
PPM :	Partie Par Million
RIN :	Rinçage
UV/V :	Ultra-Violet/Visible
VN :	Validation de Nettoyage

INTRODUCTION

Aujourd'hui, le médicament est l'un des produits les plus contrôlés et les plus sécurisés dans un secteur industriel où la réglementation est toujours plus exigeante. L'objectif de la qualité est alors de garantir une efficacité et une sécurité pour le patient. Pour répondre à cette demande, l'industrie pharmaceutique a su s'adapter et élever son niveau de la qualité en passant par des étapes de contrôle qualité, d'assurance de la qualité et maintenant de maîtrise des risques. A cela s'ajoute la politique de qualification et de validation qui permet la maîtrise du procédé de fabrication des produits ainsi que la validation du nettoyage qui permet la maîtrise des contaminations pouvant altérer la qualité du produit.

Ainsi, dans cette perspective, nous devons identifier et maîtriser tous les risques de contamination. Le nettoyage occupe donc une position clé dans cette lutte contre les risques de contaminations : chimique, microbiologique et particulière des médicaments.

La qualité du produit fini va dépendre notamment du niveau d'assurance de la qualité du procédé de nettoyage.

Par conséquent, l'opération de nettoyage doit faire l'objet d'une validation conformément aux exigences réglementaires nationales, européennes et mondiales.

Face à la pression économique actuelle, les processus d'amélioration ont été déployés dans tous les domaines de l'industrie pour permettre d'optimiser les pratiques et réduire les coûts de production. Le procédé de nettoyage n'est pas épargné par cette optimisation.

Ce travail aura donc comme finalité de présenter une étude sur la validation de nettoyage.

Dans un premier temps, on a présenté la partie théorique qui est répartie en trois chapitres, le premier chapitre consacré à la validation en générale, puis on parle de certaines questions propres à la maîtrise de la contamination croisée, ce domaine étant très vaste on a projeté uniquement sa relation avec le thème principal « le nettoyage », ensuite on a essayé de passer en revue les différentes méthodes de nettoyage, les facteurs qui conditionnent un bon nettoyage et la validation des procédés de nettoyage des équipements à utiliser dans la fabrication de produits pharmaceutiques, tout ça dans le deuxième chapitre. Enfin dans le troisième chapitre on présente la pommade HFM.

La partie pratique de ce travail propose des études de validation de nettoyage au sein des ateliers de production des médicaments de BIOTIC-EL Harrach et le centre de recherche et développement (CRD Saidal-EL Harrach), les pratiques, documentations, les stratégies et les mises en application pour la validation de nettoyage des équipements destinés à la production de la pommade, ainsi que les études de l'emplacement d'un nouveau agent de nettoyage.

Bien qu'aucun travail pratique ne puisse couvrir toutes les questions de la validation du nettoyage, on espère que ce travail fournira une approche structurée pour les questions pouvant être adressées dans des systèmes plus complexes et pour développer des réponses scientifiquement justifiées.

Mémoire de fin d'étude

PARTIE *THEORIQUE*



صيدال
SAIDAL

Université de Bouira
L'année universitaire : 2015-2016



Historique de groupe SAIDAL :



La pharmacie centrale Algérienne a été créée en 1969 par une ordonnance présidentielle lui confiant la mission d'assurer le monopole de l'état sur l'importation, la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine. Dans le cadre de sa mission de production, elle a créé en 1971 l'unité de production EL HARRACH et racheté en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de BIOTIC et PHARMAL.

A la suite de la restructuration de la pharmacie centrale algérienne, sa branche production fut érigée en Entreprise Nationale de production Pharmaceutique par le décret 82/161, promulgué en Avril 1982.

Son patrimoine était constitué par les unités de production d'Alger. Le projet antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques), qui en avait assuré la réalisation, lui fut intégré officiellement en 1988.

L'entreprise Nationale de Production Pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, elle changea la dénomination en 1985 pour devenir SAIDAL.

En 1989, suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion et fut choisie parmi les premières entreprises nationales, pour acquérir le statut de société par action.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'Entreprise lui permettant de participer à toutes opérations industrielles ou commerciales pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création des sociétés nouvelles ou de filiales. En 1997, l'Entreprise a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en GROUPE industriel le 02 Février 1998.

Grace à la compétitivité de ses produits, SAIDAL a signé divers contrats à l'exportation (IRAK, SENEGAL.....).

Par sa bonne santé financière SAIDAL a été introduite à la bourse des valeurs d'Alger en 1999.

Les filiales et les unités de SAIDAL :

- La filiale ANTIBIOTICAL gère le complexe antibiotique de Médéa.
- La filiale PHARMAL dont le siège est à DAR EL Beida (Alger).
- La filiale BIOTIC dont le siège est situé à El Harrach dispose de trois usines de production : Gué de Constantine, El Harrach et Cherchell.
- Centre de développement et de recherche (CRD).
- Unité commerciale centre.
- Accords de façonnage.
- Accords industriels.[31]

Mémoire de fin d'études

CHAPITRE I: LA VALIDATION



Université de Bouira
L'année universitaire : 2015-2016

La validation est née aux Etats-Unis à la fin des années 70, le premier document de la validation c'est de l'FDA en février 1983, durant ces dernières années l'utilisation de validation pour contrôler les processus de fabrication n'a cessé de s'étendre. [1]

I.1. Définition de validation

La validation est l'un des principaux outils de l'assurance qualité, elle permet d'obtenir des résultats identiques avec les memes ingrédients. Plusieurs définitions selon différents organismes existent pour définir le terme de « Validation » qui englobe une vaste notion. Dans le domaine de médicament, un simple contrôle de routine sur les produits finis ne suffit plus à affirmer qu'ils répondent pleinement à des exigences de qualité, d'efficacité et d'innocuité. [1]

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrications, la validation est définie comme :
« Etablissement de la preuve en conformité avec les principes des Bonnes Pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés » [2]

La Food and Drug Administration définit la validation de façon similaire :
« Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that have a specific process will consistently produce a product meeting its pre-determined specifications and quality attributes ». Ce qui signifie : « Etablir l'évidence documentée qui assure avec un haut degré de confiance qu'un procédé donné fournit un produit répondant à des spécifications et des critères de qualité prédéfinis ». [3]

La norme iso 8402, 2.18 définit également la validation comme : « la confirmation par examen et apport de preuves tangibles que les exigences particulières pour un usage spécifique prévu sont satisfaisantes ». [4]

I.2. ce qui est validé ?

En générale toutes les étapes de processus, des équipements de production, des systèmes et de l'environnement, directement utilisées pour la fabrication de produits stériles et non stériles doivent être formellement validée. Tout le matériel d'emballage majeur et les processus doivent être validés. Cette validation est moins complète.

Tous les systèmes auxiliaires qui ne sont pas un impact direct sur la qualité du produit doit être qualifié par le biais d'une documentation technique de l'étendue du système et comment il fonctionne. [5]

I.3.Objectif de validation

La validation consiste à vérifier qu'une opération, menée selon une procédure écrite donnée, conduite automatiquement au résultat attendu. [6]

Les contrôles sur les échantillons sont entachés d'une incertitude statistique, ce qui fait que certaines déviations peuvent conduire soit à une nécessité de retraitement ou de récupération, soit à un retard de production ou à une perte de produit ou de main d'œuvre, soit même à des effets néfastes sur l'efficacité ou la stabilité du médicament. On peut donc dire que :

- La validation des procédés est un concept préventif : la vérification des conditions opératoires conduit à réduire la probabilité d'une production hors normes.
- Elle contribue à l'assurance de la qualité du produit et à l'amélioration de la productivité.

Ceci explique pourquoi le concept de la validation occupe une place primordiale dans les BPF : sa portée générale est indiquée dès l'introduction et le mot apparaît ensuite à tous les niveaux du document. [7]

- La réduction des coûts de développement d'un système en permettant une détection rapide des erreurs de conception. [8]

Augmenter les chances d'obtenir un projet performant, la réduction du cout des maintenanes des systèmes, l'obtention des AMM en Europe mais surtout aux Etats Unis ; si les informations proviennent des systèmes validés :

- ❖ La diminution des menaces de suspension ou d'interdiction de produire,
- ❖ La diminution des coûts d'échantillonnage et de contrôle,
- ❖ La diminution des rejets, des retraitements et des retests du fait de la maîtrise des procédés.
- ❖ L'amélioration des flux de production.[9]

I.4. Organisation d'une validation

Toute validation est le travail d'une équipe à laquelle participent la recherche et le développement, la production, le contrôle, et l'assurance qualité .L'animation est assurée par un coordinateur. [10]

Selon ROSSETTO (1998) les éléments essentiels d'un système documentaire sont les suivants :

- ❖ Formule de fabrication ;
- ❖ Instruction de fabrication et de conditionnement ;

- ❖ Méthode de contrôle ;
- ❖ Dossier de fabrication et de contrôle des lots ;
- ❖ Protocole et rapport divers (qualification, validation, ...).

En principe toutes les opérations doivent être faire l'objet d'une validation, mais dans la pratique, on valide essentiellement les étapes clés ou les paramètres critiques de la production et du conditionnement, ainsi que les opérations qui peuvent être sources d'hétérogénéité. [10]

I.5. Phases de la validation

Selon BERRY et NASH (1993) les activités liées aux études de la validation peuvent être regroupées en trois phases :

➤ Phase 1

La phase de pré validation ou de qualification, qui couvre toutes les activités liées à la recherche et au développement du produit, à la formulation, aux études des lots pilotes en développement, aux études de mise à l'échelle, au transfert de la technologie pour les lots à l'échelle commerciale, à l'établissement des conditions de stabilité, à la conservation et à la manipulation des formes posologique finies et en cours de fabrication, à la qualification de l'équipement, à la qualification de l'installation, aux documents types de production, à la qualification opérationnelle et à la capacité du procédé.[11]

➤ Phase 2

La phase de validation du procédé (phase de qualification du procédé) vise à vérifier que toutes les limites établies des paramètres critiques du procédé sont valides et qu'il est possible de fabriquer des produits satisfaisants, même dans les conditions les plus défavorables. [11]

➤ Phase 3

La phase de maintien de la validation nécessite un examen fréquent de tous les documents liés au procédé, notamment des rapports d'audition sur la vérification de la validation qui garantissent qu'il n'y a pas eu de modification, d'écart, de défaillance ou de modification du procédé de production et que toutes les points ont été respectées, y compris les procédures de contrôle des changements.

À cette étape, l'équipe de validation s'assure, en outre, qu'il n'y a pas eu de modification, ni d'écart, qui aurait entraîné une requalification et une revalidation. [11]

I.6. Planification de la validation

- Toutes les activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.
- Le PDV doit être un document bref, clair et concis.
- Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes :
 - politique de validation ;
 - structure organisationnelle des activités de validation ;
 - relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
 - format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
 - planification et programmation ;
 - maîtrise des changements ;
 - référence aux documents existants.
- Dans le cas de projets importants, il peut s'avérer nécessaire d'élaborer des plans directeurs de validation séparés. [12]

I.7. Protocole de validation

Plan écrit indiquant comment la validation sera effectuée et précisant notamment les paramètres d'essai, les caractéristiques du produit, l'équipement de production et d'emballage et les points de décision constituant des résultats d'essai acceptables. Ce document doit renfermer des précisions sur les étapes critiques du procédé de fabrication qui doivent être mesurées, les limites acceptables de variabilité et la façon dont le système devrait être mis à l'essai.[12]

Selon RENIER (1997) la validation est une étape de l'évaluation et de la reproductibilité du procédé qui se déroule selon un protocole écrit, détaillé, préétabli et qui précise les points suivants :

- ❖ Décrire les objectifs de la validation, c'est-à-dire une définition claire du but recherché ;
- ❖ Identifier les paramètres critiques ;
- ❖ Etablir un planning détaillé de l'opération ;
- ❖ Des exigences en matière d'installation et de qualification pour le nouvel équipement ;
- ❖ Une description point des étapes à suivre dans la réalisation de l'étude ;

- ❖ Les critères d'acceptation de l'étude.

Dans le cas où un protocole est altéré ou modifié après son approbation, il faut documenter la raison d'être de la modification.

I.8.Rapport de la validation

Document dans lequel sont rassemblés les résultats de mesures et compte rendu d'évaluation d'un programme de validation. Il peut aussi contenir des propositions d'amélioration des procédés et/ou du matériels. [13]

Lorsque la validation est achevée, il faut procéder à une revue et de compléter le dossier de validation pour vérifier que tout ce qu'il était prévu de faire dans le protocole de la validation a été réalisé et s'est déroulé correctement.[14]

I.9.Les types de validation [9]

- ✓ **Validation prospective** : C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit.
- ✓ **Validation rétrospective** : Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas encore applicable. Par conséquent, ces produits doivent être à présent validés par une validation rétrospective. La validation rétrospective est réalisée pour un médicament déjà commercialisé et est définie comme l'établissement de la preuve documentée qu'un système fait ce qu'il prétend faire, « sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot ».
- ✓ **Validation concomitante (ou simultanée)** : C'est une validation réalisée durant la production de routine des produits destinés à la vente qui n'est utilisée qu'à titre exceptionnel et qui doit être justifiée.

I.10.Autres types de validation

➤ Validation de la durée de stockage

Un intermédiaire de production existe dès lors que la forme chimique ou physique du produit change entre des étapes consécutives de production. Après chaque étape de production, l'intermédiaire de production peut être stocké : stockage exceptionnel (suite à un problème technique par exemple) ou faisant partie intégrante du processus de fabrication (stockage de produits vrac avant conditionnement). La durée du stockage peut influencer l'efficacité et la pureté du principe actif ainsi que l'aspect ou les propriétés physiques et

mécaniques du produit. Etant donné que la durée de stockage des intermédiaires peut affecter la qualité et la sécurité du produit, elle doit être validée. [9]

➤ **Validation des méthodes analytiques**

Le contrôle analytique d'un médicament est indispensable pour garantir que le médicament en question restera sûr et efficace pendant toute sa durée de validité. La validation des méthodes analytiques correspond à l'ensemble des opérations nécessaires pour prouver que le protocole est suffisamment exact et fiable pour avoir confiance dans les résultats fournis et ceci pour un usage déterminé. Des critères analytiques doivent être validés avant le commencement de tout programme de validation (Spécificité, Linéarité, Exactitude, Fidélité, Intervalle de validité, Limite de détection, Limite de quantification, Robustesse).

➤ **Validation des équipements « Qualification »**

La qualification est « l'action de fournir et de documenter que l'équipement ou les matériels annexes sont correctement installés, fonctionnent correctement et fournissent en réalité les résultats attendus.

La qualification fait partie intégrante de la validation mais les étapes de qualification seules ne constituent pas la validation d'un procédé de production ». La qualification permet de maîtriser les équipements afin de garantir la reproductibilité des procédés et d'assurer la sécurité des opérateurs et protéger l'environnement. Elle concerne tous les équipements ayant un impact direct ou indirect sur la qualité du produit. Les concepts de qualification et de validation représentent des piliers de l'assurance qualité.

Ce sont des exigences réglementaires. L'intérêt de qualifier des équipements ou de valider des procédés est de mener une étude technique qui permet d'améliorer la connaissance des équipements ou du procédé par les utilisateurs mais aussi d'avoir la certitude d'une maîtrise des équipements ou du procédé en fonctionnement de routine et en cas de dérive. La qualification permet d'avoir une meilleure vision sur la maintenance préventive future de l'équipement et surtout de prévoir et de réduire au maximum les surcoûts liés aux événements imprévisibles (pannes, rejets, retraitements, tests répétitifs...).

Ces études ont pour but de démontrer que les équipements peuvent fonctionner avec constance dans les limites et tolérances établies. Cette qualification porte sur les caractéristiques techniques de l'équipement et sur l'installation et le fonctionnement de toutes les pièces principales servant à la fabrication de lots de produits.

➤ Validation des systèmes informatiques

La validation des systèmes informatisés est une étape incontournable à l'ensemble des systèmes intervenant dans le processus de recherche, de production et de distribution ayant un impact direct ou indirect sur la qualité des produits de l'industrie pharmaceutique.

Les BPF définissent un système informatisé comme étant « Un système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport soit de contrôle automatique »

Les BPF indiquent également que « Le degré de validation nécessaire dépend d'un certain nombre de facteurs et notamment de l'usage auquel le système va être destiné, de sa nature prospective ou rétrospective et de l'introduction ou non de nouveaux éléments. La validation doit être considérée comme une partie intégrante de l'ensemble du cycle de vie d'un système informatique ». La documentation doit être générée, revue et approuvée.

Elle doit refléter avec précision toute la vie du système et son état de validation.

➤ Validation des méthodes de prélèvement

Les méthodes de prélèvements doivent être validées et leur reproductibilité doit être démontrée. Les prélèvements doivent être représentatifs du lot prélevé. En fin de fabrication de chaque lot de routine, ou dans le cadre de développement, de validation du procédé de fabrication d'un produit, ou de validation de la durée de stockage, des intermédiaires de production ou des produits finis vrac sont prélevés par des personnes formées.

➤ Validation des procédés de nettoyage

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 pré-établies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible.

Le nettoyage est une opération pharmaceutique importante car elle garantit la qualité du produit fabriqué. Cette opération intervient tout au long de la chaîne de production du médicament. La validation de nettoyage fait partie intégrante des systèmes d'assurance de la qualité et s'inscrit dans la démarche de maîtrise des procédés et des systèmes, selon les BPF, « la validation de nettoyage consiste à établir la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication des médicaments ».

Le principe d'une validation de nettoyage est de rechercher une fraction représentative de la contamination résiduelle d'un équipement par prélèvement suivi d'une analyse et de vérifier que le

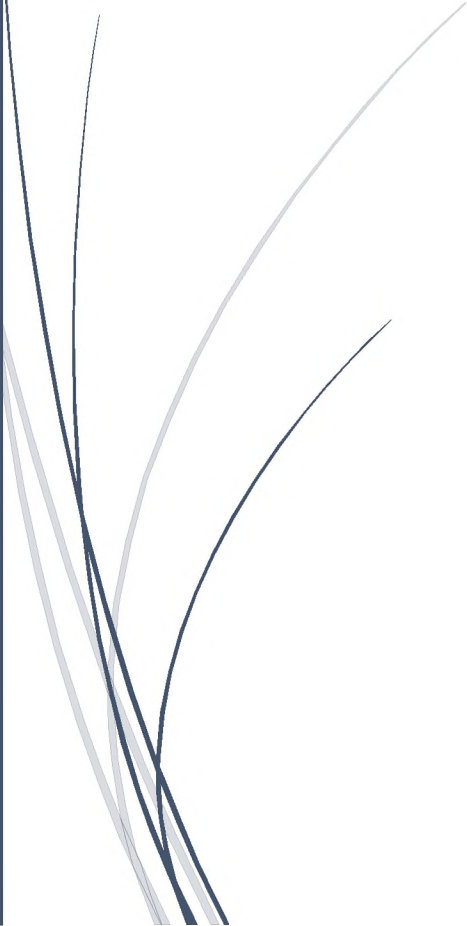
résultat est dans les limites d'acceptation. Les agents de nettoyage utilisés doivent être évalués à la fois pour leur compatibilité et leur efficacité.

Afin d'évaluer la compatibilité, des études sont menées pour démontrer que la méthode de nettoyage ne réagit pas avec les surfaces en contact. Pour évaluer l'efficacité, la méthode de nettoyage doit être mise à l'épreuve avec des types d'organismes variés (par exemple : gram positif, gram négatif, levure....) en vue de démontrer son objectivité. En pratique, une procédure de nettoyage appliquée à trois reprises consécutives et donnant des résultats satisfaisants permet de valider la méthode.

A dark blue vertical bar runs down the left side of the page. A blue arrow points to the right from this bar, containing the text 'Mémoire de fin d'études'.

Mémoire de fin d'études

CHAPITRE II: LE NETTOYAGE ET LA CONTAMINATION

Several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep upwards from the bottom left corner of the page.

Université de Bouira
L'année universitaire : 2015-2016

Un nettoyage est un entretien efficace doit avoir lieu en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits pharmaceutiques [15].

II.1. Contrôle de contamination

II.1.1. Origines de la contamination

La contamination du produit fabriqué peut provenir des équipements, des locaux, du personnel ou des processus. (Annexe 1).

