

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵔⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵔⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le 19 JUILLET 2017

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

Thème :

**Validation de nettoyage d'une centrale de pesée :
Cas d'un site multi produits**

Réalisé par :

M^{elle} BOUBEKER Roza

M^{elle} BOUAGGAR Khadidja

Encadré par :

Dr MAMOU Marzouk

Co-promoteur : Dr BOURSOUTI Mourad

Membres du jury :

Dr. KESSAL Fetta	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Présidente de jury
Dr. MAMOU Marzouk	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Promoteur
Dr. HADHOUM Nadia	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017



REMERCIEMENTS

Remerciements

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

*Nous remercions particulièrement notre promoteur **Dr. MAMOU. M**, maitre-assistant
en chimie analytique et vice doyen de la faculté de médecine
de Tizi Ouzou pour son aide, son encouragement,
sa générosité et ses efforts qu'il a faits pour nous faciliter le travail.*

*Nous tenons à remercier également notre Co-promoteur **Dr. BOURSOUTI. M**,
résident en chimie analytique pour ses précieux conseils, son soutien moral,
la confiance qu'il nous a accordé durant toute la période de ce travail.*

*Nos profonds remerciements aux membres de jury **Dr. KESSAL. F** et **Dr. HADHOUM. N** qui
nous ont fait le grand honneur de juger ce travail.*

*Au personnel de **BIOPHARM** pour nous avoir recueilli et nous avoir facilité la réalisation de
notre mémoire.*

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

Khadija & Roza



DÉDICACES

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

*A celle qui m'a donné la vie, la confiance, le vrai amour avec beaucoup de tendresse, l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, à ma très chère mère **Fatima**.*

A celui qui m'a donné la force et qui m'a offert tout le soutien dont j'ai besoin, mon très cher père

***Djamel**.*

Mes chers parents vraiment aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, le respect que j'ai toujours eu pour vous, que dieu vous garde et vous protège, vous procure santé, bonheur et longue vie.

*A celle qui a toujours su être présente pour moi, ma chère sœur **Zineb**.*

*A mes chers frères : **Fares et Ayoub**.*

A tous les membres de ma famille.

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

A tous mes amies, qui je suis sûre se reconnaîtront sans que j'aie à les citer tous, merci pour votre soutien, votre amitié et vos encouragements.

KHADIDJA

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail à l'être le plus chère pour moi dans cette vie, **ma mère** et, à l'être que je respecte le plus dans ce monde, **mon père**, pour leur amour et leur sacrifice et leur encouragement pour finir ce travail ; que dieu leur prêtent longue vie.*

*À ma très chère sœur **Amira** ainsi que mes frères **Sami** et **Rayane***

*À mes chères cousines **Ibtissam**, **Lydia** et **Sarah***

À tous les membres de ma famille

À tous mes amis qui n'ont pas cessé de m'encourager

*À mon très cher binôme **Khadidja** pour sa patience et sa compréhension.*

ROZA



TABLE DES MATIÈRES



TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION.....1

**PARTIE THEORIQUE : REVUE DE LA LITTERATURE AU SUJET DE LA
VALIDATION DE NETTOYAGE.**

CHAPITRE I : LA CONTAMINATION ET LES MOYENS DE LUTTE

1.	La Contamination	2
1.1.	Types de contamination	2
1.1.1.	Contamination particulaire	2
1.1.2.	Contamination microbiologique.....	2
1.1.3.	Contamination chimique	2
1.1.4.	Contamination croisée.....	3
1.2.	Types de contaminants	3
1.2.1.	Particules inertes	3
1.2.2.	Contaminants chimiques	4
1.2.3.	Contaminants microbiologiques.....	5
1.3.	Sources et vecteurs de la contamination.....	5
1.4.	Les récepteurs de la contamination	6
2.	Maitrise de la contamination	6
2.1.	Maitrise préventive de la contamination : Approche des 5M.....	6
2.1.1.	Main-d'œuvre.....	6
2.1.2.	Locaux et Matériel	7
2.1.3.	Quelques règles essentielles	7
2.2.	Maitrise curative de la contamination : Le nettoyage.....	8
2.2.1.	Définition	8
2.2.2.	Types de nettoyage.....	8
2.2.2.1.	Nettoyage manuel	8
2.2.2.2.	Nettoyage semi-automatique.....	9



2.2.2.3. Nettoyage automatique	9
2.2.3. Mécanisme de nettoyage	9
2.2.4. Les 10 principes du nettoyage	10
2.2.5. Paramètres influençant le nettoyage	11
2.2.5.1. Action chimique	11
2.2.5.2. L'action mécanique	11
2.2.5.3. Température de lavage	12
2.2.5.4. Le temps :	12
2.2.6. Choix des agents de nettoyage :	13
2.2.6.1. Détergents	13
2.2.6.2. Désinfectants	14

CHAPITRE II : LA VALIDATION DE NETTOYAGE

1. Définitions	16
1.1. Le nettoyage	16
1.2. La validation	16
1.3. La validation de nettoyage	16
2. Pré-requis à la validation de nettoyage	16
3. Contexte réglementaire de la validation de nettoyage	17
4. Différents types de la validation de nettoyage	18
4.1. Validation prospective	18
4.2. Validation concomitante	18
4.3. La validation rétrospective	18
5. Les acteurs de validation	19

CHAPITRE III: DEMARCHE A SUIVRE POUR UNE VALIDATION DE NETTOYAGE

1. Sélection de contaminant à rechercher	21
1.1. Méthode de groupage	22
1.2. Worst case	22
1.2.1. Nature de la matière première principe actif ou excipient	23
1.2.2. Etat physique de la matière première.	23
1.2.3. Solubilité dans l'alcool	23