II.1.2.Objectifs

La maîtrise de la contamination a pour objectif de protéger :

- Le produit fabriqué : il s'agit de le fabriquer, de le manipuler et de le conditionner en le protégeant à la fois de la contamination externe (air ambiant extérieur), et de la contamination intérieure liée aux équipements et procédés de fabrication (machines, personnel, matière première) ...
- L'opérateur qui manipule ;
- L'environnement ;
- La santé du patient : les médicaments sont destinés à guérir une peine, nécessitent pour leur fabrication des précautions en matière de maîtrise de contamination très haute, tant au niveau des contaminations microbiennes que des contaminations croisées.

II.1.3. Types de contamination

Traditionnellement, les contaminants sont classés en 3 grandes catégories [16,17] :

1/ La contamination particulaire : tellurique, usure des équipements, fibres de vêtements, renouvellement de la peau, procédé de fabrication (opérations mécaniques ou chimiques).

- Caractérisée par le diamètre faible des particules inférieur au seuil de visibilité qui est de 30µm.

2/ La contamination microbienne : organismes vivants : levures, moisissures, bactéries et virus.

- Particularité : se multiplier très rapidement, coloniser les surfaces et créer des biofilms, quand les conditions favorables de température, d'humidité, de pH et le milieu nutritif se présentent.
- Le quasi-totalité des microorganismes dans l'environnement sont fixés sur les surfaces ou les particules.

3/ La contamination chimique : Eléments chimiques indésirables sous formes de fines particules (solides ou liquides) ou de gaz

Ces contaminants proviennent donc des équipements eux-mêmes, des équipements annexes, du personnel,... Très souvent, la contamination chimique considère seulement les contaminations par les produits médicamenteux et les agents de nettoyage. La contamination chimique est nommée contamination croisée. La contamination croisée est le transfert des contaminants par un produit vers un autre au moyen d'un ou plusieurs vecteurs tels que les mains des opérateurs, eau, surface contaminée,... Dans la contamination croisée, deux cas se figurent :

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

Le guide des bonnes pratiques de fabrication définit la contamination croisée comme « toute contamination accidentelle ayant pour origine la libération incontrôlée de gaz, de poussières d'aérosols, de vapeurs ou organiques, à partir de matières premières et produits en cours de fabrication, de résidus provenant du matériel et de vêtements des opérateurs » [15]

L'importance du risque de la contamination croisée varie selon le type de contaminant et le produit contaminé :

- Contaminants dangereux : substances hautement sensibilisantes, préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones ; les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs.
- Les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période [15].

II.1.4. Contrôle de contamination

Afin de maîtriser la contamination, nous rappelons la nécessité de réaliser une analyse approfondie de la problématique. L'approche classique « 5M » permet d'identifier l'ensemble des paramètres à maîtriser pour fabriquer un médicament avec un niveau de propreté requis [15].

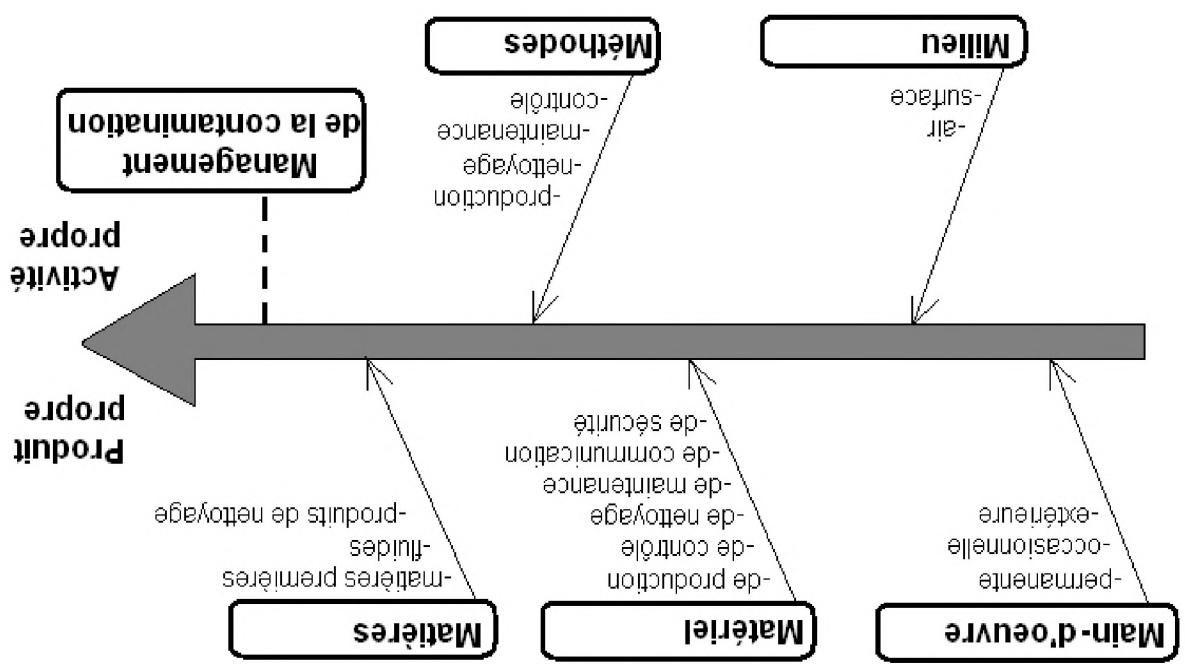


Figure 1 : Paramètres De Maitrise De La Contamination.

II.2.Le nettoyage

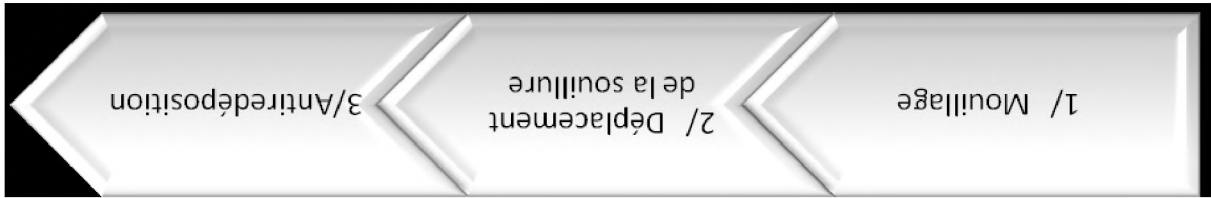
Le nettoyage demeure une préoccupation constante des responsables qui doivent produire un médicament de qualité que réclament le patient et les autorités sanitaires.

II.2.1.Mécanismes de nettoyage [18]

Le nettoyage consiste à éliminer d'une surface donnée, toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver.

Ceci est réalisé par la detergence, un processus qui a fait l'objet des travaux scientifiques réalisés par des physiciens et des chimistes afin d'étudier la chimie du nettoyage, l'adhésion des souillures, la formation de dépôts et les mécanismes de leur élimination.

Les conclusions de ces travaux ont permis de décomposer le mécanisme de nettoyage en 03 étapes :



➤ Le mouillage

La composition détergente va entrer en contact avec la souillure de la surface, puis va établir une force d'adhésion détergent-souillure plus grande que celle existant entre la surface et la souillure.

Dans ces conditions l'étalement puis la pénétration de la solution de nettoyage deviennent possible, il en résulte séparer la souillure de la surface.

➤ Le déplacement de la souillure

La composition détergente mouille le support, s'adsorbe sur celui-ci, diminue son attraction pour la souillure et la détache jusqu'à ce qu'elle n'adhère plus au support.

sa force intervient pour modifier les interfaces selon le schéma suivant :

surface-souillure + détergent  surface-détergent + souillure-détergent.

Les souillures déplacées de la surface à nettoyer se retrouvent au sein de la solution détergente. Il est alors important d'éviter leur redéposition et leur adhérence sur les surfaces propres.

➤ L'anti redéposition

Ou le maintien de la souillure à l'écart de la surface à nettoyer :

Tableau1 : Mécanismes intervenants dans l'anti redéposition.

Réactions chimiques	Phénomènes physicochimiques
La composition détergente permet : - L'Émulsifiassions des salissures - Ou la Solubilisation des souillures Une émulsion évolue vers d'autres stades : crémage, coalescence, floculation ou sédimentation, et mûrissement ; qu'il faut combattre soit par l'agitation mécanique, soit par la température	Si la souillure est solide, il convient de la maintenir en suspension par l'utilisation de dispersants qui évitent la formation d'agrégats et la sédimentation, ceci soit par : - Répulsion électrostatique : par les agents ioniques en milieu aqueux - Répulsion stérique par les agents polymériques non ionique.

II.2.2. Agents de nettoyage

Les détergents sont des combinaisons de composés chimiques qui, associées aux 4 facteurs : temps, température, action mécanique, permettent de débarrasser une surface de sa souillure.

- **Choix de l'agent de nettoyage**

Le choix du détergent à utiliser pour le nettoyage des équipements, certains facteurs clés ne peuvent être ignorés :

- Les souillures : solubles dans l'eau, émulsifiables (graisses), ou gonflent dans l'eau. Leur nature définira le détergent à employer : neutre, acide, alcalin...
- La surface à nettoyer : le détergent ne doit pas être corrosif vis-à-vis de l'inox qui forme les équipements de la production- La qualité de l'eau : représente 90-95% de la solution de nettoyage, sa dureté doit être équilibrée de façon à éviter l'entartrage et pouvoir régler le détergent en conséquence.
- La température doit être convenable à la formule du détergent utilisée.
- Les modes d'application : Trempage, nettoyage en place qui ne tolèrent pas la mousse, ou pulvérisation.

Le nettoyage, pour l'obtention de surfaces physiquement et chimiquement propres est suivi par la désinfection pour l'obtention d'une surface biologiquement propre.

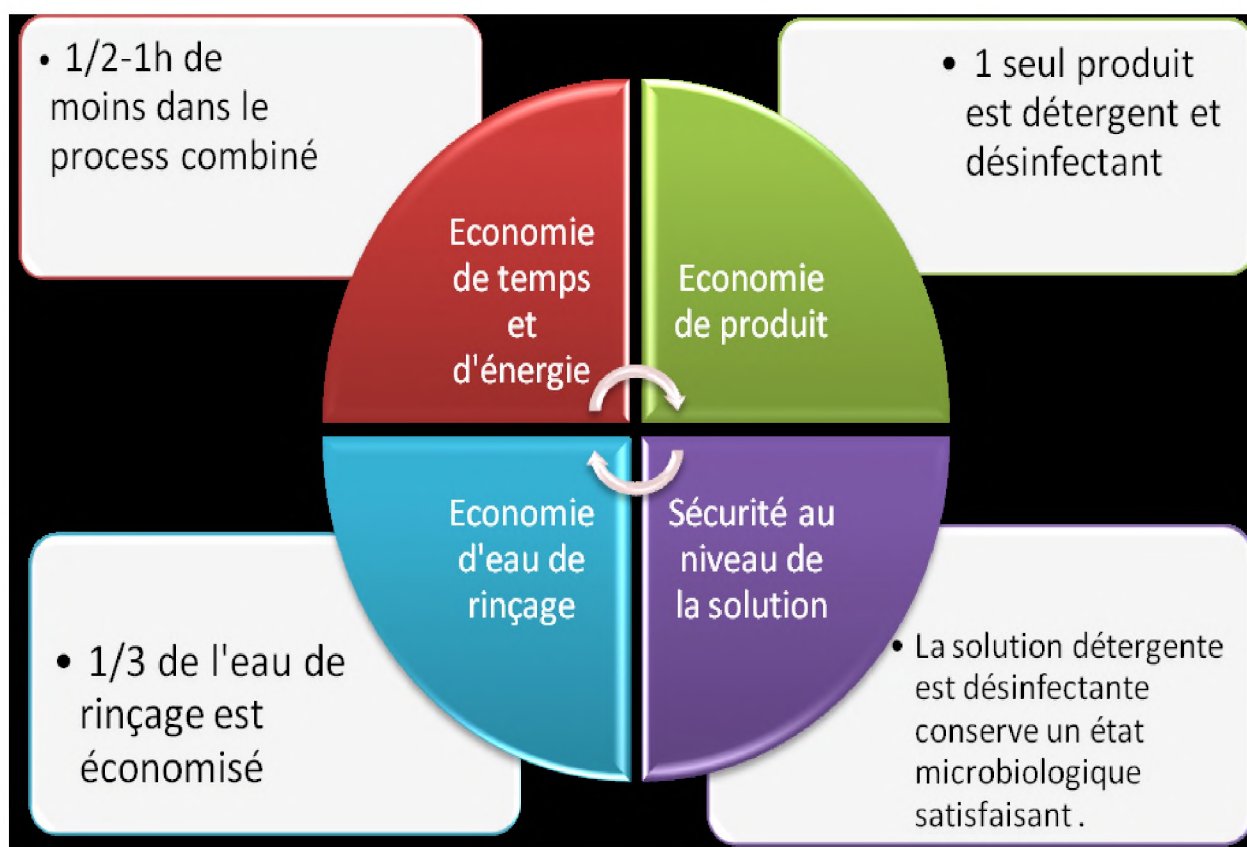
II.2.3. Désinfection [18]

On entend par désinfection, les mesures prises pour la diminution partielle ou totale des germes saprophytes.

On rencontre dans l'industrie pharmaceutique, le nettoyage et la désinfection sont combinés et présentent, en revanche, de nombreux avantages :

Tableau 2 : Comparaison des étapes de nettoyage et de désinfection.

Nettoyage et désinfection séparés	Nettoyage et désinfection combinés
- Prélavage - Nettoyage - Rinçage - Désinfection - Rinçage final à l'eau purifiée	- Prélavage - Nettoyage + Désinfection - Rinçage final à l'eau purifiée

**Figure 2 : Apports De La Combinaison Nettoyage-Désinfection.**

II.2.3.a. Technologies de nettoyage et de la désinfection

La désinfection est une opération essentielle conditionnant directement la qualité microbiologique des produits de santé, mais il est clair que les opérations qui précèdent : prélavage, nettoyage ont une incidence considérable.

➤ Le Rinçage :

Le rinçage est une opération qui élimine avec de l'eau les particules qui adhèrent faiblement à la surface des équipements.

Plusieurs types de rinçage sont à considérer :

- Le pré rinçage : effectué entre la fin de la production et le nettoyage proprement dit, élimine la majorité de la matière organique restant dans l'équipement ;
- Le rinçage intermédiaire : effectué entre les différentes étapes de nettoyage-désinfection, assure l'élimination plus ou moins complète d'un détergent présent dans l'équipement[18].
- Le rinçage final : destiné à laisser l'équipement dans un état de propreté satisfaisant pour permettre la reprise de la production. Ce rinçage doit éliminer avec l'eau purifiée, toutes les traces de produits chimiques ou désinfectants restant dans l'équipement.

Les paramètres influençant le rinçage sont :

- Débit : si élevé diminue la durée de rinçage pour atteindre un seuil donné de dilution de la souillure.
- Nature et concentration de la souillure.
- Température de la solution de rinçage.
- Nature de la solution de rinçage.
- Design des équipements.

➤ Nettoyage :

Dans les procédés de nettoyage des équipements de production pharmaceutique, les facteurs sont souvent dépendants les uns des autres.[18]

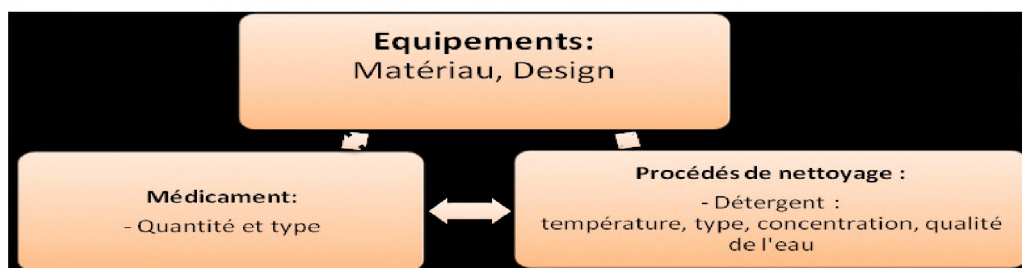


Figure 3 : Principaux Facteurs Impliqués Dans Le Nettoyage.

L'élimination de la souillure déposée sur une surface solide peut se réaliser suivant 4 types de mécanismes :

Les paramètres affectant les cinétiques de nettoyage sont :



II.3.Procédures de nettoyage

Le nettoyage comme toutes les opérations pharmaceutiques doit faire l'objet de procédures écrites de nettoyage donnant des indications nécessaires à sa réalisation [15].

.3.1. Etablissement des Procédures de nettoyage

- ✓ Les procédures de nettoyages doivent contenir une description détaillée de la méthode de nettoyage permettant aux opérateurs de nettoyer chaque pièce de l'équipement d'une façon reproductible.[19]
- ✓ Les Responsabilités Une description complète des méthodes et des matériels (matières), y compris la dilution d'agents nettoyants
- ✓ Quand c'est nécessaire, des instructions pour démonter et rassembler chaque article d'équipement pour assurer le nettoyage approprié.
- ✓ Instructions pour le déplacement du lot précédent ;
- ✓ Instructions pour la protection d'équipement propre de contamination avant utilisation ;
- ✓ Inspection visuelle de l'équipement immédiatement avant utilisation,
- ✓ L'établissement du temps maximal qui peut s'écouler entre l'achèvement de traitement et le nettoyage d'équipement, quand c'est nécessaire.

Généralement il convient d'avoir une procédure générale de nettoyage, puis des procédures spécifiques pour chaque type d'équipement. Selon la complexité du système ou du procédé de nettoyage, de l'habilité et la formation du personnel, la documentation nécessaire pour l'exécution des étapes de nettoyage peut varier [20].

Les documents sont :

- Enregistrement du nettoyage au niveau de cahier de charge de la production.

- Autres enregistrements qui accompagnent le dossier de lot pour montrer la date, le temps, le
- Nom de Produit et le numéro (nombre) de chaque lot fabriqué dans l'équipement et la personne qui a exécuté le nettoyage [19].
- Etiquettes du local lors des opérations de nettoyage, étiquettes des équipements à leur état propre ou sale [15].

II.3.2. Le suivi de la procédure de nettoyage

Les procédures doivent être régulièrement révisées et tenues à jour. D'où la nécessité de diagnostiquer le terrain : ateliers de production, opérateurs, déroulement de nettoyage, être à jour lors de l'introduction de nouveaux procédés de fabrication ou de nouveaux produits ; pour enfin pouvoir adapter la procédure à son domaine d'application.

Si chaque procédure de nettoyage concerne un type d'équipement, est-ce qu'elle est efficace pour éliminer les traces de tous les produits qui passent par cet équipement ? Est-ce que ce nettoyage permet de débarrasser l'équipement des microorganismes et des traces de détergents ? Ces questions et d'autres trouvent leurs réponses dans la validation des procédés de nettoyage traitée par la suite. [15]

II.4. Validation de nettoyage

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

II.4.1. Définition [20] :

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

II.4.2. Contexte réglementaire [20]

Le concept normatif de la « Validation de nettoyage » était, pour la FDA, la conséquence des investigations vis-à-vis des accidents de contaminations croisées liées aux nettoyages inadéquats des équipements et aux déficiences des contrôles :

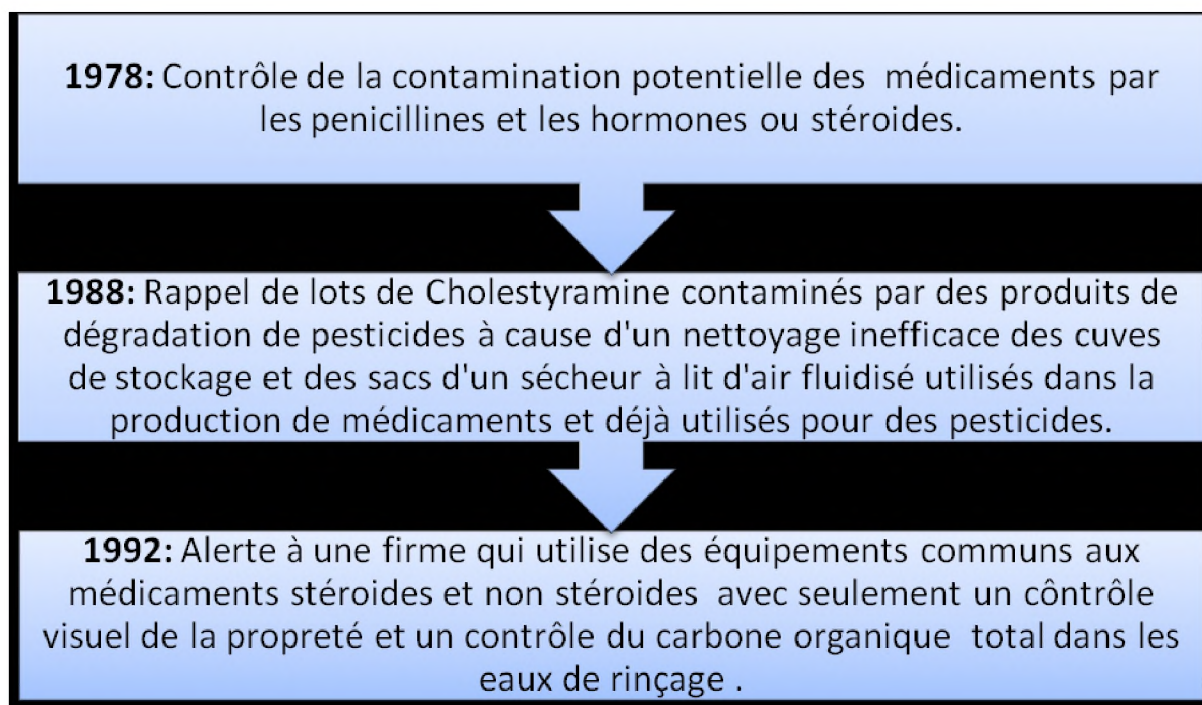


Figure 4 : Accidents De Contamination Croisée Ayant Déclenché L'évolution de la réglementation.

De là est adressé le guide d'inspections de validation des procédés de nettoyage en 1993 qui explique les attentes vis-à-vis de la validation du nettoyage, et décrit les pratiques acceptables et non acceptables du nettoyage des équipements de production des médicaments. Dans ce contexte, les réglementations européennes qui ont inclus la validation de nettoyage :

- BPF (Commission Européenne : CE).
- ANNEXE 15 des BPF (CE).
- ANNEXE 15 des BPF françaises (AFSSAPS).
- ICH Q7.
- PIC/S: The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Coopération Schème.[18].

II.4.3.Objectifs de la validation du nettoyage [21-24]

Il est nécessaire de valider les procédures de nettoyage pour les raisons suivantes :

- 1- C'est une exigence du patient :** la validation de nettoyage nous permet de produire un médicament sur un équipement ne contenant pas des traces d'autres produits qui dépassent les limites acceptables, elle assure la sécurité et la pureté du médicament.
- 2- C'est une exigence réglementaire** GMP FDA, BPF et l'ICH pour la production pharmaceutique.

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

Il y a une variété d'autres objectifs qui peuvent avoir un impact sur le choix du procédé de nettoyage :

4- Réduction du solvant

Remplacer les solvants l'isopropanol ou l'acétone dans lesquels les matières actives sont solubles, utilisés par les industriels et développer des procédés de nettoyage utilisant l'eau.

- ✓ réduire les émissions accrues des solvants organiques.
- ✓ concevoir un procédé de nettoyage de coût moindre.

5- Réduction du temps de nettoyage

Ne plus utiliser des processus de nettoyage répétés (laver jusqu'à la propreté) pour assurer qu'un équipement est propre de façon acceptable.

La VN fournit une procédure de nettoyage bien déterminée, avec un temps de nettoyage plus ou moins fixe.

Idéalement, le temps de nettoyage devrait être court aussi court que possible, dans la contrainte d'appliquer toujours une procédure de nettoyage robuste.

- Raccourcir la procédure de nettoyage de 3 heures en 15 minutes ne peut pas être significatif ; cependant, convertir 2 jours de nettoyage à un processus de nettoyage de 4-5 heures peut être significatif.

- Une rotation plus rapide autour de l'équipement de lot en lot ou de produit en produit dans un ordre de fabrication.

6- Utilisation fréquente de l'équipement

Conduire aux temps de rotation plus courts est recommandé pour augmenter l'utilisation de l'équipement.

- ✓ Eviter d'acheter de nouveaux équipements pour donner une flexibilité plus grande dans la production des médicaments.

7- Extension du temps de vie de l'équipement

Avec des équipements en acier inoxydable, il y a deux préoccupations des entreprises.

La 1ère est d'éliminer les résidus qui se déposent sur les surfaces, et qui peuvent aboutir à la corrosion de l'inox.

Un procédé de nettoyage validé, ne devrait aboutir à aucun résidu visible laissé sur les surfaces : donc, ce type de corrosion ne devrait pas être une question. En fait, la meilleure façon de maintenir une surface passive sur l'acier inoxydable est de garder la surface propre et sans dépôts de résidus.

Une 2ème préoccupation avec l'acier inoxydable est l'utilisation prolongée des hypochlorites composant des détergents, connu pour causer la corrosion des surfaces en acier inoxydable.

À cause de ces préoccupations diverses, plus d'attention doit être donnée à la sélection d'une procédure de nettoyage qui réduit au minimum les effets délétères prolongeant ainsi la vie des équipements.

8- Equipements multi produits

La VN donne lieu à : des procédures de nettoyage acceptables dépendant toujours à une mesure donnée sur ce que d'autres produits sont fabriqués sur le même équipement. La possibilité de groupage des produits ensemble et l'utilisation d'un procédé de nettoyage couvrant tous les produits de ce groupe.

9- Sécurité des opérateurs

Quelques détergents sont des solutions à pH très haut ou très bas pouvant causer des dommages en contact avec la peau ou les yeux des opérateurs. Un procédé de nettoyage automatique validé présente certainement l'opportunité de minimiser l'exposition de l'opérateur aux agents de nettoyage.

10- Rentabilité

Parmi les objectifs essentiels des stratégies est la réduction des coûts du nettoyage :

- ✓ La réduction des quantités d'eau, du détergent
- ✓ La réduction du temps d'arrêt de la machine

Si automatique la réduction du nombre d'opérateurs intervenants.

- ✓ Éviter les accidents de contamination croisée et le coût de rejet d'un ou plusieurs lots.
- ✓ Prévenir les cas les plus difficiles du nettoyage, le coût du nettoyage jusqu'à propreté, le nombre et coût des contrôles seront réduits.

II.4.4. Stratégies de la validation du nettoyage

Il peut y avoir plusieurs manières pour valider un procédé de nettoyage [20].

- ✓ **Valider quoi ?** Seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées [26].

- ✓ **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 [26,20].
- ✓ **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 [26].

Le principe de la VN est énoncé par les BPF et consiste à fixer logiquement les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées [26].

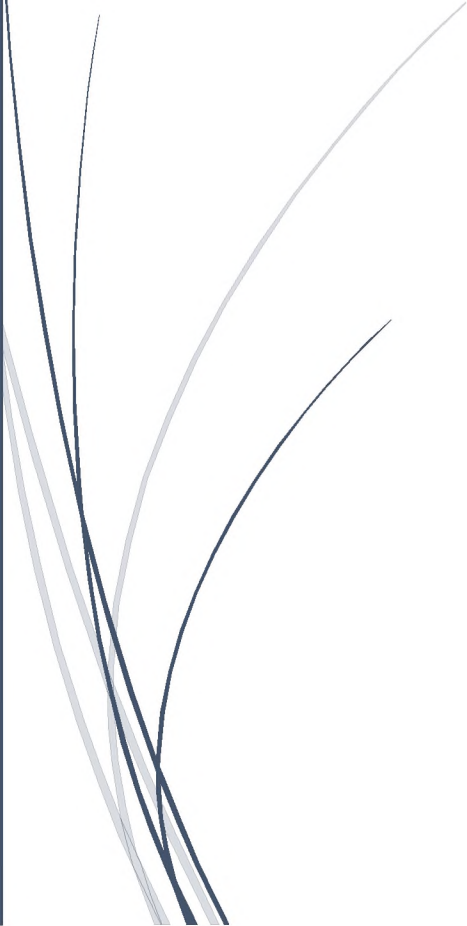
A dark blue vertical bar runs down the left side of the page. A blue arrow points to the right from this bar, containing the text 'Mémoire de fin d'études'.

Mémoire de fin d'études

CHAPITRE III :

LA POMMADE

HFM

Several thin, curved lines in shades of blue and grey originate from the bottom left corner and sweep upwards and to the right.

Université de Bouira
L'année universitaire : 2015-2016

III.1.Présentation du médicament [27]

La pommade de HFM est constituée de deux principes actifs à savoir l'oxyde de zinc (ZnO) et l'huile de foie de morue (HFM) dont le plus important est l'oxyde de zinc. Cette pommade est produite par SAIDAL pendant longtemps.

HFM est une pommade, elle est composé de :

Principes Actifs :

- Huile de foie de morue..... 20%.
- Oxyde de Zinc..... 27%.

Excipients :

- Vaseline blanche.
- Lanoline anhydre.
- Essence de géranium.
- Eau déminéralisée.

III.2.Fabrication de la pommade [28]

• Contrôle visuel et la pesée des matières premières :

- | | |
|-------------------------|---------------------------------|
| -Huile de foie de morue | liquide jaunâtre |
| -Oxyde de Zinc | poudre fine blanche |
| -Vaseline blanche | huile blanche sous forme solide |
| -Lanoline anhydre | huile jaune sous forme solide |
| -Butyle hydroxyanisol | poudre blanche |
| -Méthyle salicylate | liquide transparent |
| -Essence de géranium | liquide jaunâtre |
| -Eau déminéralisée | |

➤ Fusion et la pesée des matières premières

S'assurer de la présence de l'étiquette verte « Nettoyé » sur la cuve de pesée

- ✓ Procéder à la fusion de :
 - La Vaseline blanche.
 - La Lanoline anhydre.

Par la mise en place des futs dans les chauffe-futs à une température maximale de 140°C pendant 3 heures.

- ✓ Programmer la quantité à prélever :
 - Huile de foie de morue
 - La Vaseline blanche

Et actionner les pompes de transfert vers la cuve de pesée.

- ✓ Peser à l'aide d'une balance :
 - L'oxyde de Zinc
 - L'essence de géranium
 - Le Méthyle salicylate
 - Le butyle hydroxyanisol

➤ Préparation de la pommade

S'assurer de la présence de l'étiquette verte « nettoyé » sur la cuve de stockage de l'eau déminéralisée et sur la cuve de préparation.

- ✓ Transférer les huiles :
 - Vaseline blanche.
 - Lanoline anhydre.
 - Huile de foie de morue.

Vers la cuve de préparation munie d'une étiquette d'identification :

- ✓ Refroidir jusqu'à 40°C pendant 15min sous l'agitation.
- ✓ Incorporer l'oxyde de Zinc.
- ✓ Maintenir l'agitation pendant 10min.
- ✓ Actionner la pompe à vide et le disque de prémélange pendant 3min.

Lors de l'agitation :

- ✓ Transférer l'eau déminéralisée de la cuve de stockage vers la cuve de préparation.
- ✓ Actionner le disque de prémélange pendant 30 secondes.
- ✓ Introduire :
 - L'essence de géranium.
 - Le méthyle de salicylate.
 - Le butyle hydroxyanisole.
- ✓ Actionner l'homogénéisateur pendant 10min.
- ✓ Actionner le disque de prémélange pendant 30 secondes.
- ✓ Refroidir la pommade à une température de 30°C.

III.3.Principes actifs [28]

➤ Oxyde de Zinc (Zinci Oxidum ZnO).

A. Définition

L'oxyde de Zinc contient au minimum 99%et au maximum de 100,5% de ZnO, calculé par rapport à la substance calcinée.

B-Caractères organoleptiques

Poudre lisse amorphe, légère, blanche ou blanc jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool. L'oxyde de Zinc se dissout dans les acides minéraux dilués.

- **Formule moléculaire** : ZnO
- **Poids moléculaire** : 81,4 g/mol

C-Identification :

-Fortement chauffé, l'oxyde de Zinc prend une coloration jaune qui disparaît par refroidissement.

-Dissoudre 0,1 g d'oxyde de Zinc dans 1,5 ml d'acide chlorhydrique dilué par et compléter à 5 ml avec de l'eau. La solution donne la réaction du Zinc.

- **Huile de Foie de Morue (HFM)**

Dès le XVIIIème siècle, l'huile de foie de morue a servi d'aide-digestion et par la suite de remède naturel pour soulager les muscles endoloris, les raideurs articulaires et la polyarthrite rhumatoïde. En effet, il peut être pris comme un médicament et aliment à la fois car c'est une

source naturelle importante des vitamines A et D. C'est une graisse animale, plus ou moins liquide à la température ordinaire.[28]

III.4.Caractéristiques de la pommade [28]

- Un aspect gras, onctueux et lisse.
- Une consistance épaisse.
- Une couleur blanche.
- Une odeur complexe d'huile de foie de morue en même temps qu'aromatique grâce à l'essence de géranium.
- Aucun grain ne doit être observé.

III.5.Propriétés [28]

- Topique cutané.

III.6.Indications [28]

La pommade HFM est prescrite pour le traitement des problèmes dermatologiques tels que :

- Les dermites irritatives.
- Les lésions cutanées superficielles.
- Les brûlures.
- Les érythèmes fessiers du nourrisson.
- Les engelures.

III.7.Mise en garde[28]

Les effets systématiques d'un topique sont à redouter lorsque le topique est appliqué de façon répétée sur une grande surface, sous occlusion ou en couche épaisse, sur une peau lésée notamment brûlée, sur une muqueuse, une peau de prématuré et chez les nourrissons et l'enfant en bas âge en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion spontanée du plis aux couches au niveau du siège.

III.8.Contre-indications [29], [27]

-Hypersensibilité à l'un des composants, notamment aux salicylés, à la graisse de laine (ou lanoline) ou aux autres constituants de la pommade.

-Dermatoses suintantes.

-Dermatoses surinfectées

Ce médicament n'est pas un traitement préventif de l'érythème fessier du nourrisson.

Ce médicament contient de la lanoline et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : Eczéma).

Ce médicament contient le butyle hydroxyanisole et peut provoquer des réactions cutanées locales (Eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

L'huile de foie de morue n'est pas adaptée au traitement des lésions suintantes.

III.9.Mode d'emploi [27]

-Application locale.

III.10.Précautions d'emploi [27]

Bien qu'aucune manifestation d'hypervitaminose n'ait été signalée à ce jour, en tenir compte par prudence chez les nourrissons en cas de traitement prolongé, notamment en cas d'administration concomitante d'une préparation contenant des vitamines.

III.11.Modes d'administration de la pommade [30]

L'unique voie d'administration du pommade est la voie cutanée, elle est utilisée généralement pour traiter les problèmes dermatologiques locaux ou soigner des zones inflammatoires ou parasitaires.

Mémoire de fin d'étude

PARTIE PRATIQUE



Université de Bouira
L'année universitaire : 2015-2016

Les exemples donnés dans ce travail impliquent des systèmes dont le nettoyage est simple est basé sur le remplacement d'un agent de nettoyage pour les équipements de préparation du pommade (HFM-SAIDAL20%-27%). Le nettoyage de systèmes plus complexes, exigera généralement plus de considération des détails, des limitations et des interactions diverses impliquées.

Par ailleurs les étapes de la réalisation de la validation du nettoyage seront décrits, les résultats des essais seront représentés et interprétés.

Objectif

La validation du nettoyage des équipements destinés à la fabrication des formes pâteuses consiste à prouver d'une manière scientifique et documentée que les procédés de nettoyage préétablis sont efficaces à rendre des équipements propres et éliminer tout risque associé à la contamination physique, chimique et microbiologique.

I. Matériels et méthodes

I-1. Responsabilités

Avant de mettre en œuvre une stratégie de la validation du nettoyage, le niveau de propreté visé était déterminé grâce à l'étude sur le terrain de la configuration des locaux et des équipements, des procédés de fabrication et des procédures de nettoyage, ceci dans le but d'élaborer une stratégie de validation de nettoyage des équipements pour la mise en place d'un projet de validation de nettoyage, il est indispensable de nommer le chef de projet ainsi que les différents intervenants vu que la réussite de la réalisation du projet repose sur la contribution de chaque service : la production, le laboratoire de contrôle, l'assurance qualité et la maintenance.

I-2. Prérequis de la validation du nettoyage

L'unité de production des formes pâteuses est constituée de deux ateliers :

- Un atelier pour le mélange et la répartition des formes suppositoires, ovules.
- Un atelier pour le mélange et la répartition des formes pommades, crèmes et gels.
- Un atelier de conditionnement secondaire
- Une laverie dédiée au nettoyage du matériel utilisé pour les formes pâteuses.

Comme il y a deux ateliers de production classés par formes galéniques, on a gardé ce classement pour la collecte des informations suivantes :

I.2.1. Equipements

Comme on a vu dans le chapitre précédent, les équipements utilisés dans la fabrication et la répartition des formes pâteuses associés au petit matériel constituent une ligne d'équipements de production (figures 5), ceci dit que tous les produits passent par ces équipements.

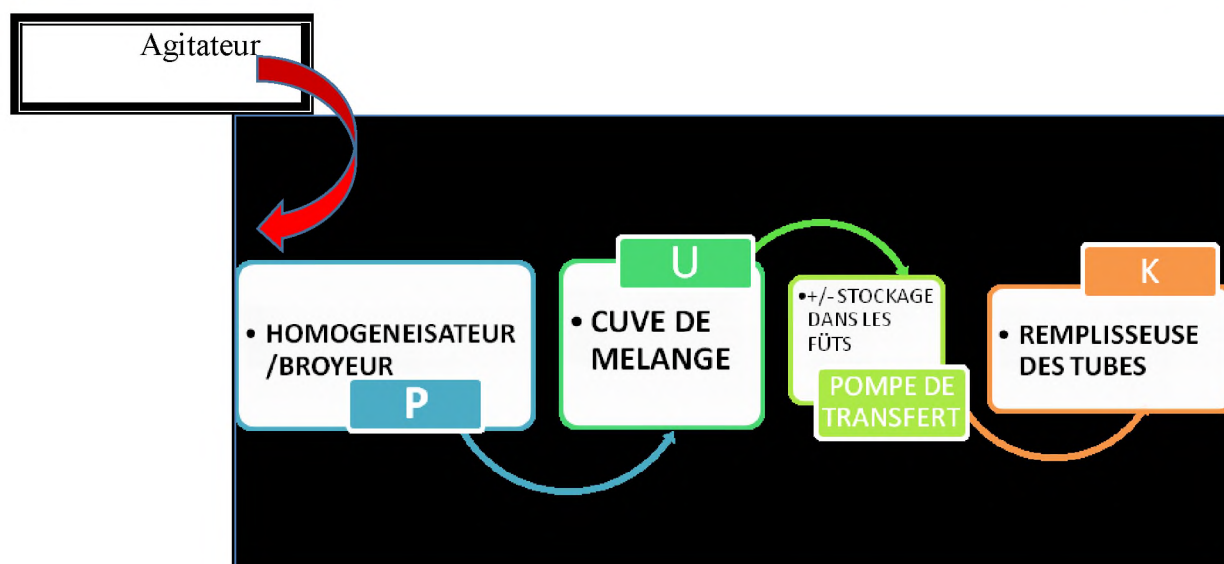


Figure 05 : La ligne de production des pommades

On rappelle que les parties de l'équipement en contact avec le produit sont celles qui feront l'objet de la validation du nettoyage. Les surfaces des équipements qui entrent directement en contact avec le mélange sont calculées.

Pour cela nous avons examiné chaque équipement à l'état propre, les différentes pièces et leurs formes, le type de surface. Puis à l'état d'utilisation en production afin de déterminer les surfaces de l'équipement entrant directement en contact avec le produit fabriqué.

L'examen des équipements permet de relever les zones difficilement nettoyables, ce sont les zones les moins accessibles aux eaux de nettoyage et désinfection, et ce sont les points qui seront visés dans la validation de cycles de nettoyage.

1.2.2. Procédures de nettoyage

Les équipements décrits sont différents par leur configuration, par leurs types de surfaces, par la criticité de quelques points et donc ils ont différentes méthodes de nettoyage.

Les procédures de nettoyages sont particulières pour chaque type d'équipements, et traite les paramètres suivants :

1.2.2.a. Le matériel de nettoyage

Des éponges, des tissus d'essuyage et des brosses sont utilisés dans le nettoyage et la désinfection des équipements.

La qualification de ce matériel suppose qu'il est adapté aux surfaces et au mode de nettoyage et qu'il ne transfère pas de contamination entre temps.

Ces facultés étaient vérifiées comme suit :

Une nouvelle éponge utilisée pour le frottement des pièces à l'aide du détergent fait l'objet d'un suivi d'état après plusieurs nettoyages, dès qu'elle commence à perdre sa consistance et son intégrité, elle est écartée.