1.2.4.	Nettoyabilité	24
1.2.5.	Toxicité	24
1.2.6.	Volatilité et pulvérulence	25
1.2.7.	Score de criticité.....	25
1.3.	Avantages et inconvénients de la méthode de groupage	26
2.	Sélection des critères d'acceptation	27
2.1.	Dose thérapeutique	27
2.2.	Présence de traces (approche des 10 ppm)	28
2.3.	Critères organoleptiques	28
2.4.	Données de toxicité	29
3.	Sélection et validation des méthodes de prélèvement.....	30
3.1.	Sélections des points de prélèvement	31
3.2.	Nombre de points à prélever.....	31
3.3.	Différents types de prélèvements	31
3.3.1.	Prélèvements directs.....	31
3.3.2.	Prélèvement indirect.....	32
3.3.3.	Méthode par placebo	32
3.4.	Validation de la méthode de prélèvement	35
4.	Sélection et validation des méthodes d'analyse	35
4.1.	Méthodes utilisées	36
4.1.1.	Analyse physico-chimique	36
4.1.2.	Analyse microbiologique	37
4.2.	Choix de la méthode.....	37
4.3.	Validation analytique.....	38
4.3.1.	Spécificité.....	39
4.3.2.	Linéarité	39
4.3.3.	Exactitude.....	39
4.3.4.	Fidélité.....	40
4.3.5.	Sensibilité.....	40
4.3.6.	Seuil de détection et de quantification	40



4.3.7. Robustesse.....	41
5. Reproductibilité du procédé de nettoyage :.....	42
6. Durée de validité du nettoyage et revalidation.....	42
6.1. Temps de latence entre la fin de la production et le nettoyage.....	42
6.2. Temps de latence entre la fin du nettoyage et le début de la production.....	42
6.3. Revalidation.....	42
7. Documentation de la validation de nettoyage.....	43
7.1. La procédure de validation de nettoyage.....	43
7.2. Les fiches de tests.....	44
7.3. Le rapport de validation.....	44

PARTIE PRATIQUE : APPLICATION AU CAS D'UNE CENTRALE DE PESEE

I. MATERIEL ET METHODES

1. Choix du traceur.....	46
1.1. Méthodes et Matériels.....	46
2. Définition des critères et des limites d'acceptation.....	47
3. Validation des méthodes analytiques.....	48
3.1. Protocole analytique.....	48
3.1.1. Préparation des solutions.....	48
3.2. Spécificité.....	50
3.3. Linéarité.....	51
3.4. Fidélité.....	52
3.5. Limite de détection et de quantification.....	55
4. Validation des méthodes de prélèvement.....	57
4.1. Méthode de prélèvement.....	57
4.2. L'outil de prélèvement.....	57
4.3. Technique de prélèvement.....	57
4.4. Principe de validation de la méthode de prélèvement par écouvillonnage.....	58



5. Validation de la reproductibilité du procédé de nettoyage.....59

II. RESULTATS ET DISCUSSIONS

1. Résultats et discussions.....60

2. Détermination de la limite d'acceptation : Calcul du MACO.....64

3. Résultat de la validation de la méthode de dosage du kétoprofène par HPLC.....64

 3.1. Spécificité.....64

 3.2. Linéarité.....66

 3.3. Fidélité.....67

 3.4. Limite de détection et de quantification.....69

4. Validation de la méthode de prélèvement.....70

CONCLUSION.....74

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RESUME





LISTE DES ABRÉVIATIONS



Atm	atmosphere
ATNC	Agents Transmissibles Non Conventionnels.
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication.
C	Colonne.
CA	Critère d'Acceptation.
CCM	Chromatographie sur couche mince.
CDP	Centrale De Pesée.
CEFIRA	Centre de Formation pour l'Industrie et la Recherche Appliquée.
CEHT	Cleaned Equipment Hold Time.
CIP	Clean In Place.
Cm	Centimètre.
COT	Carbone Organique Total.
CPG	Chromatographie en phase gazeuse.
CV	Coefficient de Variation.
DEHT	Dirty Equipment Hold Time.
DIB	Déchet Industriel Banal.
DID	Déchet Industriel Dangereux.
DIS	Déchet Industriel Spécifique.
DL50	Dose Létale médiane.
EPI	L'Equipement de Protection Individuel.
EPA	Environmental Protection Agency.
FDA	Food and drug administration.
G	Gramme.
GMP	Good Manufacturing Practices.
H	Heure.
HEPA	High Efficiency Particulate Air.
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance.
HSE	Service Hygiène, Sécurité, Environnement.
Kg	Kilogramme.
LOD	Limit Of Detection



LOQ	Limite Of Quantification.
MACO	Maximum Allowable Carry Over.
MG	Milligramme.
Min	Minute.
ml	millilitre.
mm H₂O	millimeter of water.
nm	nanomètre.
NOEL	No Observed Effect Level.
OGM	Organismes Génétiquement Modifiés.
OSHA	Occupational Safety and Health Administration.
PA	Principe Actif.
Ppm	Part per million.
RSD	Relative Standard Deviation.
SFSTP	Société Française des Sciences Techniques et Pharmaceutiques.
UV	Ultra-violet.
µg	microgramme.
µm	micromètre.
µl	microlitre.



LISTE DES FIGURES



- Figure 01** Dimensions de particules contaminants.
- Figure 02** Diagramme des 5M représentant les sources de contamination
- Figure 03** Schématisation de l'action du détergent sur une souillure
- Figure 04** Cercle de SINNER
- Figure 05** Plan de la CDP
- Figure 06** HPLC
- Figure 07** Ecouvillon
- Figure 08** Plaque d'aluminium
- Figure 09** Gamme des solutions standards
- Figure 10** Gamme des solutions écouvillons
- Figure 11** Agitation au vortex
- Figure 12** Droite de régression : Hauteur = fonction de concentration
- Figure 13** Outil de prélèvement
- Figure 14** Plaque en aluminium
- Figure 15** Droite d'étalonnage sur le standard $A=f(C)$



LISTE DES TABLEAUX



Tableau 01	Classification des PA selon la nature
Tableau 02	Classification des PA selon l'état physique
Tableau 03	Classification des PA selon la solubilité
Tableau 04	Classification des PA selon la nettoyabilité
Tableau 05	Classification des PA selon la toxicité
Tableau 06	Classification des PA selon la volatilité
Tableau 07	Score final de criticité
Tableau 08	Avantages et inconvénients des différentes méthodes de groupage
Tableau 09	Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvement
Tableau 10	Caractéristiques des différentes méthodes analytiques
Tableau 11	Les caractéristiques des différentes méthodes de prélèvement
Tableau 12	Matrice pour le choix de « worst case »
Tableau 13	Equipements utilisés
Tableau 14	Scores et caractéristiques des produits pesés
Tableau 15	Données brutes pour l'étude de la linéarité sur les solutions standards
Tableau 16	Détermination des rendements d'extraction et de recouvrement
Tableau 17	Détermination des rendements d'extraction
Tableau 18	Détermination des rendements de récupérât



INTRODUCTION



Historiquement, la validation de nettoyage est née dans le domaine de l'industrie chimique dans un souci de sécurité et afin de diminuer les risques toxicologiques qui peuvent être provoqués par le passage d'un produit dans un autre. Par la suite, elle s'est étendue à l'industrie pharmaceutique.