Les tissus d'essuyage et les brosses sont décontaminés avec le détergent désinfectant puis essorés et séchés.

1.2.2.b. L'agent de nettoyage

C'est le détergent désinfectant et dans notre cas c'est le kophanios cip maxi pp qui est un détergent à usage pharmaceutique destiné à être utilisé pour les équipements de la production des formes pâteuses. Utilisé dans les opérations du nettoyage, sa qualité conditionne son efficacité à éliminer les traces des produits et les particules viables.

❖ Présentation de kophanios cip maxi pp

Indication

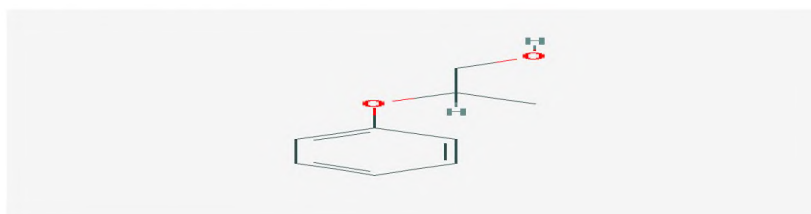
- Détergent haute performance pour circuits et mélangeurs en industrie cosmétique et pharmaceutique.
- Détergent haute performance pour nettoyage difficile en circuits à hautes
- Haut pouvoir moussant.

Composition

Mélange synergique à base de tensioactifs non ioniques et amphotère en milieu alcalin, leur principe actif est

le phenoxypropanol($C_9H_{12}O_2$).

La formule de phenoxypropanol est la suivante :



Caractère

Liquide transparent visqueux a un aspect très doux sur la peau.

Mode d'emploi

Solution concentrée pour usage professionnel utilisée à la dilution de 2 à 10% selon le degré de salissure. Il faut rincer après utilisation.

-Avantage de KOPHANIOS

- Réduction du temps d'immobilisation des cuves ;



Figure 06 : Kophanios cip maxi pp

- Economie d'énergie ;
- Economie d'eau ;
- Pas d'altération de l'outil de production.

❖ Présentation de désinfectant OXY-ANIOS 5 LP

Composition

Acide peracétique (5%), peroxyde d'hydrogène (14%) et acide acétique.

Données physicochimiques :

Liquide limpide d'odeur caractéristique de l'acide acétique

- Densité à 20°C : 1,08
- pH du produit pur : < 2

Précautions d'emploi

Dangereux, respectez les précautions d'emploi (Etablies selon la Directive 99/45/CE et ses adaptations). Utilisez les biocides avec précautions. Avant toute utilisation, lisez l'étiquette et les informations concernant le produit.

Stockage entre +5°C et + 25°C.



Figure07 : le désinfectant Oxyanios 5 lp

❖ Le détergent OMO

Caractère :

Une poudre blanche avec des grains bleus ; elle présente un aspect moussant après sa dissolution dans l'eau. OMO est destinée au nettoyage manuel et automatique.



Figure 08 : le détergent OMO.

II. Protocole de la validation du nettoyage

II.1. Configuration et utilisation des locaux et équipements

L'atelier pâteux est divisé en deux sections :

- Atelier de fabrication des pates (pommades), où se fait la préparation de la pommade.
- Atelier de conditionnement, où se fait l'emballage du produit fini.

a-Atelier de fabrication

L'atelier de fabrication a deux salles :

La première pour la préparation des pommades (KETOSKIN, FLUCIDAL, LAMIDAZ, MYCOCIDE).

Cette salle comprend les équipements suivants :

- Deux cuves de préparation : PREMIX (TK113, TK114) en inox pour la préparation des deux phases aqueuse et huileuse.
- Entonnoir en inox pour l'introduction du principe actif au cours de la préparation de la pommade FLUCIDAL.
- La cuve DELMIX en inox pour l'obtention de la pommade final.
- Une pompe de transfert.
- Homogénéisateur.
- Agitateur à hélice.
- Les tuyauteries pour l'acheminement de l'eau, les huiles et la pommade.

La deuxième pour la préparation des pommades (HFM, HEXADERM, CEVLODIL), elle comprend les équipements suivants :

- Cuve de préparation type FRYMA VME 250 (M1)
- Cuve de préparation type FRYMA VME 250 (M2)

Les deux cuves sont utilisées pour la préparation et le stockage de la pommade au même temps.

- mélangeur VMS 250
- pompe de transfert de marque OMA modèle B100
- homogénéisateur en inox inoxydable
- agitateur avec des raclettes
- disque de pré-mélange.

b) Atelier de conditionnement

L'atelier de conditionnement comprend une chaîne d'emballage automatique comportant les équipements suivants :

Une remplisseuse en inox (le seul équipement en contact direct avec le produit) comportant :

- Un bac de remplissage alimenté directement par la cuve de stockage situé dans l'atelier de fabrication.

- La pommade est acheminée par action d'une pompe à quatre doseurs vers quatre injecteurs.
- Une plaque « buvante » des tubes vides qui assure le remplissage de deux tubes à la fois.

-Un plateau d'alimentation automatique en tubes vides.

-Une encartonneuse-vignetteuse : la mise sous l'emballage des tubes et le collage des vignettes.

-La mise sous emballage final (carton) se fait automatiquement et parfois manuellement.

II-2-Qualification des équipements à nettoyer

a) Atelier de fabrication

Tous les équipements utilisés pour la préparation de la pommade sont en acier inoxydable. Les caractéristiques environnementales sont assez maîtrisées, l'atelier de fabrication est menu d'un système d'évacuation d'air contrôlé pour maîtriser la contamination particulière.

L'atelier de fabrication de pommade est des fois considérée comme une zone non classée et les exigences relatives à la température sont liées au confort des opérateurs.

b) Atelier de conditionnement :

Pour la remplisseuse : les parties en contact avec la pommade sont en inox.

Les équipements sont entretenus périodiquement et réparer dans le cas de panne par les services de maintenance. Une révision générale est prévue une fois par an pendant le congé annuel.

I.3. Qualification du personnel chargé du nettoyage

Le nettoyage se fait par des opérateurs eux même.

a-Atelier de fabrication

Les opérateurs sont chargés du nettoyage de l'ensemble des équipements après la fabrication ou avant ; selon les cas, suivant une procédure qui sera écrite ultérieurement, vu que le nettoyage ne nécessite pas de profonde connaissances ou une grande maîtrise technique.

b- Atelier de conditionnement

Chaque opérateur est formé pour la mise en marche, l'entretien et le nettoyage de l'équipement qui lui est affecté.

La remplisseuse est le seul équipement qui est en contact direct avec la pommade donc l'opérateur assure le nettoyage de la remplisseuse.

II.4. Qualification des agents de nettoyage

II.4.1. Qualification du matériel de nettoyage

a) Atelier de fabrication

Le nettoyage des équipements de cette atelier ne nécessite pas de matériel spécial ou de consommable sauf à :

-La vapeur d'eau est introduite par la tuyauterie du point d'alimentation aux différents équipements objets de nettoyage.

-L'eau déminéralisée est acheminée par les tuyauteries sous l'action des pompes utilisées dans l'atelier pommade.

Toute la tuyauterie est en inox 316L, conformément aux exigences relatives au transport de l'eau purifiée.

b) Atelier de conditionnement

Pour le nettoyage de la remplisseuse est utilisé une éponge ou un morceau du gaz hydrophile de qualité contrôlée conformément à la pharmacopée par le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP).

II-4-2-Qualification des agents de nettoyage

Pour le nettoyage des équipements de l'atelier pommade on utilise un détergent qui assure l'élimination efficace des souillures.

L'efficacité de nettoyage étant le résultat de la mise en œuvre combiné de quatre facteurs :

- ✓ Action chimique.
- ✓ Action mécanique.
- ✓ Action de la température.
- ✓ Action de temps.

Pour la vapeur d'eau :

- ✓ Action de la température en premier lieu.
- ✓ Action de temps en second lieu.
- ✓ Action chimique : dissolution après condensation en troisième lieu.

Pour l'eau purifiée :

- ✓ Action chimique : dissolution.
- ✓ Action mécanique : la force de jet d'eau.

❖ La vapeur d'eau

Qualité :

La vapeur d'eau utilisée est humide provient de la chaudière, l'effectivité de la vapeur d'eau est démontrée par la destruction des micro-organismes (par coagulation des protéines) à des températures relativement basses par rapport à la vapeur d'eau sèche (170°C pendant au moins une heure) pour la vapeur d'eau humide (3 min à 120°C, 9 min à 115°C, 30 min à 110°C....).

Ils y'a quelques années, on considérait que 15 min à 120°C donnerait une bonne sécurité.

La pharmacopée européenne exige une température de 121°C pendant 30 min pour stérilisation.

Pour notre cas, on ne considérera que l'effet thermique d'eau pour la dissolution des principes actifs.

II-5-Procédure de nettoyage

La stratégie de validation de nettoyage est fondée :

- Sur une classification des produits fabriqués en fonction de leurs propriétés physico-chimiques (notamment leurs solubilités) et du procédé de fabrication (équipements de fabrication) ;
- La mise au point de chaque procédé de nettoyage sera basée sur le principe de la pire éventualité (pire cas ou worst case) pour chaque groupe de produit, et ceci en déterminant le produit le plus critique quand à sa difficulté de nettoyage, son haut risque de contamination.

A cet effet, le détergent proposé dans la gamme des pommades est :

❖ Le KOPHANIOS CIP MAXI PP

- Détergent certifié à haute performance pour nettoyage difficile des équipements.
- Détergent écologique, hautes turbulences, pouvoir Moussant.
- Mélange synergique à base de tensioactifs non ioniques et amphotère en milieu alcalin.
- Les agents de surface sont d'origine végétale.

❖ L'OXYANIOS 5 LP

La désinfection totale se fait à froid par l'OXY-ANIOS 5 LP, ce produit est un agent oxydant et réactif. Danger de décomposition sous l'action de l'échauffement, de la chaleur.

❖ Le nettoyage

1. Plan du nettoyage

a. Objet

Le nettoyage des équipements à l'intérieur et à l'extérieur, ainsi que les surfaces (sol et murs) de l'atelier.

b. Niveau de propreté à atteindre

- Propreté visuelle : Absence de traces de produits à l'intérieur et à la surface des équipements.
- Propreté chimique :
 - Absence de traces de principe actif lors d'analyse par titrimétrie.
 - Absence de traces du détergeant utilisé analyse par HPLC
 - Absence de traces du désinfectant (acide peracétique) analysé par des bandelettes de contrôle.
- Propreté microbiologique : Absence de contaminants microbiologique dans le produit fini et dans les eaux de rinçage.

c. Méthode de nettoyage

Nettoyage manuel.

d. Matériel de nettoyage

- Des brosses en PE
- Des lavettes
- La gaze hydrophile

NB : il est préférable d'utiliser un karcher haut pression sous une température de 60 °c à 80 °c.

e. Agent de nettoyage

Le détergeant proposé a été sélectionné dans la gamme des produits ANIOS en fonction de la solubilité des matières premières qui sont entrées dans la fabrication de HFM est le KOPHANIOS CIP MAXI PP.

❖ Mode opératoire**a-Cuve de pesage des huiles et tuyauterie de transfert des huiles**

- Alimenter la cuve de pesage par la vapeur pour éliminer les résidus des huiles.
- Rincer la cuve avec de l'eau du robinet à l'aide des pompes pneumatiques sous jet de vapeur.
- Vider la cuve de pesage on faisant passer l'eau chaude à travers la tuyauterie de transfert des huiles vers la salle de préparation.
- Remplir la cuve de pesage par une solution détergente à 2%.
- Maintenir la solution détergente en contact avec la surface de la cuve pendant 15 à 30 minutes.
- Vider la cuve de pesage on faisant passer la solution de lavage à travers la tuyauterie de transfert des huiles vers la salle de préparation.
- Rincer 2 à 3 fois à l'eau du robinet.
- Rincer 3 fois à l'eau purifiée.
- Recueillir la dernière eau de rinçage pour contrôle au LCQ.
- Rincer l'ensemble des éléments avec la solution désinfectante OXYANIOS.
- Rincer ensuite avec de l'eau du robinet.
- Rincer 3 fois avec de l'eau purifiée.
- Recueillir la dernière eau de rinçage pour contrôle au LCQ.
- Laisser sécher à température ambiante.

b- Cuve de préparation VME 250 et cuve de stockage

- Alimenter la cuve de préparation avec de l'eau du robinet.
- Chauffer sous agitation à une température entre 70°C et 80°C pendant 15 minutes ;
- Evacuer cette eau de lavage ;
- Refaire la même opération avec une solution détergente à une température 30°C environ ;
- Frotter la surface de la cuve avec la gaze hydrophile enrouler autour d'une raclette en inox à manche longue jusqu'à atteindre la propreté visuelle ;
- Nettoyer le mélangeur, l'homogénéisateur, le disperseur en utilisant une brosse en PE et du gaz hydrophile avec la solution détergente ;
- Vider la cuve de préparation ;
- Rincer le tout à l'eau du robinet 2 à 3 fois ;
- Rincer 3 fois à l'eau purifiée ;
- Recueillir la dernière eau de rinçage pour contrôle au LCQ ;
- Rincer l'ensemble des éléments avec la solution désinfectante OXYANIOS ;
- Rincer ensuite avec l'eau du robinet ;
- Rincer 3 fois avec l'eau purifiée ;
- Recueillir la dernière eau de rinçage pour contrôle au LCQ ;
- Laisser sécher à température ambiante.

C - Pompe de transfert et chaîne de conditionnement

- Faire passer de l'eau chaude entre 70°C -80°C à l'aide de système de nettoyage CIP à travers la pompe vers la tuyauterie de transfert pendant 30 min ;
- Faire passer la solution détergente à travers la pompe vers la tuyauterie de transfert pendant 15 min ;
- Rincer à l'eau chaude à l'aide du système de nettoyage CIP à travers la tuyauterie de transfert pendant 30 min ;
- Rincer en dernier (3fois) avec de l'eau purifiée ;
- Recueillir la dernière eau de rinçage pour contrôle au LCQ ;
- Rincer l'ensemble des éléments avec de la solution désinfectante OXYANIOS ;
- Rincer ensuite avec de l'eau du robinet ;
- Rincer 3 fois avec de l'eau purifiée ;
- Recueillir la dernière eau de rinçage pour contrôle au LCQ ;

d. Nettoyage de la Remplisseuse

- Frotter soigneusement à l'aide d'une lavette trempée dans de la solution détergente les éléments suivants :
-La trémie et le couvercle ;

- L'agitateur ;
- La pompe de transfert ;
- Les pistons ;
- Les chemises à piston ;
- Les becs de remplissage ;
- Les tuyaux flexibles de la remplisseuse COMADIS ;
- Rincer ensuite l'ensemble avec de l'eau du robinet à chaud entre 70°C -80°C ;
- Rincer 3 fois avec de l'eau purifiée ;
- Recueillir la dernière eau de rinçage pour contrôle au LCQ ;
- Rincer l'ensemble des éléments avec de la solution désinfectante OXYANIOS ;
- Rincer ensuite avec de l'eau du robinet ;
- Rincer 03 fois avec l'eau purifiée ;
- Recueillir la dernière eau de rinçage pour contrôle au LCQ.

II.6. Démarche pour la validation de nettoyage

✓ Sélection des contaminants à rechercher

La validation du nettoyage qu'on va entreprendre concerne la contamination chimique qu'est représentée par les principes actifs.

Les excipients ne sont pas considérés car le niveau de risque est minime aussi et leur élimination est facile en présence de détergent.

Tous les produits qui sont fabriqués au sein de l'atelier de pommade sont considérés comme étant des contaminants potentiels (les produits suivants sont contaminés par les produits précédents).

Dans la deuxième salle, les produits qui sont fabriqués sont :

CELVODIL, HEXADERM, HFM.

On peut classer leurs principes actifs selon la solubilité et l'effet thérapeutique dans le tableau suivant :

Tableau 03 : la classification des principes actifs.

Médicament	Le principe Actif	Effet thérapeutique	Solubilité(dans l'eau)
HFM	Oxyde de Zinc	Antiseptique	Pratiquement
	HFM	externe	insoluble
CELVODIL	Cétrimide	Antiseptique	Facilement soluble
		externe	
HEXADERM	Hexamidine	bactéricide	Assez soluble
		Antiseptique	
		externe	

D’après le tableau le moins soluble est difficile à nettoyer c’est la pommade HFM.

❖ **La formulation de l’HFM**

La pommade HFM est produite par SAIDAL sous la formule suivante :

- Oxyde de Zinc..... 27g.
- Huile de foie de morue20g.
- Excipients :
 - Vaseline blanche
 - Lanoline anhydre
 - Méthyle salicylate
 - Essence de géranium
 - Eau déminéralisée.

III. Contrôle de l’eau de rinçage de l’atelier de fabrication

-Les échantillons de l’eau de rinçage sont envoyés au laboratoire de contrôle de qualité pour les tests physicochimiques et microbiologiques.

III-1-Critères d’acceptations d’eau de rinçage

Pour appliquer la technique de rinçage on prélève d’abord dans des flacons pour les eaux de rinçage à la fin de l’évacuation pour chaque équipement. Puis on les analyse d’après les méthodes d’analyse qui sont décrites dans le protocole suivi dans le laboratoire pour l’eau de rinçage à l’eau purifiée :

L’aspect : liquide limpide, incolore et insipide.

Conductivité : Critère d’acceptabilité est ne dépasse pas 4,3 $\mu\text{S}.\text{Cm}^{-1}$.

PH : Critère d’acceptation entre 5 et 7.

Les substances oxydables : On chauffe à l’ébullition pendant 5min un mélange de 100 ml d’eau purifiée de 10 ml d’acide sulfurique dilué de 0.01 M et de 0,1 ml de permanganate de potassium 0,02 M.

La solution reste légèrement rose.

Dosage : On cherche pour le PA dans l’eau de rinçage, le titrage par titrimetrie, il faut que le volume d’E.D.T.A consommé soit égal à 0 ml.

Les résultats sont présentés au-dessus :

a) Les tests physicochimiques

Tableau 04 : Les tests appliqués sur la pommade HFM et les produits de nettoyage avec les normes.

Tests	Normes
Caractères	Liquide, limpide, incolore, inodore
Conductivité	$\leq 4.3\mu\text{Scm}^{-1}$
Dosage de détergent khophanois par HPLC	$\leq 10\text{ppm}$ (absence)
Dosage désinfectant oxyanois par les bandelettes par coloration	$\leq 5\text{mg/ml}$ (négative)
Dosage de HFM par titrimétrie	V=0ml
Substances oxydables	La solution reste légèrement colorée en rose

Tableau05 : Les résultats des analyses physicochimiques.

les points de prélèvement	Aspect	Les traces de HFM	Les traces de détergent kophanois	les traces de désinfectants oxyanios	Conductivité
Cuve de préparation VMT250	conforme	0 ml	Absence (0ppm)	Négative	2.1
Cuve de stockage	conforme	0ml	Absence (0ppm)	Négative	1.9
Accessoires +Remplisseuse	conforme	0ml	Absence (0ppm)	Négative	1.7
Tuyauterie de conditionnement	conforme	0ml	Absence (0ppm)	Négative	1.8
Remplisseuse(Comadis)	Conforme	0ml	Absence (0ppm)	Négative	1.8
Cuve de pesage +tuyauterie	Conforme	0ml	Absence (0ppm)	Négative	2.3

-Interprétation des résultats

On remarque que les agents de nettoyage sont efficaces et donnent des résultats fiables, on remarque l’absence de toutes traces du pommade, même de produit détergent Kophanios et de produit désinfectant Oxyanios.et la conductivité est dans les limites acceptables.

b) les tests microbiologiques : voir Annexe 3.

Tableau 06 : Les tests microbiologiques appliqués et les normes.

Tests	Normes
Dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT)	≤100 UFC /ml
Dénombrement des moisissures /Levures totales (DMLT)	≤10 UFC /ml
Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence
Recherche de <i>staphylococcus aureus</i>	Absence

Tableau 07 : les résultats des analyses microbiologiques

les points de prélèvement	DGAT	DMLT	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Cuve de préparation VMT250	3.0 UFC/ml	00UFC/ml	absence	Absence
Cuve de stockage	3.6 UFC/ml	00UFC/ml	absence	Absence
Accessoires +comadis (remplisseuse)	1UFC/ml	00UFC/ml	absence	Absence
Tuyauterie de conditionnement	4.5 UFC/ml	00UFC/ml	absence	Absence
Remplisseuse (comadis)	3.2 UFC/ml	00UFC/ml	absence	Absence
Cuve de pesage	07 UFC/ml	00UFC/ml	absence	Absence

Interprétation des résultats

Pour les résultats des analyses microbiologiques on remarque l’absence de tous contaminants microbiologiques dans tous les équipements de fabrication et de conditionnement de la pommade HFM.

Ces résultats fiables sont grâce au détergent KOPHANIOS CIP MAXI PP et leur désinfectant OXYANIOS 5 LP qui sont efficaces pour le nettoyage et l’élimination de toutes traces soit du produit soit du détergent même dans l’élimination de tout contaminant microbiologique.

VI. Les études effectuées sur le KOPHANIOS et l’ancien agent de nettoyage OMO

Pour vérifier l’efficacité de détergent à usage pharmaceutique KOPHANIOS et leur désinfectant OXYANIOS on a procédé des essais au niveau de laboratoire, on a fait une comparaison avec l’ancien agent de nettoyage OMO

VI.1. Le prélavage (l’influence de température sur l’effet de nettoyage)

On prépare quatre béchers en inox inoxydable, on les a pesé, puis on prend 33g du pommade, on étale cette quantité sur la surface intérieure de ces béchers, on fait la pesée des béchers, ensuite on fait un raclage à l’aide d’une raclette pour éliminer le maximum du produit.

-On verse l’eau à différentes températures (20°C, 40°C, 80°C, 100°C) dans les 04 béchers.



Figure 09 : les quatre béchers en inox



Figure10 : L'étalement de la pommade



Figure11 : Les béchers étalés



Figure12 : Le raclage



Figure13 : Le bécher raclé

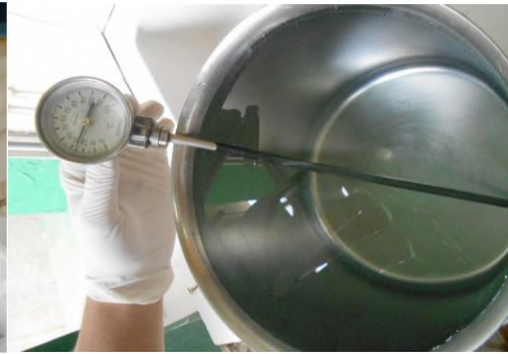


Figure14 : la mesure de la température de l'eau potable

-On fait un lavage (action mécanique) avec une brosse et un tissu de l'essuyage,



Figure15 : le lavage avec la brosse

-On remplit un bécher avec l'eau de rinçage, puis on répète le rinçage jusqu' à l'élimination de toutes traces du pommade, on va voir que l'eau est pure et la tasse est propre (à l'œil nu).



Figure 16 : le 1^{er} rinçage

-On répète le rinçage ; pour la tasse de 20 C° on a fait 6 rinçages, de 40 C° on a fait 6 rinçages, la même chose pour la tasse de 80 C° et 100 C°.



Figure 17 : les échantillons de l'eau de rinçage pour le bécher de 20C°



Figure 18 : le bécher après le dernier rinçage

-On vérifie la concentration de la pommade (HFM) dans l'eau de rinçage avec l'UV.

Tableau 08 : les traces de la pommade HFM (concentration) dans la solution de rinçage avec les différentes températures 20°C, 40°C, 80°C, 100°C.

	20°C	40°C	80°C	100°C
Concentration 1RIN	1,2%	0,67%	0,74%	0,54%
Concentration 2RIN	0,82%	0,58%	0,57%	0,42%
Concentration 3RIN	0,70%	0,41%	0,52%	0,37%
Concentration 4RIN	0,54%	0,41%	0,48%	0,24%
Concentration 5RIN	0,46%	0,41%	0,30%	0,21%
Concentration 6RIN	0,41%	0,37%	0,31%	0,17%

Interprétation des résultats:

A 20 C°, la pommade est insoluble dans l'eau, l'absorbance est faible même si on répète le rinçage plusieurs fois, par contre pour les températures plus élevées comme 80 et 100 C°, on remarque que la pommade est soluble dans l'eau et la disparition des traces de la pommade avec un nombre de rinçage moins, et plus la température augmente plus la concentration de la pommade dans l'eau de rinçage diminue .

VI.2. l'aspect visuel (confirmation de l'efficacité de KOPHANIOS visuellement)

-On prépare une solution de 1% de KOPHANIOS (25 ml de détergent dans 2,5L d'eau), et une solution d'OMO de 1% aussi (2g de détergent dans 2L d'eau).

-on prépare trois béchers en inox étalés par HFM.

Tableau 09 : Les masses des béchers.

	La masse du bécher	La masse de la pommade
Bécher N° 1	383,5g	33g
Bécher N° 2	383g	33g
Bécher N°3	383 ,2	33g



Figure 19 : Les trois béchers étalés et raclés

-On fait un raclage, puis on remplit les deux béchers avec la solution du KOPHANIOS.



Figure 20 : Les béchers remplis avec la solution de kophanios.

-Pour le premier on applique une action mécanique directement (immédiatement), on remarque la disparition des traces dès le premier rinçage.



Figure 21 : Le lavage de bécher à l'aide d'une lavette

-Pour le deuxième bécher on le laisse pendant 15 min (temps de contact).



Figure 22 : Le 2^{ème} bécher rempli avec la solution de kophanios



Figure23 : Le bécher avant l'application de force mécanique

-on remarque que presque les traces de la pommade sont disparues sans application d'une force mécanique, mais avec une simple force mécanique on remarque la disparition complète de ces traces.

Interprétation des résultats :

Le détergent KOPHANIOS CIP MAXI PP a pour propriété de couvrir toute la surface de l'équipement étalé par la pommade et d'éliminer définitivement les traces de la pommade, il réagit pour éviter le collage de la pommade prochainement.

-Entre temps on remplit le 3^{ème} bécher étalé avec HFM par une solution de 1% d'OMO, on le laisse avec un temps de contact de 15min.



Figure 24 : Solution d'OMO à 1%.



Figure 25 : Le bécher rempli avec la solution d'OMO.

- On applique une force mécanique à l'aide d'un tissu d'essuyage (lavette).



Figure26 : le lavage de bécher à l'aide d'une lavette

- On remarque que les traces de la pommade ne sont pas disparues dès le premier rinçage comme dans le cas de KOPHANIOS.

VI.3. L'influence de la concentration de KOPHANIOS CIP MAXI PP sur l'effet de nettoyage

- On prépare des béchers en inox et les étale avec l'HFM, puis on fait un raclage.
- On prépare des solutions de kophanios à différentes concentrations : 0,5%, 1%, 3%.
- On verse la solution de 0,5% dans trois béchers, même chose pour les deux autres solutions.
- On fait un lavage après 5min pour le premier bécher, le deuxième après 15min et le dernier après 25min.
- On fait la même chose pour les béchers remplis avec les solutions de 1% et de 3%.
- On fait un rinçage pour tous les béchers jusqu'à la disparition de toutes traces de la pommade des béchers.
- On remplit les eaux de rinçage dans des béchers pour l'analyse par l'UV.
- Les résultats sont présentés au-dessous :

Tableau 10 : les résultats de l'analyse par l'UV/V de l'eau de rinçage de la solution de Kophanios de 0,5% à 30°C.

Nombre de rinçage	Conductivité de l'eau de rinçage ($\mu\text{S.Cm}^{-1}$)	Concentration de l'HFM (mg/l)
5min 1RIN	2,597	0,1240
5min 2RIN	0,248	0,0110
5min 3RIN	0,080	0,0036
15min 1RIN	2,112	0,1160
15min 2RIN	0,253	0,0138
15min 3RIN	0,1854	0,01018
15min 4RIN	0,0550	0,00247
25min 1RIN	2,235	0,1285
25min 2RIN	0,0352	0,0020
25min 3RIN	0,067	0,00038
25min 4RIN	0,010	0,000574

Tableau 11 : les résultats de l'eau de rinçage de la solution de Kophanios de 1% à 30°C.

Nombre de rinçage	Conductivité de l'eau de rinçage ($\mu\text{S.Cm}^{-1}$)	Concentration de l'HFM (mg/l)
5min 1RIN	2,597	0,124
5min 2RIN	0,8501	0,04
5min 3RIN	0,05	0,0023
15min 1RIN	2,7002	0,116
15min 2RIN	1,3088	0,056
15min 3RIN	0,4556	0,0195
15min 4RIN	0,0417	0,00223
25min 1RIN	4,167	0,1285
25min 2RIN	1,442	0,044
25min 3RIN	0,017	0,00057
25min 4RIN	0,005	0,00017

Tableau 12 : les résultats de l'analyse par UV de l'eau de rinçage de solution de kophanios 03% à 30°C.

Nombre de rinçage	Concentration de l'HFM (mg/l)	Conductivité de l'eau de rinçage ($\mu\text{S.Cm}^{-1}$)
5min 1RIN	0,1200	1,9541
5min 2RIN	0,0104	0,1697
5min 3RIN	0,0019	0,0319
5min 4RIN	0,1300	1,5391
15min 1RIN	0,0149	0,1775
15min 2RIN	0,0728	0,0995
15min 3RIN	0,00128	1,987
25min 1RIN	0,0140	0,2175
25min 2RIN	0,00055	0,0855
25min 3RIN	0,000024	0,00375

Interprétation des résultats

-On remarque que plus la concentration de kophanios augmente plus l'élimination des traces de l'HFM augmente, et le temps de contact joue un rôle très importants aussi, plus le temps de contact est augmenté plus la concentration en HFM est diminuée.

VI.4. Comparaison entre les agents de nettoyage (OMO et KOPHANIOS)

VI.4.1. L 'influence du temps de contact et la concentration :

A partir des résultats obtenus dans l'essai de l'aspect visuel on a remarqué que le temps de contact influe sur l'efficacité du détergent, le temps de contact parfait pour que la pommade soit soluble c'est 15min .

Pour enrichir cette étude et connaître l'influence du temps de contact pour le procédé de nettoyage on propose l'essai suivant :

-On prépare 03 béchers en inox étalés par l'HFM, puis on fait un raclage pour éliminer le maximum du produit de la surface de bécher.

-On prépare une solution de 1% d'OMO (20 g dans 2L), on l'agite avec un agitateur, même après l'agitation pendant 15min les grains d'OMO ne se dispersent pas dans l'eau.

-On remplit les béchers avec cette solution (OMO- 1%), et on laisse le détergent en contact avec les traces de la pommade progressivement (5min, 15min, 25 min).

-On applique une action mécanique et on remplit la solution du rinçage dans des béchers et on note 1^{er} rinçage, 2^{ème} rinçage,.....etc. jusqu'à la disparition de toute trace de la pommade.

-On prend un échantillon de solution d'OMO et on fait un scanning par l'UV/V.

Les résultats sont les suivants :

Les résultats de l'analyse de l'eau de rinçage pour OMO par l'UV sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 13 : les résultats de l'analyse de l'eau de rinçage par l'UV pour le détergent OMO.

Le Nombres de rinçage	Absorbance à $\lambda=210$	Absorbance à $\lambda=246$
5min 1RIN OMO	10.0000	3.9541
5min 2RIN OMO	0.4924	0.1697
5min 3RIN OMO	0.1157	0.0319
5min 4RIN OMO	-0.0107	-0.0041
5min 5RIN OMO	-0.0080	-0.0018
5min 6RIN OMO	-0.0149	-0.0049
5min 7RIC OMO	-0.0155	-0.1671
15min 1RIN OMO	10.0000	3.5391
15 min 2RIN OMO	1.5462	3.5227
15min 3RIN OMO	0.2560	0.0775
15min 4RIN OMO	0.0041	0.0141
15min 5RIN OMO	-0.0015	0.0015
15min 6RIN OMO	-0.0043	0.0043
15min 7RIN OMO	-0.0038	-0.0038
25min 1RIN OMO	10.0000	3.6753
25min 2RIN OMO	2.0633	0.7695
25min 3RIN OMO	0.1706	0.0903
25min 4RIN OMO	0.0045	0.0048
25min 5RIN OMO	0.0041	0.0045
25min 6RIN OMO	-0.0166	-0.0067
25min 7RIN OMO	-0.195	-0.0070

-On répète le même mode opératoire pour la solution de KOPHANIOS, les résultats de l'analyse par l'UV/V sont présentés ci-dessous :

Tableau 14 : les résultats de l'analyse de l'eau de rinçage pour la solution de kophanios par l'UV.

Le Nombre de rinçage	Absorbance à $\lambda=210$	Absorbance à $\lambda=246$
5min 1RIN KOPH	3, 5230	3,5344
5min 2RIN KOPH	0,3768	0,0654
5min 3RIN KOPH	-0,0054	-0,0054
15min 1RIN KOPH	3,3446	3,7653
15min 2RIN KOPH	0,1172	0,1165
15min 3RIN KOPH	-0,0002	0,0002
25min 1RIN KOPH	3,0042	3,2875
25min 2RIN KOPH	0,2762	0,0741
25min 3RIN KOPH	-0,0001	-0,0001

Interprétation des résultats

Dans le cas de kophanios cip maxi pp même quand on a appliqué la force mécanique immédiatement on a remarqué que les traces ont disparu dès le premier rinçage, mais avec OMO même après 15 min les traces ne sont pas éliminées.

Donc le détergent à usage pharmaceutique KOPHANIOSCP MAXI PP est plus efficace qu'OMO et donne des résultats fiables.

-dans les résultats de l'UV on voit que le détergent OMO qu'il a absorbé à $\lambda=210$, donc on prend l'absorbance de la pommade HFM $\lambda=246$ nm, et plus le temps de contact augmente plus le détergent OMO se colle.

- l'eau potable n'absorbe pas entre 200-250nm.(voir annexe -la courbe de l'eau potable).

-pour le temps de contact :

a-pour KOPHANIOS CIP MAXI PP :

- Le temps de contact de 5min est un peu : il est difficile ou bien impossible pour la réaction du détergent avec la pommade HFM.
- 25min est trop.

- Donc le meilleur temps de contact pour que le détergent se réagisse avec les PA de l'HFM c'est 15min.

b- Pour OMO : plus le temps de contact augmente plus que le détergent se colle bien, on remarque que quelque soit à 5min, 15min ou bien 25min l'élimination des traces est difficile.

-Pour la concentration : on a préparé les deux solutions (de kophanios et d'OMO) avec la même concentration, et on remarque que l'efficacité de kophanios est fiable même avec une faible concentration par contre pour OMO les résultats ne sont pas fiables.

-pour l'absorbance : on remarque qu'avec le détergent KOPHANIOS CIP MAXI PP l'absorbance se diminue avec un nombre de rinçage moindre qu'avec le détergent OMO.

VI.4.2. Les méthodes d'analyse

- **Pour KOPHANIOS** : la méthode d'analyse est par HPLC.

-On prépare une solution de kophanios avec une concentration de 0,5%.

-On prépare 5 solutions diluées de cette solution, on prend 5 fioles jaugées de 100 ml et on prend des volumes progressivement 2ml, 4ml, 6ml, 8ml, 10ml de la solution de 0,5% de kophanios et on les verse dans des fioles jaugées de 100ml et on complète par l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

-On injecte les solutions une par une.

Les résultats : voir les annexes.

- **Pour OMO** : ce détergent n'a pas une méthode d'analyse, on a optimisé une méthode d'analyse, c'est le scanning par l'UV. -puisque le détergent OMO n'a pas une méthode d'analyse on a optimisé une méthode avec l'UV, en premier temps on fait un scanning pour l'eau potable et la solution d'OMO.

Les résultats sont les suivants :

Tableau 15 : les lectures de scanning d'OMO par l'UV.

Les lectures de scanning	Longueur d'onde=246	Longueur d'onde=210
Lecture N° 01(Absorbance)	3.1411	10
Lecture N° 02(Absorbance)	3.1617	10
Lecture N° 03(Absorbance)	3.1617	10

V. Essai à l'échelle pilote

On fait étaler la pommade à l'échelle pilote puis on allume ce dernier pour le raclage, on verse l'eau potable, on fait un lavage, puis on fait le rinçage avec l'eau potable de 3 à 4 rinçages, puis on verse une solution de kophanios de 2%, on fait un lavage et un rinçage avec l'eau potable de 3 à 4 fois.

-On a fait 3 rinçages avec l'eau purifiée, on prend les échantillons de l'eau de 3 rinçages pour les analyses avec l'UV.

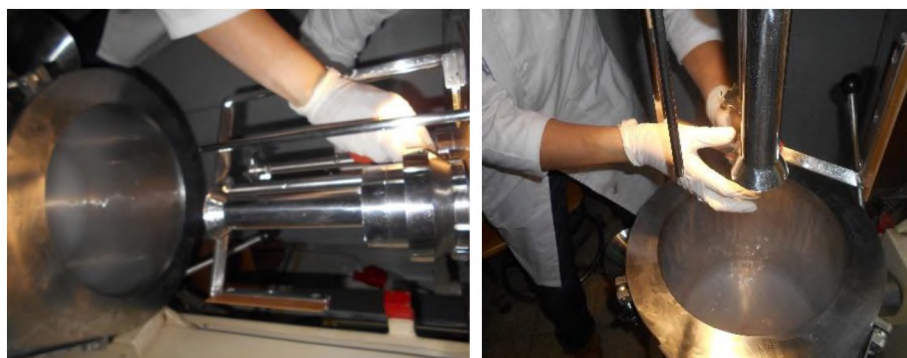


Figure27 : le remplissage de l'échelle pilote avec de l'eau



Figure28 : le lavage de l'échelle pilote

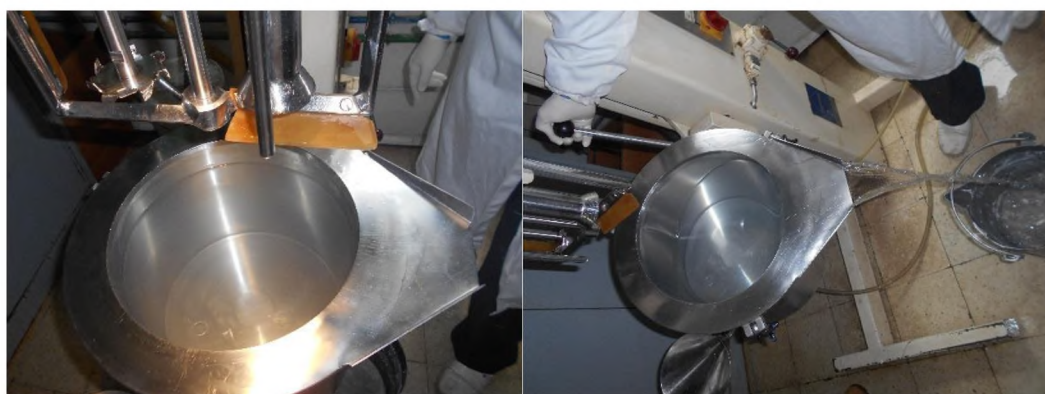


Figure 29 : le rinçage du l'échelle pilote

Tableau 16 : les résultats de l'analyse par UV pour l'eau de rinçage de l'échelle pilote

Nombre de rinçage	1	2	3
Absorbance	0,754	0,109	-0,034

-l'interprétation des résultats :

On remarque que l'absorbance diminue avec le nombre de rinçage et sera moins de zéro pour le dernier rinçage qui signifie que l'eau de rinçage est devenue pure, qui veut dire l'absence de toute trace de la pommade et de détergent.

Conclusion

Pour l'ensemble des résultats, on peut conclure que le procédé de nettoyage au niveau de l'atelier de production de la pommade HFM 20%-27% est validé avec des marges de sécurité satisfaisantes, quelque soit le produit qui suit.

Les études appliquées sur le détergent KOPHANIOS CIP MAXI PP nous a confirmé l'efficacité de ce détergent dans l'élimination de toutes les traces de la pommade dans les équipements et il ne laisse pas des traces sur ces équipements et qu'il évite le collage de la pommade prochainement puisque il a la propriété de couvrir les huiles et l'éliminer définitivement.

Pour les résultats de la comparaison entre KOPHANIOS CIP MAXI PP et l'ancien détergent utilisé au sein du BIOTIC-SAIDAL qui est l'OMO on a conclu que KOPHANIOS donne des résultats fiables et plus efficace que l'OMO.