Il est primordial pour l'industrie pharmaceutique d'optimiser ses propres procédés de nettoyage. Tout procédé de nettoyage non maîtrisé est source de contamination et par conséquent de non-conformité, ce qui entraîne inévitablement des pertes et une augmentation des coûts de production.

L'un des sites où peut se produire la contamination est la centrale de pesée ou s'effectue le prélèvement et la pesée des matières premières.

Le nettoyage efficace d'une centrale de pesée occupe une position clef dans la lutte contre les risques de contamination croisée de médicaments fabriqués.

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

Notre travail a pour objectif de proposer une stratégie globale de validation de nettoyage et de valider le nettoyage d'une centrale de pesée.

Le manuscrit est structuré en trois parties :

- La première partie il s'agit d'une revue de la littérature au sujet de la validation de nettoyage. Elle est subdivisée trois chapitres ;

Le chapitre I : Décrit la contamination et les moyens de lutte.

Le chapitre II : Documente le nettoyage et la validation du nettoyage

Le Chapitre III : Illustre la démarche à suivre pour une validation de nettoyage d'une centrale de pesée.

- La seconde partie correspond à la pratique de ce travail, elle traite un cas de validation de nettoyage d'une centrale de pesée dans une entreprise pharmaceutique multi produits BIOPHARM industrie.



PARTIE THEORIQUE

**REVUE DE LA LITTERATURE AU SUJET
DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE**



CHAPITRE I

LA CONTAMINATION ET LES MOYENS DE LUTTE



1. La Contamination

On entend par contamination "l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimiques ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport" [1]

Afin d'éviter cette contamination, des moyens de lutte sont aujourd'hui mise en place par l'industrie pharmaceutique pour garantir la qualité des médicaments fabriqués.

1.1. Types de contaminations

1.1.1. Contamination particulaire

La contamination particulaire représente toutes les substances qui n'entrant pas dans la composition de produits fabriqués (toutes substances différente des principes actifs ou des excipients). Ces contaminants proviennent des équipements eux-mêmes (mauvais nettoyage des résidus de produit précédent...), du personnel, de l'air ambiant, du procédé de fabrication... [2].

1.1.2. Contamination microbiologique

La biocontamination est due à l'introduction des microorganismes (virus, bactéries, levures ou moisissures) dans le produit fabriqué, cette contamination provient du personnel (cheveux, mains,...), de machine ou d'équipement de fabrication (recoins non nettoyés et qui peuvent favoriser la prolifération microbienne).

Cette contamination est quantifiée à la suite du dénombrement de germes totaux et / ou spécifiés [2].

1.1.3. Contamination chimique

C'est une contamination par les principes actifs, résidus des excipients, lubrifiants, produits de maintenance, produits intermédiaires ou produits finis, résidus des agents de nettoyage, produits de dégradation des médicaments ou agents de nettoyage,...

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 [2].

1.1.4. Contamination croisée

La contamination croisée est le transfert des contaminants par un produit vers un autre au moyen d'un ou plusieurs vecteurs tels que mains des opérateurs, eau, surface contaminée, Ce type de contamination est la plus redoutée par les industriels.

Selon les Bonnes pratiques de fabrication, la contamination croisée est définie comme :

«La contamination d'un produit par un autre », ou encore «La contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit ».

Dans la contamination croisée, deux cas 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 [2.3].

1.2. Types de contaminants

Traditionnellement, les contaminants sont classés en trois grandes catégories :

1.2.1. Particules inertes

Ces contaminants ont plusieurs origines : tellurique, usure des équipements et des machines, vêtements (fibres...), renouvellement de la peau, procédés de fabrication (opérations mécaniques, chimiques...)... Les particules sont, en première approche, caractérisées par leur diamètre exprimé en micromètre (μm).

Le seuil de visibilité des particules en lumière intense est d'environ $30 \mu\text{m}$. Ce seuil est nettement supérieur aux tailles des contaminants habituellement présents dans l'air et donc aux tailles de référence utilisées pour la classification des zones à contamination maîtrisée ou salles propres (figure 01) [4].