Les paramètres suivis pour la comparaison entre les deux détergents sont les suivants :

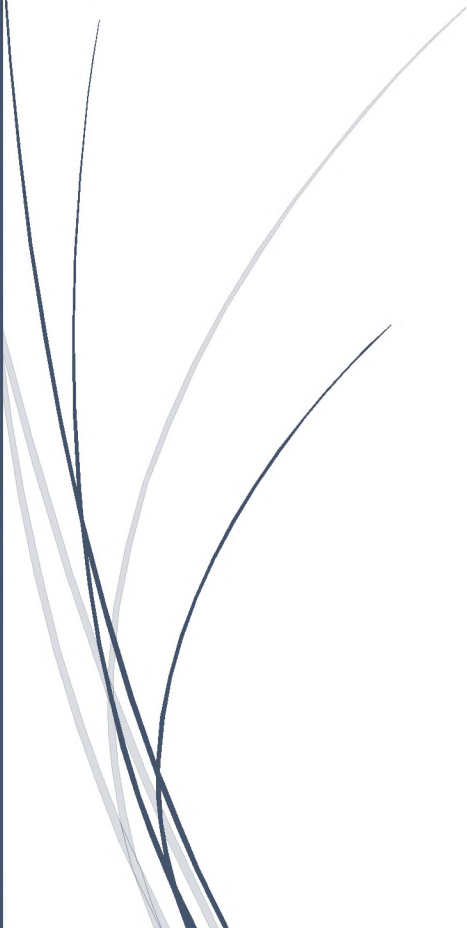
- ✓ Le temps de contact :
 - Pour OMO : plus le temps de contact augmente plus le détergent se colle, donc il laisse des traces dans les équipements de production de la pommade.
 - Pour KOPHANIOS : le détergent kophanios donne des résultats fiables même si on applique une force mécanique directement.
- ✓ La concentration :
 - Pour OMO : avec une solution de concentration de 2%, les résultats sont fiables mais nécessite un nombre de rinçage élevés, et il laisse des traces dans les équipements.
 - Pour KOPHANIOS : avec une solution de même concentration les résultats sont fiables et le détergent ne laisse pas des traces dès le premier rinçage.
- ✓ La température :
 - Pour OMO : nécessite des températures élevées.
 - Pour KOPHANIOS : avec une température ambiante ce détergent donne des bons résultats, avec une température de 30°C il donne des résultats fiables et réagit rapidement.

Enfin, il a été mis au point un protocole de validation du nettoyage adapté à toutes les catégories de substances actives, ainsi que les excipients et les agents de nettoyage.

A thick dark blue vertical bar runs down the left side of the page. A blue arrow points to the right from this bar, containing the text 'Mémoire de fin d'études'.

Mémoire de fin d'études

CONCLUSION GENERALE

Several thin, curved, light blue lines sweep upwards from the bottom left corner of the page.

Université de Bouira
L'année universitaire : 2015-2016

La validation de nettoyage exige une préparation rigoureuse ainsi qu'une planification précise dans le processus de nettoyage d'équipements industriels pharmaceutiques. Nous avons l'opportunité d'apprendre à adapter la démarche de la validation de nettoyage à nos propres procédures de nettoyage des équipements de production des formes pâteuses.

Le programme de validation du nettoyage doit comporter des procédés de nettoyages détaillés, un bon programme de formation, un protocole de validation adoptant le scénario de « la pire éventualité », des méthodes d'analyses chimiques et microbiologiques validées, un programme de contrôle des changements, un rapport final et les vérifications nécessaires pour assurer la conformité.

Une validation de nettoyage réalise indirectement un autre objectif, le diagnostic du terrain de la production pharmaceutique, le recensement des anomalies du système, l'analyse des risques ayant un impact sur la qualité du médicament notamment les autres moyens de prévention de la contamination croisée. La VN doit être exploitée dans ce sens-là, réaliser son objectif principal qui est le développement des procédures de nettoyage efficaces et performantes, mais aussi maîtriser l'environnement de la VN qui suppose la maîtrise de tous les facteurs impliqués dans le risque de la contamination croisée.

Tout approfondissement des connaissances sur la validation de nettoyage peut permettre d'améliorer sensiblement l'efficacité et le coût des opérations de nettoyage pharmaceutique ainsi à la fin de ce travail notre réflexion tourne autour les synthèses suivantes :

- Le programme de validation doit être un élément d'équilibre entre les exigences BPF (prévention de la contamination croisée, assurance de la qualité, sécurité du patient, etc.) et les considérations de santé (exposition aux détergents / produits), de sécurité (risques divers) et d'environnement (consommation d'eau potable / purifiée). Il doit reconsidérer les opérations de nettoyage comme étant des opérations pharmaceutiques critiques et dont la maîtrise reflète une bonne culture pharmaceutique. Il doit bénéficier du soutien en 2 voies (top => down et down => top) pour standardiser les perceptions et lui donner le sens de rigueur opérationnelle et documentaire. Il doit être dynamique (revue périodique, analyse des tendances, etc.) pour être une source de Learning (retour d'expériences) et d'opportunité afin de se positionner sur le chemin de l'amélioration continue.

Ce type d'analyse de risque nous a énoncé d'autres nécessités à long terme, vu le domaine d'activité de l'entreprise ; production de médicaments ; la société doit coopérer en vue produire des médicaments de qualité tout en s'engageant dans la mise en place d'un système intégré environnement, santé et sécurité.

Enfin, le nettoyage (occupant environ 1/5ème du temps de la production des formes pâteuses) reste parmi les opérations les plus importantes dans les chaînes de production, puisque insuffisant ou mal conduit, il peut provoquer de graves accidents (contamination d'un lot de produit ou rappel de lots).

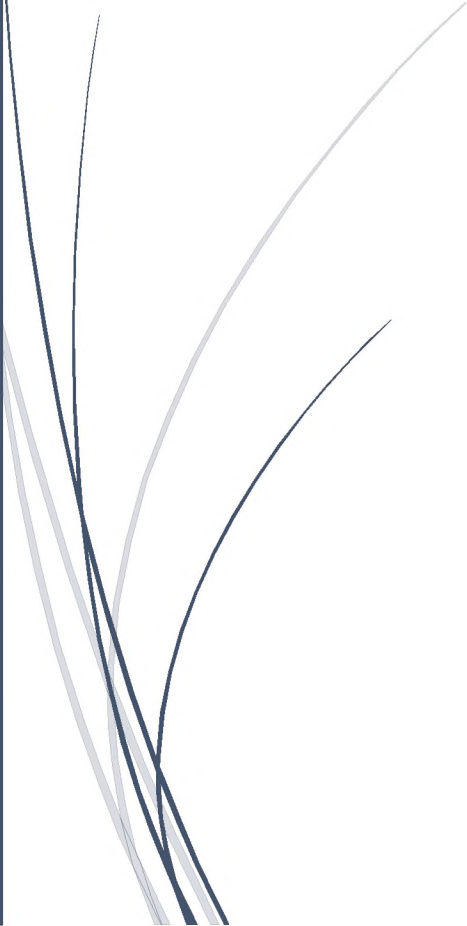
Désormais, la validation de nettoyage n'est pas seulement obligatoire parce qu'elle est une exigence réglementaire, mais aussi rentable étant donné qu'elle assure la qualité du médicament fabriqué qui est hors de prix et qu'elle évite les coûts de la non qualité.

A dark blue vertical bar runs along the left edge of the page. A blue arrow points to the right from this bar, containing the text 'Mémoire de fin d'études'.

Mémoire de fin d'études

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Several thin, curved lines in shades of blue and grey originate from the bottom left corner and sweep upwards and to the right, creating a decorative, organic feel.

Université de Bouira
L'année universitaire : 2015-2016

Références bibliographiques

- [1] Center for Drug evaluation and research guide to inspection of computerized used in the manufacture of Drug producing-the Bluebook.février.1983.***
- [2] Anonyme- version finale de l'annexe 15 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication.***
- [3] Anonyme- Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments. Directive Sur la Validation Des Procédés De Nettoyage- Santé Canada.2002.***
- [4] Anonyme- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Ligne directrice 15 : qualification et validation .bonnes pratiques de fabrication. Bulletin Officiel .N° 2009/9 bis.***
- [5] [http://www. Copyright201 EDUKRA.Com](http://www.Copyright201EDUKRA.Com),2014-2015.***
- [6] Anonyme- AFSSAPS. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bulletin officiel : bonnes pratiques de fabrication-édition.1998.page 5.***
- [7] Anonyme- Federal register departement of health and human services FDA.21 CFR,part 2010 and 2011-current good manufacturing practice-May 1996.page 5.***
- [8] Le Hir A. -Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments- 9^{ème} édition .page 15.***
- [9] Roman S. -pourquoi et comment valider un système STP.pharmapratiques 7- 1997.page 332-338.***
- [10] Le Hir A. -Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments- édition MASSON et CIE. 8^{ème} édition.2001.Page 402.***

[11] Anonyme- BPF.bonne pratique de fabrication -Direction générale de la santé. Agence de médicament. 5^{ème} édition. 1998.

[12] Anonyme- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé- Bonnes pratiques de fabrication, réalisation de la politique documentaire 14, avenue : 73350-Paris 07.SP.Tél :01.40.56.45.44.

[13] Anonyme- BPF des produits pharmaceutiques : lignes directrices concernant la validation des procédés de fabrication, organisation mondiale de la santé (OMS), série de rapports techniques N° 863.1996.page 86.

[14] Anonyme- Le manager, la qualité et les normes ISO 1996. Edition Darrien Ph . , Deutch J. - déroulement d'une validation approche concrète Ed.STP-Pharmaceutique-paris.1997.page 344.

[15] Anonyme- AFSSAPS.qualification et validation. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel N° 10 bis.2010.

[16] Bismuth G., Neumann S - cleaning validation. A pratical approach CRC.press-LLC.2000.

[17] Anonyme- Bureau pour la connaissance des marches industrielles (BCMI)-Guide de l'ultra propreté -6^{ème} édition. 2008/2009.

[18] Leclerqperlat m. ,Tissier j. , Leveau j. , Mescle j. , Bou M. , Benezech T. , Bosser C. , Bitner M. , catonne C. ,Tournier R. -Nettoyage. desinfection et hygiène dans les bio-industries .1999.

[19] Anonyme- ICH.Good Manufacturing practice Guide for active pharmaceutical ingredients- 4^{ème} édition version. 2000.

[20] Food and Drug Administration (FDA)- Guide to inspections of validation of cleaning processes.1993.

[21] Anonyme- Active pharmaceutical ingredients of manufacturing plants.Sep.1999.

[22] Anonyme- World health organisation, quality assurance of pharmaceuticals, Good manufacturing practices and inspection-Volume 2.2nd edition.2007.

[23] Destin A. -Le blanc.Validated cleaning technologies for pharmaceutical manufacturing-2000.

[24] Halla W. -validation et vérification des procédés de nettoyage-validation des procédés pharmaceutiques-2003.

[25] fourman L. and Michael mullen V. - determinning cleaning, validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing opérations.pharmaceuticals technology.April 1993.

[26] Swarbick J. , Boylan C- Encyclopedia of pharmaceutical technology-2nd Edition. Volume 3.2003.

[27] Vidal.2012.

[28] Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition. 2014

[29] Anonyme- Edition Darrien ph . , Deutch j - déroulement d'une validation approche concrète Ed.STP-Pharmaceutique-paris. 2012.

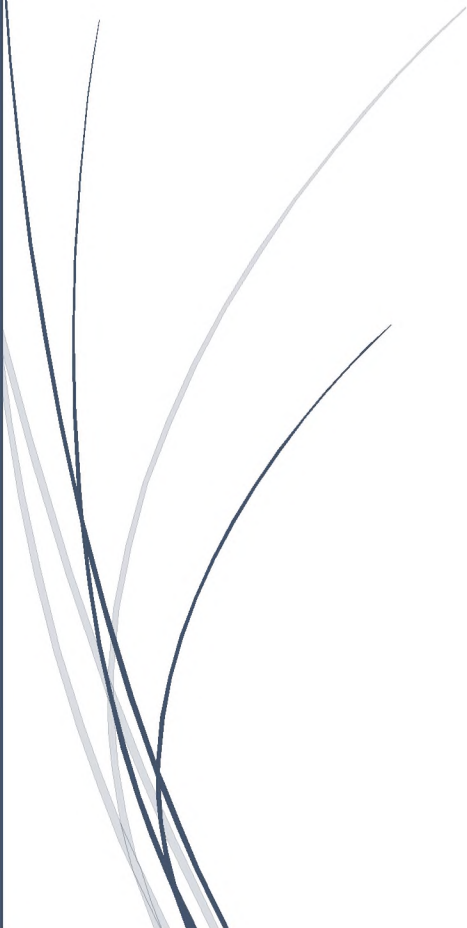
[30] Michel S. -Pharmacopée Européenne.Edition MASSON-Volume 02-Paris.1981.

[31] Dictionnaire de SAIDAL.2005.



Mémoire de fin d'études

ANNEXES



Université de Bouira
L'année universitaire : 2015-2016

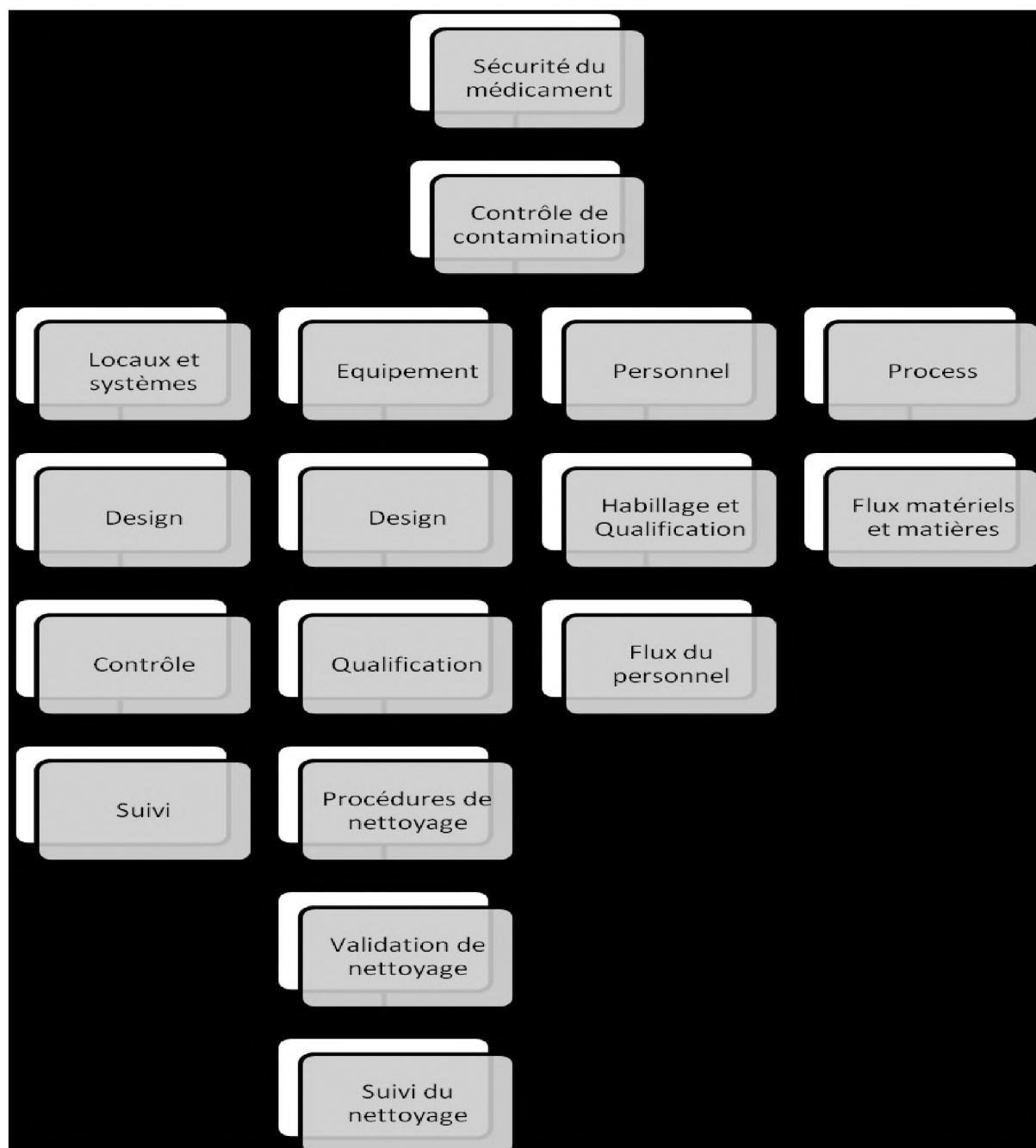
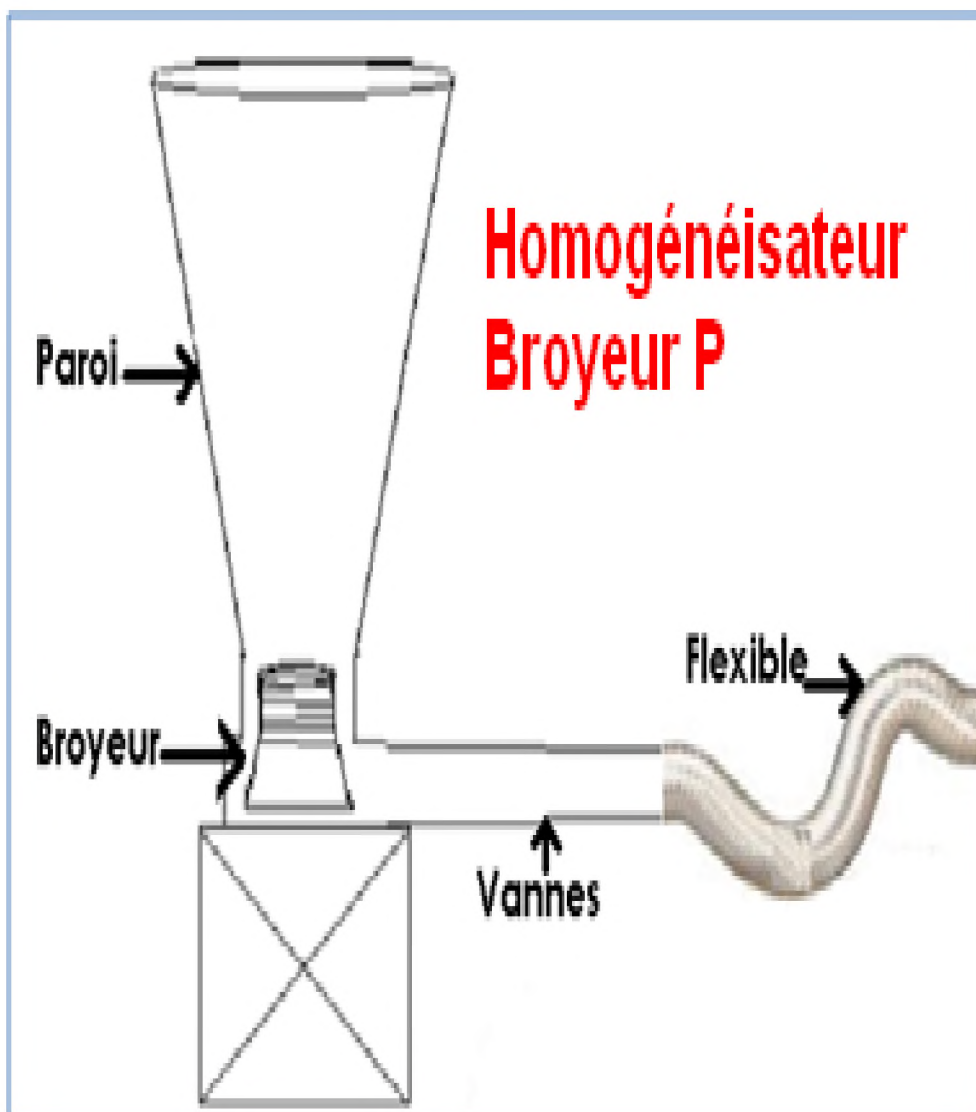
Figure A : Approche systématique du contrôle de la contamination

Figure B : schéma du broyeur P



Les tests microbiologiques appliqués sur la pommade HFM.

Méthode :

Le contrôle de pureté microbienne du produit fini pommade est réalisé par :

- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT).
- Le dénombrement des moisissures/levures totaux (DGLT).
- La recherche de micro-organismes spécifiés : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas peruginosa*.