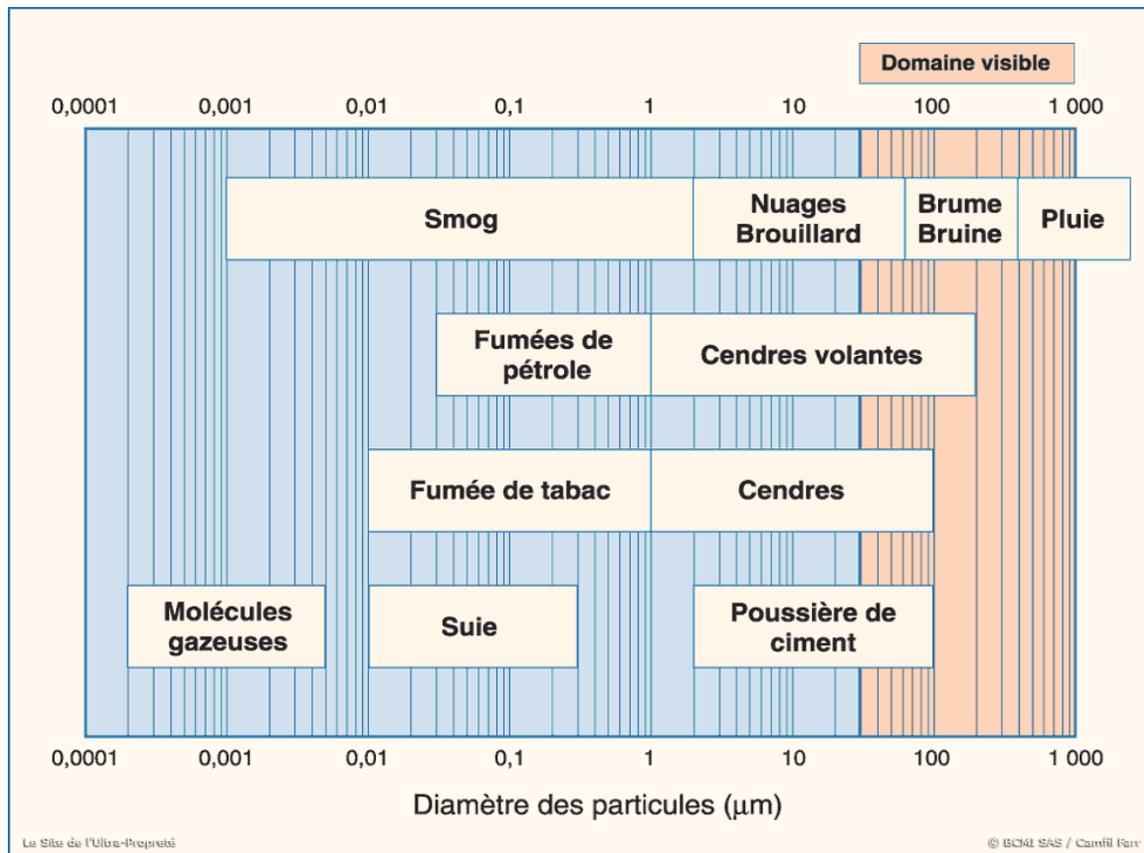


Figure 01 : Dimensions de particules contaminants.

1.2.2. Contaminants chimiques

Il s'agit de résidus de principes actifs, de produits de dégradation ou d'agent de nettoyage. Ce sont des contaminants qui font l'objet d'un suivi quantitatif car il est possible de calculer des critères d'acceptation pour chaque type de contaminants chimiques.

Certains contaminants sont parfois classés de façon spécifique en fonction de leurs caractéristiques, propriétés ou pathogénicité, comme par exemple les prions ou ATNC (Agents Transmissibles Non Conventionnels), les OGM (Organismes Génétiquement Modifiés), les allergènes (substances chimiques d'origine animale, végétale ou autre, susceptibles de provoquer une allergie ou réponse immunitaire) [5].



1.2.3. Contaminants microbiologiques

Il s'agit de la contamination de produits par des micro organismes : bactéries, virus, levures et moisissures. Dans des conditions favorables de température et d'humidité, les microorganismes se développent et colonisent les surfaces et les produits. Ces microorganismes sont fixés sur des particules qui peuvent se déposer sur les surfaces des équipements et locaux. C'est pourquoi la contamination particulaire doit être maîtrisée. En effet, plus un environnement a une contamination particulaire élevée, plus il présente un risque élevé de contamination microbiologique [3].

1.3. Sources et vecteurs de la contamination

Il est possible de résumer les différentes sources de contamination par la méthode 5M. Cette méthode permet de rechercher et de présenter de manière simple les différentes causes possibles d'un problème. Cette méthode est très utilisée en production pour la résolution de problèmes afin de trouver les root cause et de proposer les solutions adaptées pour éviter la récurrence des problèmes.

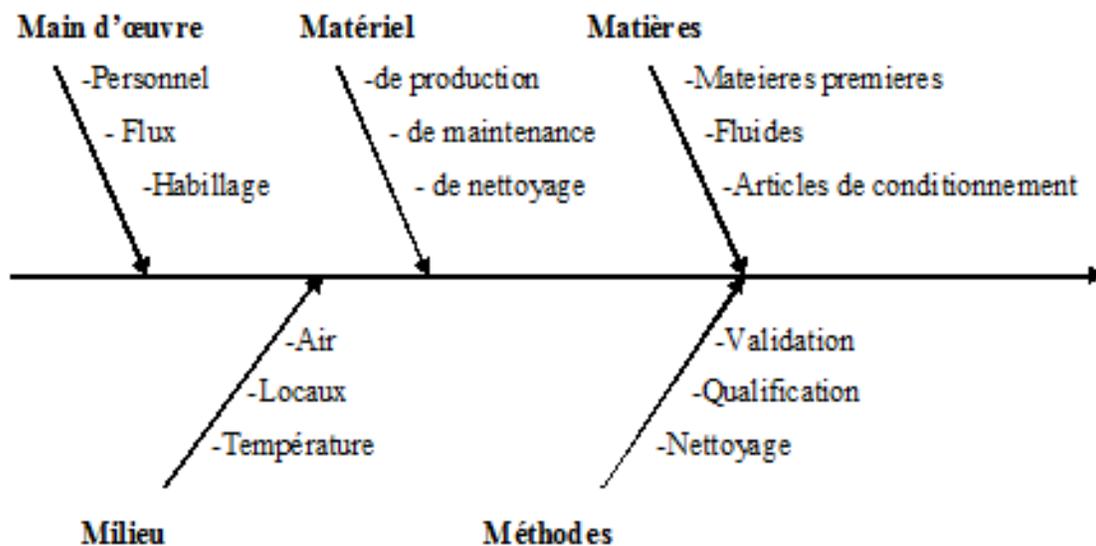


Figure 02 : Diagramme des 5 M représentant les sources de contamination



1.4. Les récepteurs de la contamination

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

- Des matières premières ;
- Des articles de conditionnement primaire ;
- Des produits intermédiaires semi-finis ;
- Des produits fini ou produit vrac [6] .

2. Maitrise de la contamination

2.1. Maitrise préventive de la contamination : Approche des 5M

A partir du diagramme d'Ishikawa, il est relativement facile d'imaginer des moyens de prévention pouvant être mis en place pour lutter contre la contamination.

2.1.1. Main-d'œuvre

80% des contaminations sont dues au personnel. Une hygiène stricte du personnel est donc nécessaire. C'est pourquoi une formation des opérateurs est indispensable.

« Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits » [5].

Celle-ci doit permettre de les sensibiliser afin d'appliquer correctement les consignes et de comprendre les causes et les démarches de l'assurance qualité entreprises pour maîtriser la qualité de la fabrication des produits.

Il convient de donner, par cette formation, des notions d'hygiène individuelle (lavage des mains, visite médicale, port de tenues adaptées au poste de travail, pas de bijoux)

Et collective (maintien en bon état de propreté des endroits de rassemblements et de passage).



2.1.2. Locaux et Matériel

Le matériel et les locaux doivent être conçus de façon à être facilement nettoyés, désinfectés voir stérilisés. On doit s'assurer qu'aucun produit utilisé pour l'entretien ne puisse souiller le médicament.

Le nettoyage et la désinfection ne font l'objet d'aucune norme. Les BPF ne donnent que les directives et il convient donc à chacun d'établir des procédures adaptés et validées. Des prélèvements et des dosages sont effectués afin de vérifier l'absence de traces du produit précédent ou des agents de nettoyage utilisés.

2.1.3. Quelques règles essentielles

- L'équipement de protection individuel (EPI) est obligatoire : le personnel doit porter blouse, masque (anti-poussières, anti-vapeurs toxiques), lunettes, gants, charlottes, surchausses, stop bruits, casque, voire scaphandre intégral. Il ne doit pas y avoir de contact entre le produit et la peau.
- Il est interdit de manger, de fumer, de boire dans les ateliers de production, stockage et contrôle.
- Le matériel ne doit pas être monté, démonté ou nettoyé sous tension ; les outils ne doivent pas être laissés en désordre ; vérifier les fils électriques avant mettre en marche un appareil.
- Les produits dangereux : les produits toxiques et les solvants doivent être rangés dans des armoires dédiées fermées à clé et ventilées.
- Les matières premières doivent être rangées sitôt utilisation.
- Les déchets doivent être triés et classés selon 2 catégories : DIB, déchet industriel banal et DIS, déchet industriel spécifique ou DID, déchet industriel dangereux, ces déchets ne présentant pas le même danger.
- Les affichages de sécurité mis à jour doivent être clairs et incitatifs [7].



2.2. Maitrise curative de la contamination : Le nettoyage

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

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

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

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

2.2.1. Définition

Le nettoyage est une opération qui consiste à séparer et éliminer des éléments de souillures sur une surface donnée.

L'objectif du nettoyage est d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants afin de maîtriser du mieux possible le risque de contamination croisée.

Quelques points sont importants à souligner en termes de nettoyage

- Plus la souillure est petite plus l'adhésion à la surface sera forte.
- Plus l'étape de nettoyage intervient dans un délai important après la production plus la souillure est difficile à éliminer.
- La rugosité du matériel a un impact important sur la difficulté à réaliser le nettoyage [2.5].

2.2.2. Types de nettoyage

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

2.2.2.1. Nettoyage manuel



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

L'avantage de ce type de nettoyage est le ciblage des zones critiques du matériel difficilement atteignables avec d'autres types de nettoyage, le principal inconvénient est le manque de reproductibilité de la méthode. Pour cela, le mode opératoire doit être le plus détaillé possible, De plus, il faut s'assurer que les opérateurs appliquent bien la procédure de nettoyage où sont décrits la concentration de la solution de lavage, la température de l'eau de lavage, solution de lavage et le temps de nettoyage [5.6].

2.2.2.2. Nettoyage semi-automatique

Ce nettoyage permet de limiter l'intervention de l'opérateur (réduction du risque d'accident lors de la manipulation du détergent). Il s'agit d'une succession d'opérations manuelles et automatiques (préparation de solutions détergentes, démontage partiel pour la mise en place de système de lavage, pré rinçage manuel...) [5].

2.2.2.3. Nettoyage automatique

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

Les méthodes de nettoyage automatisées se basent sur l'utilisation des techniques d'aspersion (pression par les fluides circulants) et d'ultrasons (alternance de surpression et de dépression) bien qu'elles soient innovantes, ces méthodes requièrent des installations lourdes et sont coûteuses dans l'utilisation au quotidien et également en termes de maintenance[8].

2.2.3. Mécanisme de nettoyage

Le nettoyage est un processus durant lequel les salissures ou souillures sont séparées d'une surface solide à l'aide d'une solution de nettoyage ou d'un détergent, ce qui permet leurs mises en dispersion ou en solution.

On constate qu'au cours d'un nettoyage, trois interactions surviennent entre :



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

Dans tout type de nettoyage, il existe trois phases :

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

Les trois phénomènes essentiels du nettoyage sont le mouillage, le déplacement de la souillure et son anti-redéposition [2.5].