Selon la technique suivante :

Dénombrement des germes viables totaux :

Préparation de l'échantillon :

A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillon , peser 10 g de HFM et les diluer dans 90 ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7,0 de 2% à 5 % (tween 80).

Homogénéiser pour obtenir l'homogénéisât A. Mettre au bain marie à une température l'excédant pas 40°C pendant 30 min.



Figure C : Le bain marie.

Effectuer deux autres dilutions au 1/10, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon.

Neutralisation / Elimination de l'activité antimicrobienne :

La neutralisation ou l'élimination de l'activité antimicrobienne dans la pommade nécessite l'utilisation d'un neutralisant polysorbate 80.

• Dénombrement sur plaque :

Le dénombrement peut être effectué par deux méthodes : l'ensemencement en profondeur ou bien l'étalement en surface.

- **Ensemencement en profondeur :**

Utiliser des boites de pétri d'un diamètre de 90 mm. Introduire dans chacune d'elles 1 ml de la dilution préparé de l'échantillon à contrôler.

Ajouter 15 à 20 ml (à une température ne dépasse pas 45°C) d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfier pour les bactéries et 15 à 20 ml (à une température ne dépasse pas 45°C) d'un milieu sabouraud déxtrosé gélosé pour les levures et moisissures.

- Préparer ou moins 2 boites de pétrie par dilution et par milieu.

- Incuber à 30-35°C pendant 5-7 jours pour les bactéries, et à 20-25°C pendant 5-7 jours pour les levures et moisissures.

- **Etalement en surface :**

Utiliser des boites de pétri d'un diamètre de 90 mm. Introduire dans chacune d'elles 15 à 20 ml d'un milieu gélosé liquéfier aux peptones de caséine et de soja pour le dénombrement des bactéries et d'un milieu saburraux dextrose gélosé pour les levures et moisissures puis laisser solidifier.

Etaler à la surface de milieu un volume mesuré de 0,1 ml de la dilution prépare de l'échantillon à contrôler.

Préparer au moins 2 boites de pétri par dilution par milieu.

Incuber à 30-35°C pendant 3-5 jours pour les bactéries et à 20-25°C pendant 5-7 jours pour les levures et moisissures.

Figure D : la pommade HFM 20%-27%.



Des informations sur l'HPLC utilisée à SAIDAL

HPLC :

Chromatographe waters (alliance) en phase liquide équipé d'un détecteur à barrettes de diode 2998 et d'un four.

-Colonne : C18 hypersil GOLD (250x4.6) mm, 5 μ m

-Température de la colonne : 30°C

-Détection : 260nm

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse.

A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...).

Principe :

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). 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 alors 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. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

Figure E : Schéma de l'HPLC

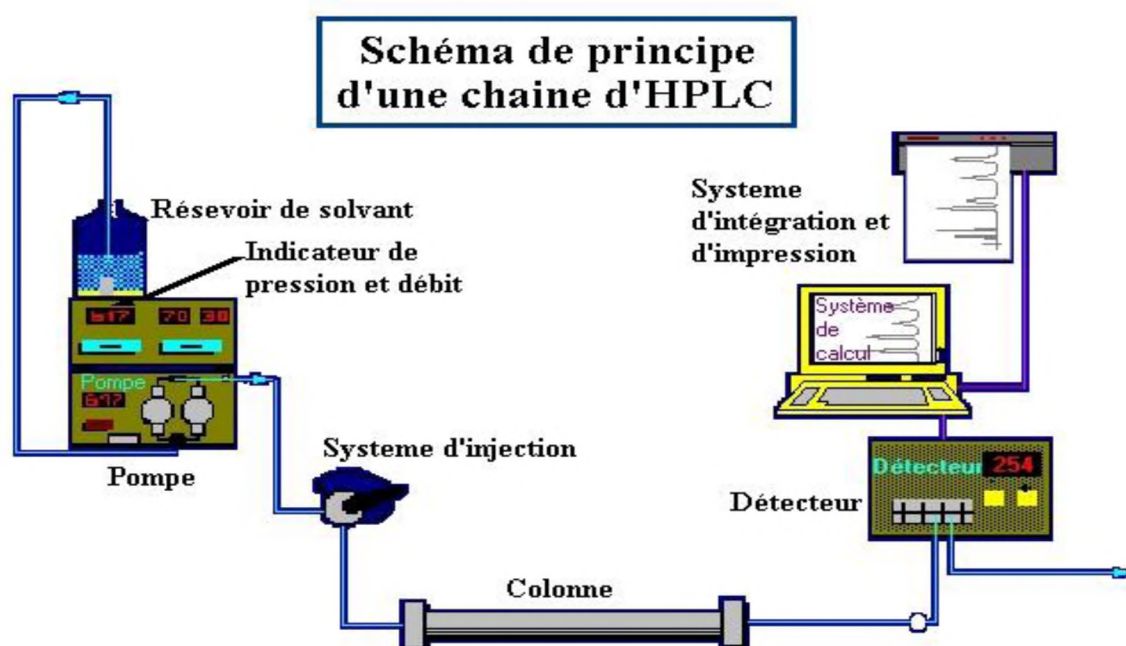


Figure F : Spectroscopie ultraviolet-visible (Thomson Brooks/Cole, 2007, 169-173)



Le principe de l'UV/V :

La spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm – 400 nm), du visible (400 nm – 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm -1 400 nm). Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transition électronique(s). Cette spectroscopie fait partie des méthodes de spectroscopie électronique. Les substrats analysés sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide.

Le spectre électronique est la fonction qui relie l'intensité lumineuse absorbée par l'échantillon analysé en fonction de la longueur d'onde. Le spectre est le plus souvent présenté comme une fonction de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde. Il peut aussi être présenté comme le coefficient d'extinction molaire en fonction de la longueur d'onde.

Cette technique est complémentaire de la spectroscopie de fluorescence qui mesure l'intensité lumineuse émise par un échantillon quand il est éclairé à une longueur d'onde où il absorbe. La fluorescence met en jeu des transitions depuis l'état excité jusqu'à l'état fondamental alors que la spectroscopie d'absorption traite des transitions entre état fondamental et état excité.

Les éléments de base du spectrophotomètre sont une source lumineuse, un support pour l'échantillon, un monochromateur (généralement équipé d'un réseau de diffraction) afin de séparer les différentes longueurs d'ondes de la lumière, et un détecteur. La source de radiation est parfois un filament de tungstène (émettant dans la zone 350-1 700 nm), une lampe à arc au deutérium qui émet un spectre continu dans la région ultraviolette (190-400 nm), et plus récemment des lampes à arc au xénon utilisables dans toute la région UV-VIS[2] et des diodes électro-luminescentes (DEL) pour les longueurs d'ondes du visible. Le détecteur est typiquement une photodiode, un photomultiplicateur ou un CCD. Les photodiodes sont utilisées avec des monochromateurs, qui sélectionnent une seule longueur d'onde perçue par le détecteur. Mais on utilise de plus en plus souvent les CCD et barrettes de photodiodes qui peuvent enregistrer le spectre complet en un temps très court (de l'ordre de quelques millisecondes).

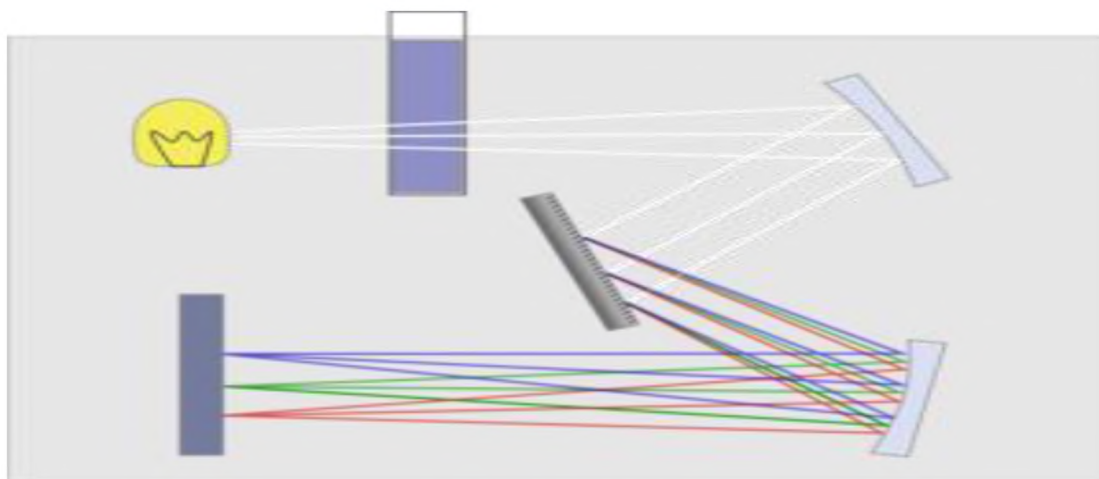
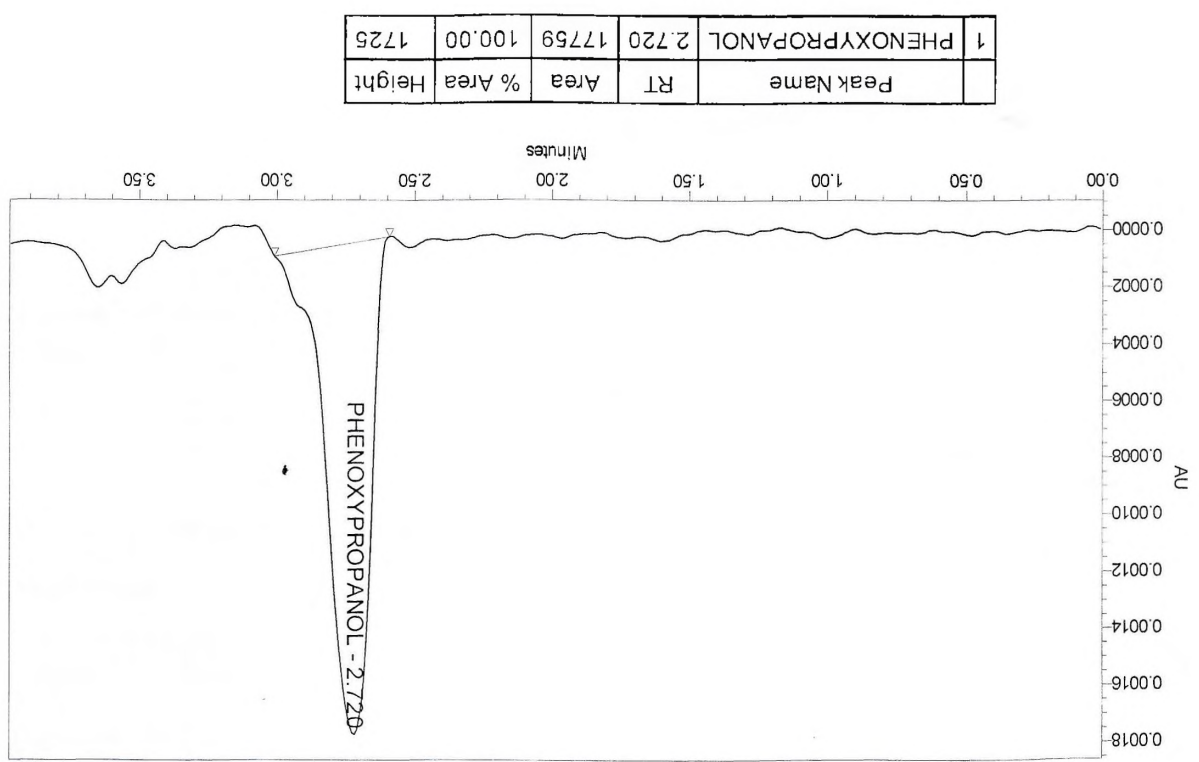


Diagramme d'un spectrophotomètre UV-visible à faisceau unique.

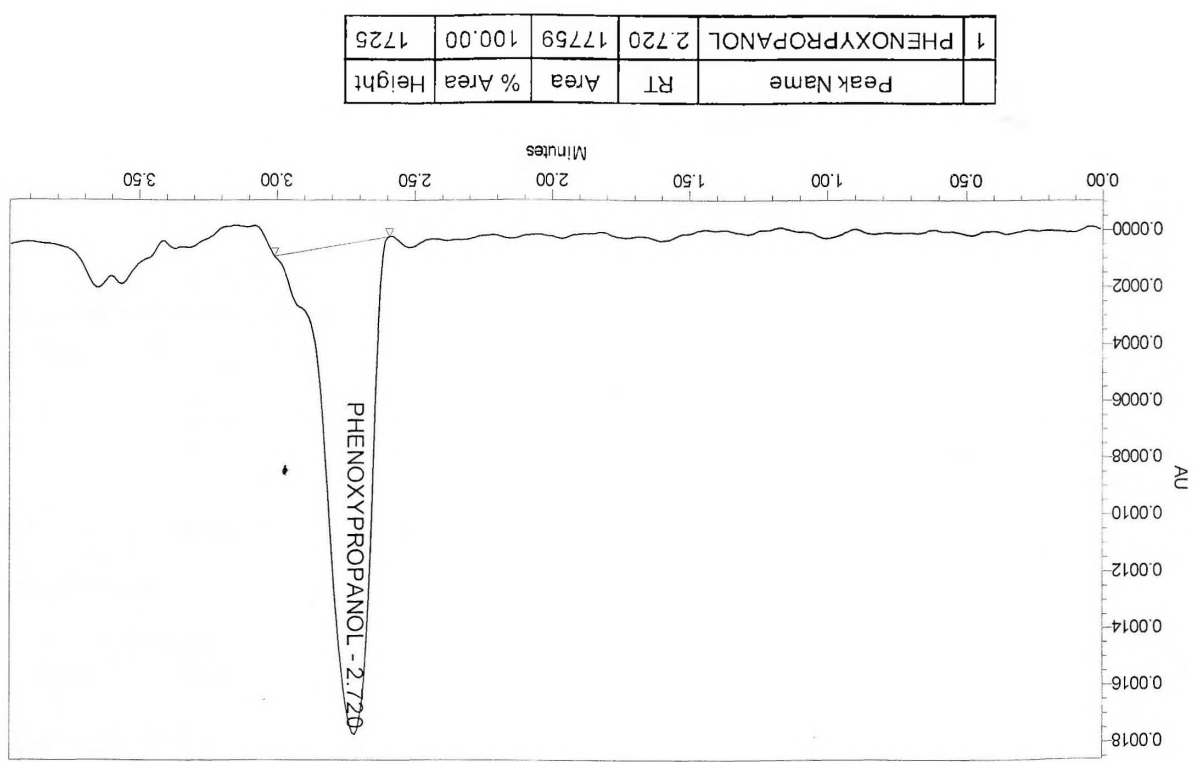
Un spectre UV-visible est, pour l'essentiel, un graphe qui relie l'absorbance à la longueur d'onde dans les régions visible et ultraviolette. Un tel spectre peut être produit en continu par des spectrophotomètres disposant d'un système de balayage en longueur d'onde. Il peut également être produit point par point, en collectant les absorbances à quelques longueurs d'onde (notée λ). De manière similaire, pour une substance donnée, un graphe standard du coefficient d'extinction (ϵ) en fonction de la longueur d'onde (λ) peut être tracé. L'absorption UV-visible la plus importante, pour les composés organiques conjugués comme les diènes et cétones.

SAMPLE INFORMATION	
Sample Name:	kophanois 10 PPM
Sample Type:	Standard
Vial:	2
Injection #:	1
Injection Volume:	100.00 ul
Run Time:	4.0 Minutes
Date Acquired:	3/14/2016 2:16:19 PM CET
Date Processed:	3/14/2016 2:47:02 PM CET
Acquired By:	System
Sample Set Name:	KOPHANOIS MS
Acq. Method Set:	kophanois.ms
Processing Method:	KOPHANOIS.MP
Channel Name:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 260nm@1.2nm



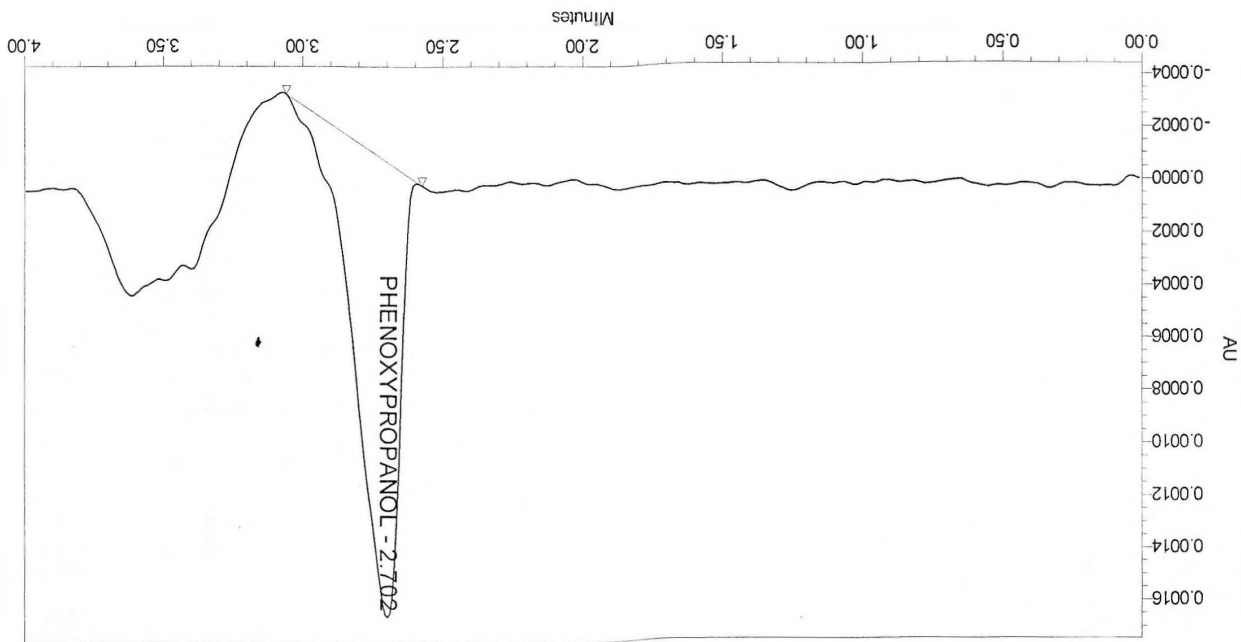
Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PHENOXYPROPANOL	2.720	17759	100.00	1725

SAMPLE INFORMATION	
Sample Name:	kophanois 10 PPM
Sample Type:	Standard
Vial:	2
Injection #:	1
Injection Volume:	100.00 ul
Run Time:	4.0 Minutes
Date Acquired:	3/14/2016 2:16:19 PM CET
Date Processed:	3/14/2016 2:47:02 PM CET
Acquired By:	System
Sample Set Name:	KOPHANOIS MS
Acq. Method Set:	kophanois.ms
Processing Method:	KOPHANOIS.MP
Channel Name:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 260nm@1.2nm



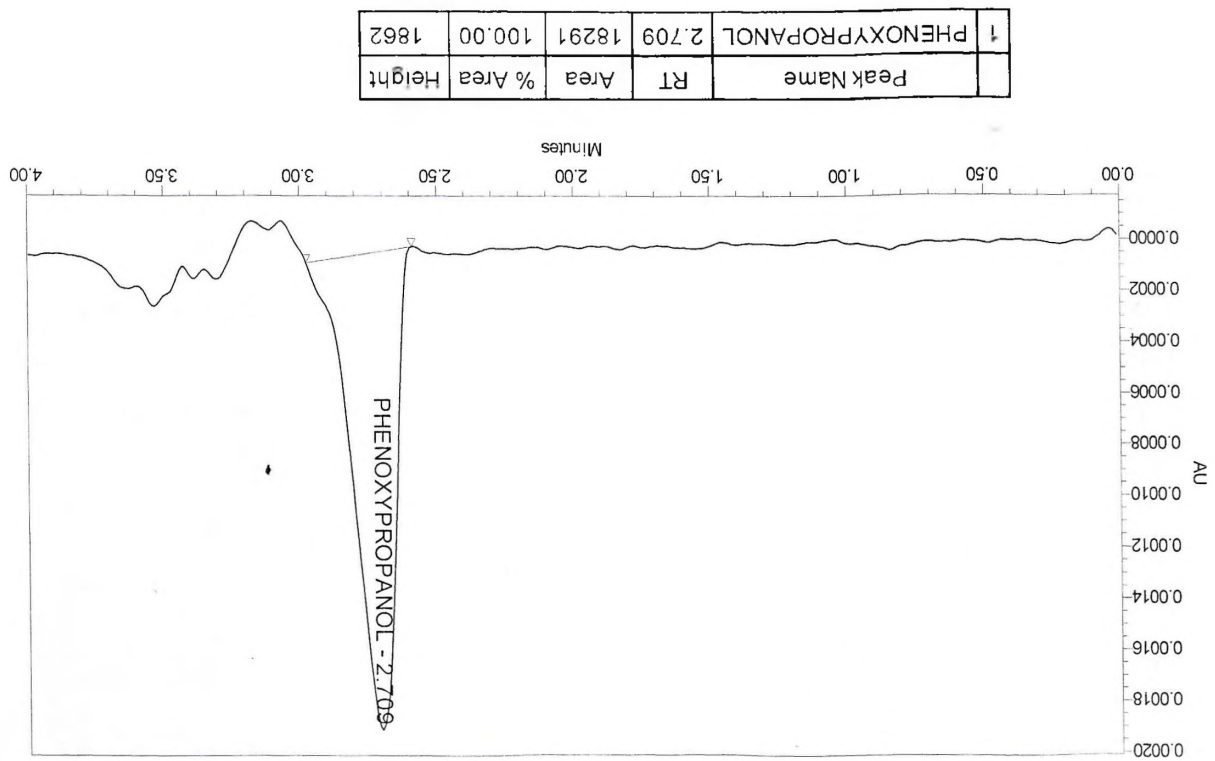
Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PHENOXYPROPANOL	2.720	17759	100.00	1725