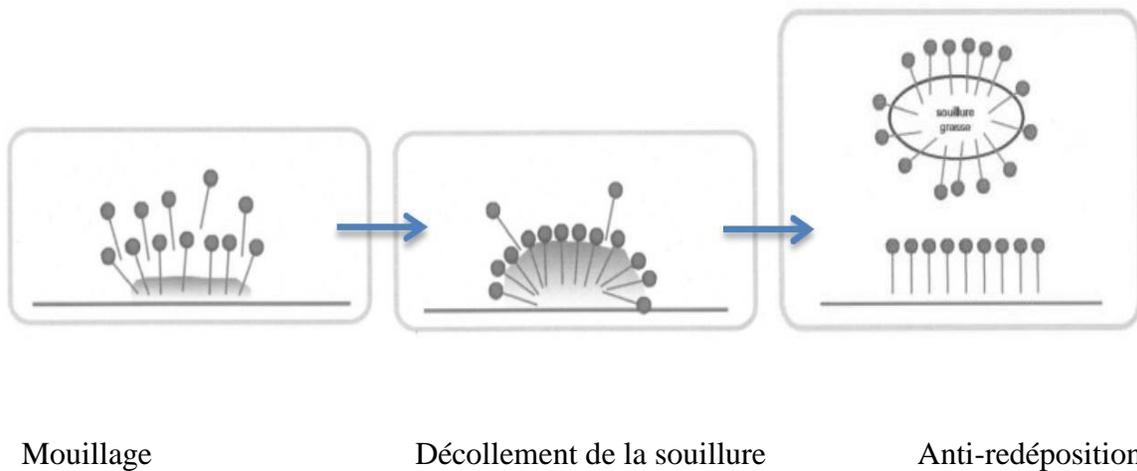


Figure 03 : Schématisation de l'action du détergent sur une souillure

2.2.4. Les 10 principes du nettoyage

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

1. Le processus de nettoyage doit être compatible avec les activités de production et avec la classe d'air de la zone de production (choix et qualification des moyens matériels en fonction).
2. Le processus de nettoyage doit respecter les surfaces à nettoyer (limiter l'abrasivité du procédé de nettoyage, compatibilité des détergents avec les matériaux à nettoyer).
3. Le nettoyage ne doit pas diluer ou étaler la souillure sur les surfaces.
4. Le nettoyage ne doit pas apporter de contamination supplémentaire.



5. Le nettoyage ne doit pas transférer de contamination d'une zone vers une autre.
6. Le procédé de nettoyage doit commencer dans la zone la plus critique (qui est la plus sensible à la contamination) pour se terminer dans la zone la moins critique.
7. Le procédé de nettoyage doit se dérouler de la zone la plus sale vers la zone la moins sale (cependant, si ce principe est en contradiction avec le principe 6, le principe 6 est prioritaire).
8. Il faut réaliser le nettoyage d'une zone dans le sens des flux d'air.
9. Le personnel doit être formé et habilité à réaliser les opérations de nettoyage et les équipements doivent être qualifiés. L'opérateur en charge du nettoyage est tenu de respecter le plus justement possible le mode opératoire.
10. Il faut toujours respecter les règles de sécurité lors des opérations de nettoyage pour limiter les risques pour l'opérateur, les risques pour le médicament et les risques pour l'environnement [2.6].

2.2.5. Paramètres influençant le nettoyage

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

Les 4 facteurs clés du nettoyage sont :

2.2.5.1.L'action chimique

Fait le plus souvent intervenir un détergent. Cette action sera dépendante du détergent choisi et de son dosage. Dans certains cas, on peut nettoyer sans détergent.

2.2.5.2.L'action mécanique

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

L'action mécanique apportée par l'opérateur (force physique) est un paramètre non négligeable et particulièrement dans le nettoyage manuel, d'où la nécessité de programmer des formations convenables aux opérateurs pour s'assurer de la réussite des opérations de nettoyage.



Tout supplément d'énergie mécanique apportée permet de réduire la température de fonctionnement ainsi que la durée du cycle de nettoyage.

L'action mécanique peut être provoquée de différentes manières : Agitation de la pièce lorsqu'on nettoie par trempée, agitation de la souillure, vitesse de circulation de la solution et pression avec laquelle la solution est projetée sur la surface à nettoyer.

2.2.5.3. Température de lavage

La température joue un rôle très important au cours de nettoyage, elle permet de :

- Abaisser la tension superficielle en améliorant l'adsorption des tensioactifs aux interfaces.
- Accélérer la cinétique des réactions chimiques telles que la saponification et l'hydrolyse.
- Ramollir les huiles, graisses, cires et faciliter la pénétration du détergent.
- Faciliter l'action séquestrant de certains adjuvants notamment les phosphates.

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

2.2.5.4. Le temps :

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

- Ces quatre paramètres sont réunis dans le cercle de SINNER (figure 8). Ces paramètres sont interdépendants et sont la clé d'un nettoyage réussi. Il faut donc trouver le meilleur équilibre possible entre ces quatre facteurs [2.5].

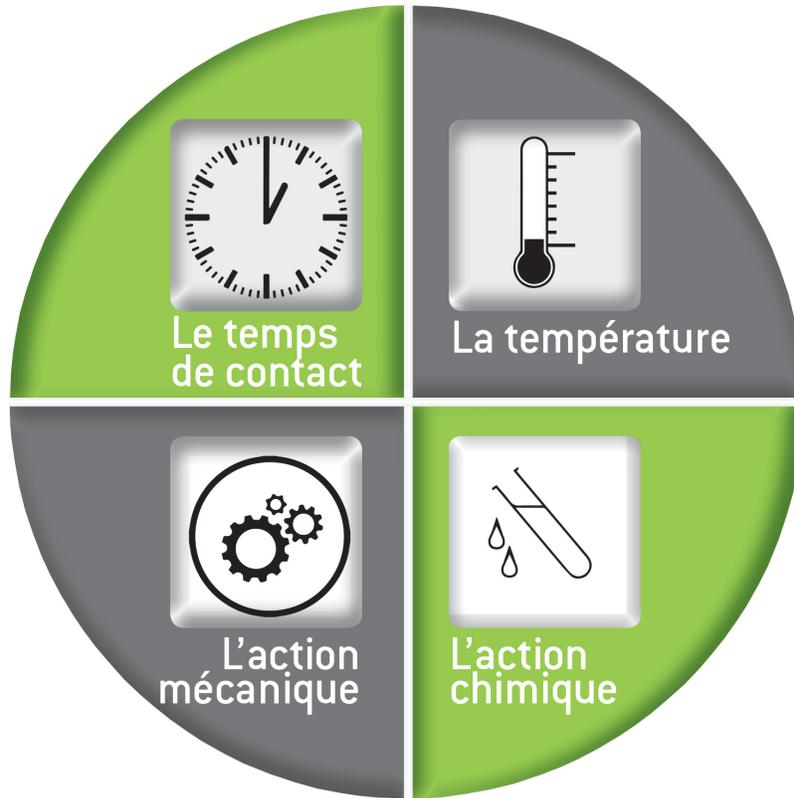


Figure 04: Cercle de Sinner

2.2.6. Choix des agents de nettoyage :

2.2.6.1. Détergents

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

Il existe plusieurs types de détergents :

- Des agents à caractère **alcalin**, qui permettent d'éliminer les souillures organiques huile, graisse, protéine et carbohydrates ex: **Hydroxyde de sodium, Hydroxyde de potassium, phosphate trisodique, métasilicate sodique.**



- Des agents à caractère **acide** contre les souillures inorganiques : dureté de l'eau et autres films minéraux (calcium, magnésium, fer...). Il s'agit de solutions **d'acide nitrique, phosphorique, citrique** ou des mélanges d'acides pouvant être renforcés avec des tensioactifs compatibles.
- Les **tensioactifs** ou détergents **neutres** composés organiques utiles tant dans les formulations alcalines comme dans les formulations acides pour fournir de la détergence. Ces molécules présentent au moins deux parties d'affinité différente, l'une est hydrophile (affinité pour l'eau) et l'autre lipophile (affinité pour les graisses) ; de telles substances sont dites amphiphiles. On distingue les tensioactifs anioniques, cationiques et amphotères et les tensioactifs « non ioniques » qui ne s'ionisent pas dans l'eau.

Le Choix du produit détergent dépendra :

- De la nature et de l'état des **souillures** et de leur degré d'incrustation dans le matériel, de la qualité de **l'eau** utilisée : dureté, caractère corrosif et éventuellement qualité microbiologique.
- De la nature du **support** et de son état de surface : l'efficacité du nettoyage est d'autant plus importante que la rugosité du matériau est faible. Le détergent ne doit pas présenter de caractère **agressif** vis-à-vis des surfaces à nettoyer. La liste des matériaux destinés à être en contact avec le produit doit être établie et leur **compatibilité** avec l'agent de nettoyage vérifiée.
- Du mode de nettoyage mis en œuvre : on utilisera :
 - Des produits peu moussants en cas de nettoyage manuel, ou des produits moussants pour les canons à mousse.
 - Des produits non moussants pour les nettoyages en place.
- De son **efficacité**: Si l'installation est multi-produits, on cherchera le produit ayant la plus haute efficacité pour nettoyer la **souillure la plus difficile à éliminer**.
- Le produit doit avoir un **coût** de mise en œuvre avantageux (temps de cycle, temps de contact, et temps de rinçage ne devront pas être trop élevés afin de ne pas immobiliser les équipements pendant une durée trop importante).

2.2.6.2. Désinfectants

Désinfection : opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés (norme NF T72-101).



Stérilisation: opération permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes portés par des milieux inertes contaminés, le résultat de cette opération étant la stérilité (norme NF T72-101).

Stérilité: état de ce qui est exempt de microorganismes viables (Pharmacopée Européenne 5^{édition}).

Les désinfectants les **plus utilisés : chlore, alcools, phénols, aldéhydes, ammoniums quaternaires, alkylamines, biguanides.**

Les critères de choix d'un désinfectant sont les mêmes que pour un détergent. S'y ajoutent ceux spécifiques aux désinfectants : En fonction des besoins, le produit doit présenter une **activité** bactéricide, fongicide, virucide, sporicide en fonction des objectifs fixés

Les BPF recommandent de mettre en place une **alternance** entre plusieurs désinfectants de formulations différentes afin **d'éviter les phénomènes de résistance** dans les zones à atmosphère contrôlée. Tous les désinfectants retenus devront alors être qualifiés [9.10].



CHAPITRE II

LA VALIDATION DE NÉTOYAGE



1. Définitions

1.1. Le nettoyage

Le nettoyage est l'action de séparer et d'éliminer des souillures généralement visibles d'une surface. L'objectif à atteindre est du domaine de la propreté (visuelle).

Le nettoyage est également défini comme l'ensemble des : « mesures prises pour l'élimination d'un produit dont la présence à l'état de traces dans un autre produit présente un risque mineur. » [11].

1.2. La validation

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

1.3. La validation de nettoyage

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

La validation des procédés de nettoyage a pour objectif de vérifier si ces procédés permettent d'éliminer efficacement les résidus de produits, les produits de dégradation, les excipients et/ou les agents de nettoyage, ainsi que le contrôle de contaminants microbiens potentiels. En outre, on doit s'assurer qu'il n'y a aucun risque de contamination croisée entre les ingrédients actifs [12].

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

2. Pré-requis à la validation de nettoyage

Afin de préparer au mieux la validation de nettoyage, certaines étapes doivent avoir été effectuées, il s'agit de :

- Rédaction de la procédure de nettoyage.



- Qualification du matériel et des agents de nettoyage.
- Qualification des locaux et des équipements à nettoyer.
- Habilitation du personnel chargé du nettoyage.

3. Contexte réglementaire de la validation de nettoyage

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

La validation de nettoyage est considérée comme un point critique et fait presque systématiquement l'objet des questions lors d'audits par des clients ou d'inspections par des agences européennes ou américaines [5.9].

- **Les BPF**

Constituent des recommandations d'application obligatoire

La validation

5.23. Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.

5.24. Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.

5.25. Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

5.26. Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.



- **Les GMPs**

Les Good Manufacturing Practices sont l'équivalent de BPF aux états unis. Concernant le nettoyage les GMP exigent que : « le matériel et les ustensiles doivent être nettoyés, entretenus et en fonction de la nature du médicament désinfectés et ou stérilisés à des intervalles de temps appropriés à fin de prévenir les dysfonctionnements ou contaminations qui modifieraient la sécurité, la force, l'identité, la qualité ou la pureté du produit médicamenteux au-delà d'autres exigences établis ».

4. Différents types de la validation de nettoyage

La validation de nettoyage est une exigence réglementaire pour assurer la qualité de médicament et bien sur la santé du patient, il existe 3 types de validation :

4.1. Validation prospective

L'établissement des preuves documentées que une pièce d'équipement / processus ou du système va faire ce qu'il prétend faire, basé sur une série de pré-planifiée de tests scientifiques tels que définis dans le Plan de validation. Elle est effectuée lorsque le procédé de fabrication a été modifié et que ces modifications peuvent influencer sur les caractéristiques finales du produit.