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	kophanois 15 PPM	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Sample Set Name:	KOPHANOIS MS
Vial:	5	Acq. Method Set:	kophanois ms
Injection #:	1	Processing Method:	KOPHANOIS MP
Injection Volume:	100.00 ul	Channel Name:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Run Time:	4.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Date Acquired:	3/14/2016 2:27:33 PM CET		
Date Processed:	3/14/2016 2:57:21 PM CET		

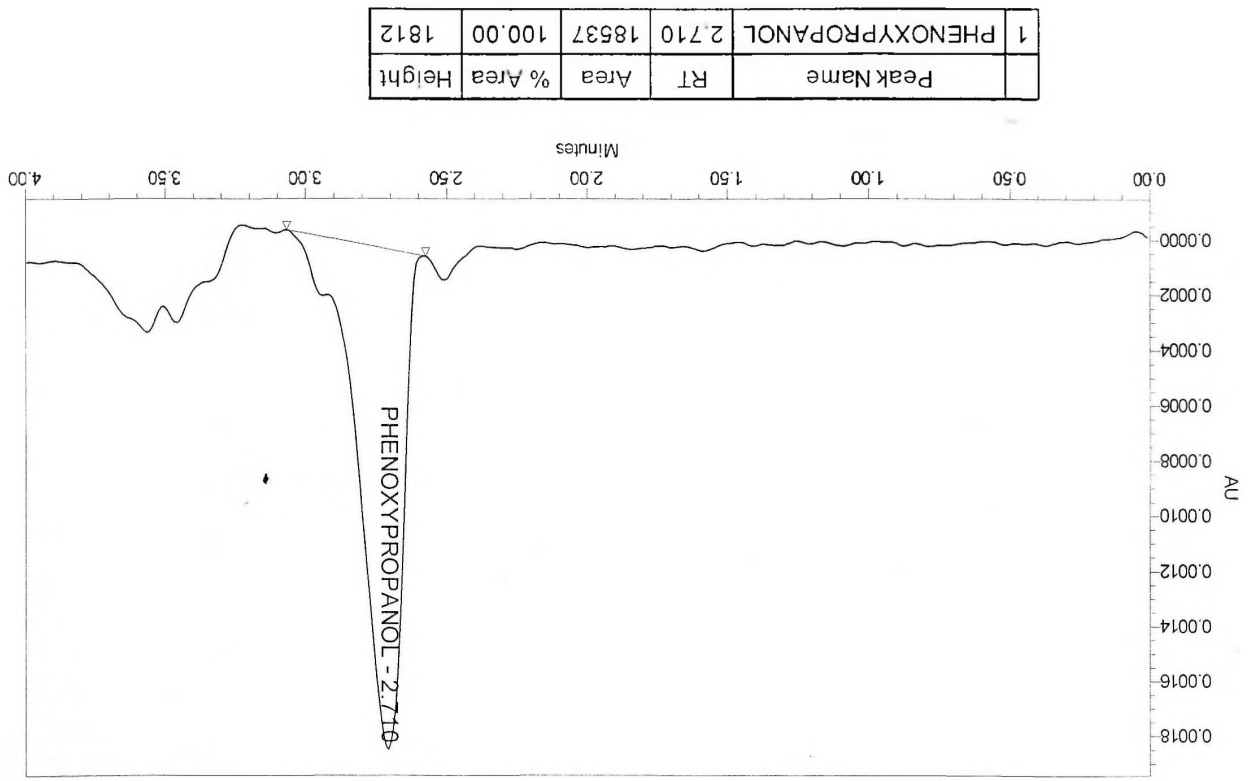


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PHENOXYPROPANOL	2.702	18039	100.00	1727

SAMPLE INFORMATION	
Sample Name:	kophanois 20 PPM
Sample Type:	Standard
Vial:	3
Injection #:	1
Injection Volume:	100.00 ul
Run Time:	4.0 Minutes
Date Acquired:	3/14/2016 2:22:09 PM CET
Date Processed:	3/14/2016 2:47:45 PM CET
Acquired By:	System
Sample Set Name:	KOPHANOIS MS
Acq. Method Set:	kophanois.ms
Processing Method:	KOPHANOIS.MP
Channel Name:	2998 Ch1 260nm@1.2um
Proc. Chnl. Descr:	2998 Ch1 260nm@1.2um

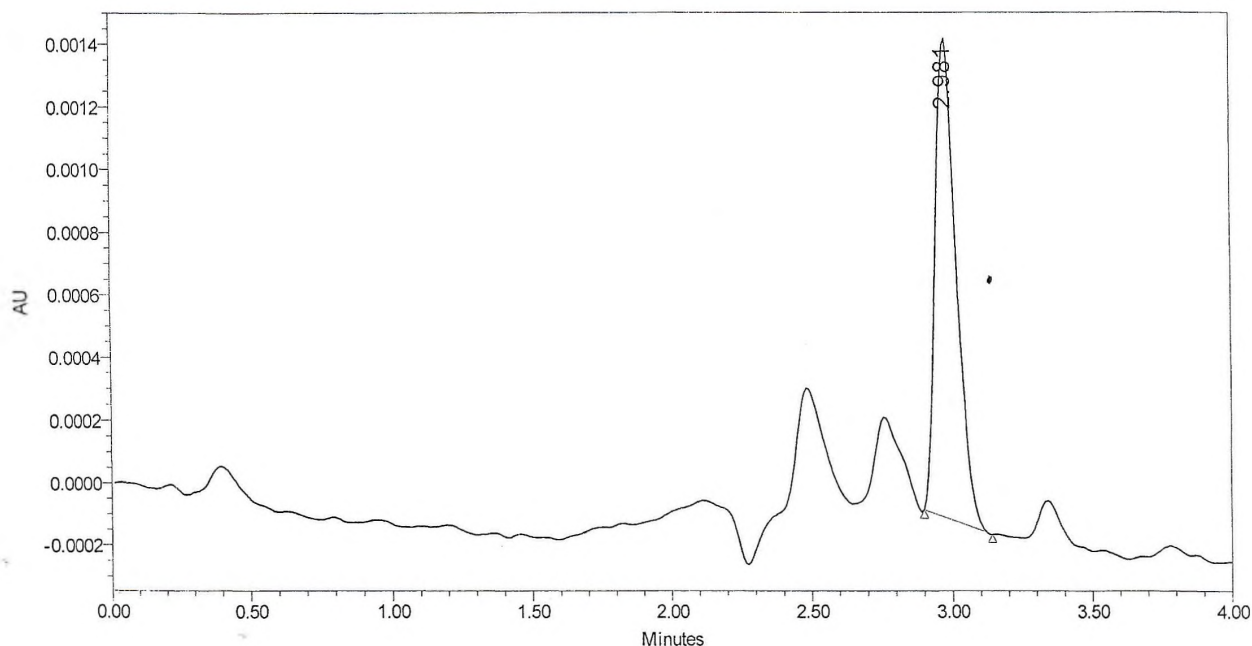


SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	kophanois 25 PPM	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Sample Set Name:	KOPHANOIS MS
Vial:	3	Acq. Method Set:	kophanois.ms
Injection #:	1	Processing Method:	KOPHANOIS.MP
Injection Volume:	100.00 ul	Channel Name:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Run Time:	4.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Date Acquired:	3/14/2016 2:05:23 PM CET		
Date Processed:	3/14/2016 3:00:05 PM CET		



SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	EAURINPIL15MIN4DET1%	Acquired By:	System
Sample Type:	Control	Sample Set Name	KOPHANOIS MS
Vial:	69	Acq. Method Set:	kophanois ms
Injection #:	1	Processing Method	KOPHANOIS MP
Injection Volume:	100.0 ul	Channel Name:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Run Time:	4.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Date Acquired:		14/3/2016 5:25:18 AM CET	

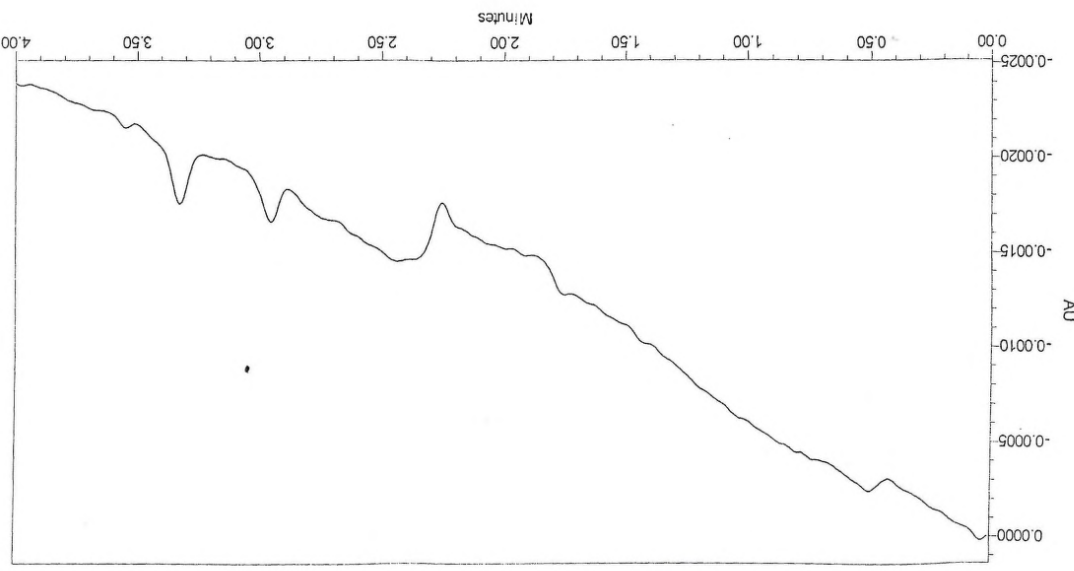


Peak Results

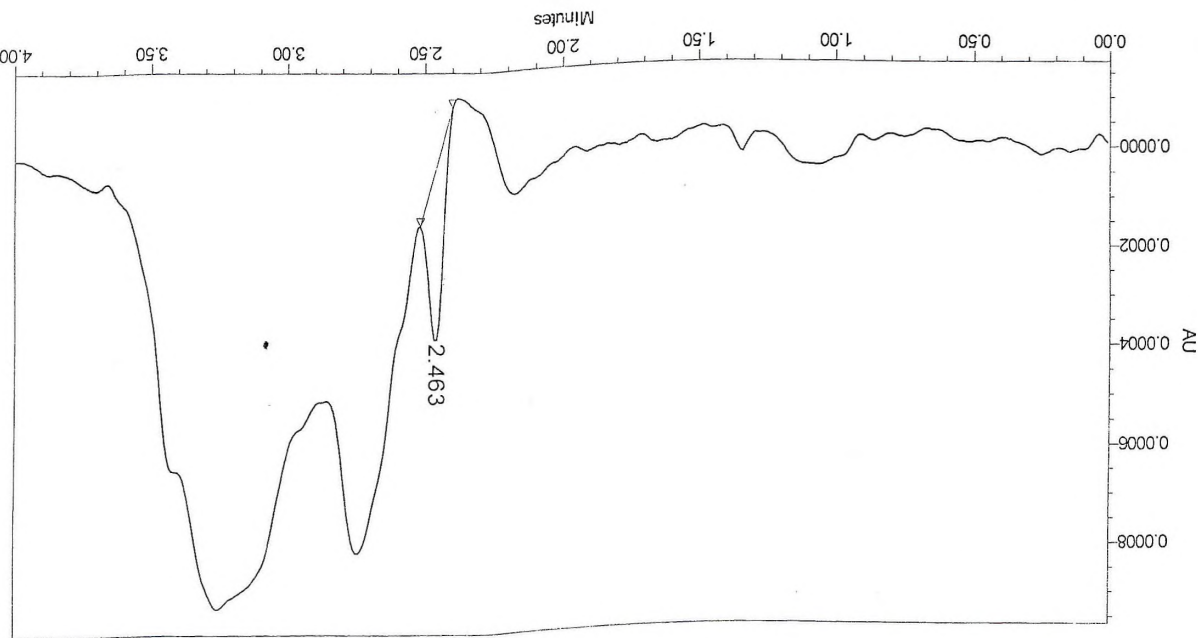
Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1	2.981	7839	1529		

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	EAU POTABLE (diluent)	Acquired By:	System
Sample Type:	Control	Sample Set Name:	KOPHANOIS MS
Vial:	65	Acq. Method Set:	kophanois.ms
Injection #:	1	Processing Method:	KOPHANOIS.MP
Injection Volume:	100.0 ul	Channel Name:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Run Time:	4.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Date Acquired:	14/3/2016 3:05:23 AM CET		



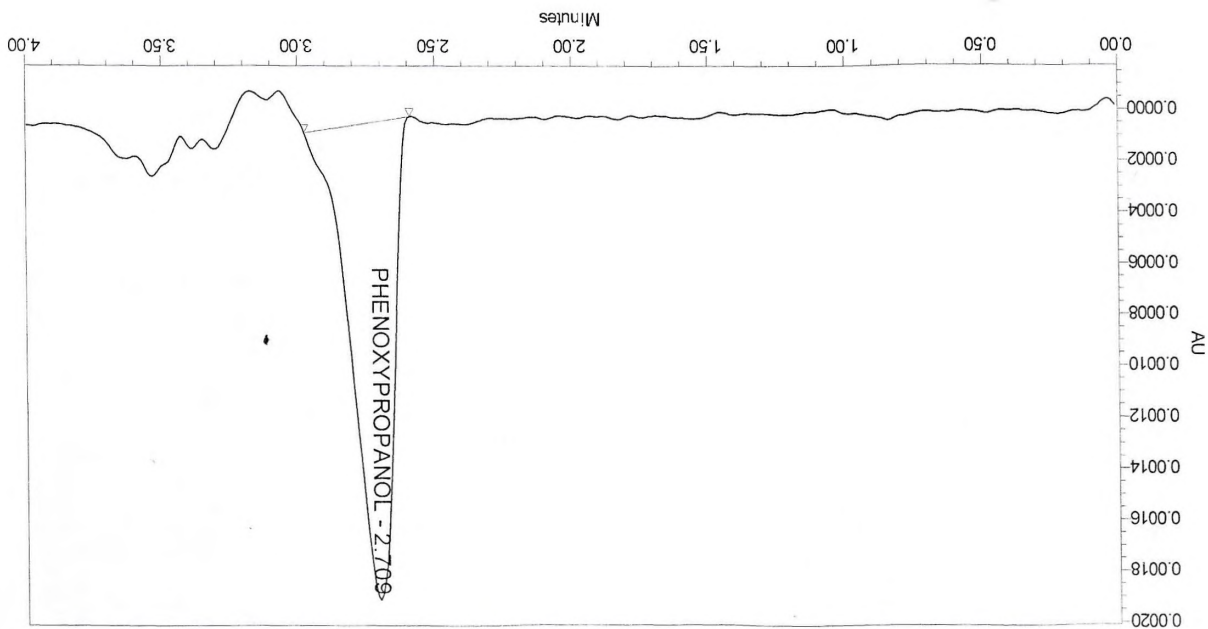
SAMPLE INFORMATION	
Sample Name:	EAUINPIL15MIN5DET1%
Sample Type:	Control
Vial:	62
Injection #:	1
Injection Volume:	100.0 ul
Run Time:	4.0 Minutes
Date Acquired:	14/3/2016 5:45:01 AM CET
Acquired By:	System
Sample Set Name:	KOPHANOIS MS
Acq. Method Set:	kophanois.ms
Processing Method:	KOPHANOIS.MP1
Channel Name:	2998 Ch1 260nm@1.2nm
Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 260nm@1.2nm



Peak Results				
Name	RT	Area	Height	Amount
1	2.463	1228	346	

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	kophanois 20 PPM	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Sample Set Name:	KOPHANOIS MS
Vial:	3	Acq. Method Set:	kophanois.ms
Injection #:	1	Processing Method:	KOPHANOIS.MP
Injection Volume:	100.00 ul	Channel Name:	2998 Ch1 260nm@1.2um
Run Time:	4.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr:	2998 Ch1 260nm@1.2um
Date Acquired:	3/14/2016 2:22:09 PM CET		
Date Processed:	3/14/2016 2:47:45 PM CET		



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PHENOXYPROPANOL	2.709	18291	100.00	1862

Résumé.

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

Nous avons appliqué la démarche aux équipements de production de la pommade HFM, le nettoyage de ces dernières exige le développement d'une procédure adaptée à l'élimination des graisses difficilement nettoyables pouvant piéger les matières actives (Huile de Foie de Morue et l'Oxyde de Zinc ZnO).

Il faut dire que mettre en place un projet de validation de nettoyage dans le cadre de la prévention de la contamination croisée apporte une valeur ajoutée à la production pharmaceutique non seulement parce que nous devons nous conformer aux BPF mais aussi pour maîtriser nos processus afin d'éviter les coûts de non qualité et garantir la qualité et la sécurité de nos médicaments.

Mots clés : Contamination – Procédures de nettoyage – Validation – la pommade HFM – Pire cas

Summary

Cleaning validation aims to ensure that cleaning procedures are effective in removing product residues, degradation products, excipients, cleaning agents, and bacterial contamination.

In this program we focussed on cleaning validation of equipments used to manufacture semi-solid products HFM. Cleaning of these equipments requires procedures which can reliably eliminate fatty materials (i.e.: grease), which are difficult to clean and may retain active ingredient (ZnO and HFM).

It should be said that the implementation of a cleaning validation program as part of efforts to prevent cross-contamination provides added value to pharmaceutical production not only because we are required to comply with GMP but also because it enables us to control our processes in such a way as to avoid the costs associated with non-compliance and to ensure the quality and patient safety of our products.

Keywords : contamination – Cleaning procedures– Validation-Semi solid forms(HFM) - Worst case.

ملخص

ان تقييم التنظيف يهدف الى التأكد من ان عمليات التنظيف المستعملة فعالة وتمكن من إزالة المواد الملوثة المتعلقة بالمنتج المصنع، مواد التنظيف، او الملوثات الميكروبية.

في هذا الإطار قمنا بتطبيق الية تقييم عمليات التنظيف على معدات صناعة شكل من الاشكال الصيدلانية شبه الصلبة (زيت كبد الحوت)، ذلك ان طرق تنظيف هذه الأخيرة تستوجب إزالة المواد الدهنية صعبة التنظيف والمسؤولة عن احتجاز المواد الفعالة (زيت كبد الحوت وأكسيد الزنك).

لابد من ان ننوه بأهمية رامج تقييم التنظيف في الوقاية من التلوث التقاطعي، الشيء الذي يتعدى ان يكون امتثالاً للممارسات الجيدة لتصنيع الدواء بل وذو قيمة مضافة تمكننا من التحكم في عمليات التصنيع من اجل تجنب تكاليف الالاجودة وضمان جودة عالية للدواء وامان استعماله.

الكلمات الأساسية التلوث -ضوابط التنظيف-تقييم الاشكال الصيدلانية شبه الصلبة (زيت كبد الحوت)-اسوا حالة.