4.2. Validation concomitante

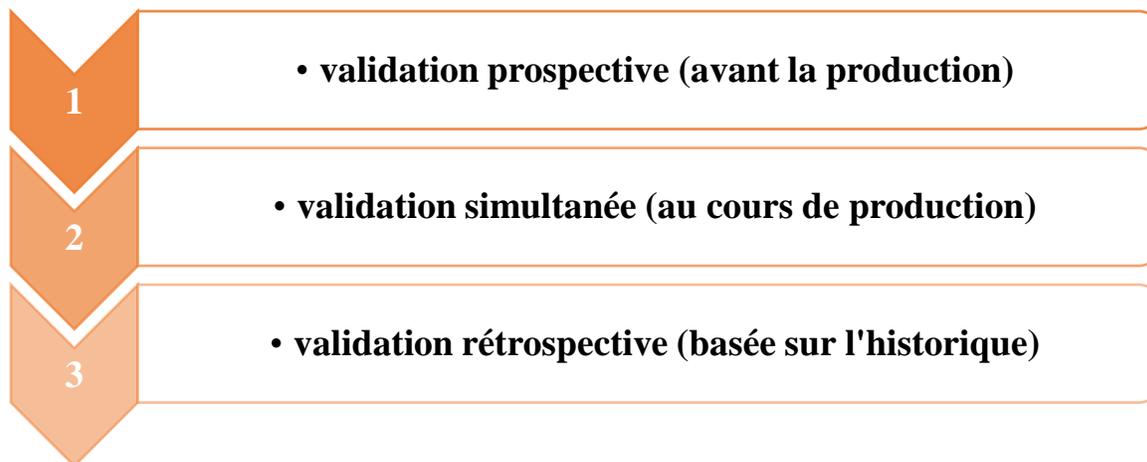
Est occupée lorsqu'un processus existant peut être localisée à être dans un état de commande en appliquant des tests sur des échantillons à des points stratégiques à travers un processus, et à la fin du processus. Toutes les données sont collectées en même temps que la mise en œuvre de la procédure jusqu'à ce que l'information disponible soit suffisante pour démontrer la reproductibilité du procédé. Pour la plupart des cas, c'est dans cette situation qu'est réalisée la validation de nettoyage. En effet, les procédures de nettoyage sont déjà existantes mais pas encore validées lors de la réalisation des essais de validation de nettoyage.

4.3. La validation rétrospective

L'établissement des preuves documentées que le processus fait ce qu'il prétend faire, fondé sur l'examen et l'analyse des données historiques. Pour réaliser une telle validation, les données doivent être suffisamment nombreuses et représentatives des lots fabriqués pour être pertinentes.



Cette validation est applicable pour les procédés de fabrication mais n'est pas applicable à la validation des procédés de nettoyage [5.13].



5. Les acteurs de validation

La validation de nettoyage est un processus qui implique l'ensemble de département et de service de l'industrie pharmaceutique.

Les principaux services impliqués sont l'assurance qualité, la production, le service de qualification/validation et le laboratoire de contrôle analytique et microbiologique. A ces services, il faut rajouter l'implication de la maintenance et de la logistique.

- L'**assurance qualité** tient un rôle central car elle se charge d'approuver toute la documentation nécessaire à la validation de nettoyage : modes opératoires de nettoyage, protocoles et rapports de la validation de nettoyage.
- La **production** possède les équipements et s'occupe de leur fonctionnement. Du responsable de production à l'opérateur, toute l'unité de production est impliquée dans la validation de nettoyage. Elle doit veiller à la formation des opérateurs de production aux procédures de nettoyage, au respect des procédures, à la réalisation du nettoyage et à l'inspection visuelle après chaque nettoyage. La production s'occupe également de la rédaction des modes opératoires de nettoyage des équipements et du matériel.
- Le **service de qualification/validation** s'occupe comme son nom l'indique de la réalisation des qualifications des équipements du site et de la validation des procédés de fabrication et de nettoyage. Son rôle est de rédiger les protocoles et les rapports en lien



avec la validation de nettoyage. Il s'assure de l'état qualifié des équipements avant la réalisation de la validation de nettoyage.

- Le **laboratoire de contrôle** analytique et microbiologique s'occupe de valider les méthodes de prélèvements et d'analyser des échantillons. Il participe à la rédaction des rapports de validation en compilant les données analytiques conformément aux protocoles d'analyses.
- Le **service HSE** va également être impliqué pour vérifier que tous les moyens sont mis en œuvre pour ne pas soumettre les opérateurs de nettoyage à des risques sécurité. Lors des démontages et lavages des pièces des équipements, l'ergonomie du poste de travail doit être adaptée. De même, ils sont en charge de s'assurer de la disponibilité des EPI nécessaires.

A cela, il faut ajouter la **maintenance** qui apporte son soutien à la production en s'occupant du maintien en bon état des équipements de nettoyage.

La **logistique** est aussi impliquée dans la validation de nettoyage : il faut organiser les plannings de production pour réaliser la validation de nettoyage en fonction des délais fixés dans le plan de validation. Il faut donc que la validation de nettoyage n'impacte pas négativement engagements pris pour mettre les produits sur le marché [5].



CHAPITRE III

DÉMARCHE À SUIVRE POUR UNE VALIDATION DE NETTOYAGE D'UNE CENTRALE DE PESÉE



Les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produit de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir attendre et vérifiées [1].

Principe de base de nettoyage est de minimiser la contamination entre les médicaments fabriqués sur le même équipement.

Avant d'entamer la validation de nettoyage l'industrie devra effectuer ses choix: sélection du ou des contaminant(s) à rechercher, des surfaces générales et des équipements, des critères d'acceptation, des méthodes de prélèvement et sélection des méthodes analytiques.

Pour atteindre les résultats estimés il faut suivre les étapes suivantes [14] :

- Sélection du **contaminant** à rechercher
- Détermination des **critères d'acceptation**
- Choix et validation des méthodes de **prélèvement**
- Choix et validation des **méthodes d'analyse de traces de contaminant**
- Expérimentation sur **terrain** et reproductibilité du procédé de nettoyage.
- Suivi, maîtrise des changements et revalidations

La rédaction de la procédure de validation de nettoyage est un élément clé au centre de cette démarche. Il est nécessaire de mettre en place des moyens adaptés (matériel, opérateurs, encadrement ...) de définir les tâches de chaque participant de nommer un responsable de projet pour la mise en place et le suivi.

1. Sélection de contaminant à rechercher

Le choix du contaminant à rechercher dépend de la nature et du niveau de risque des produits fabriqués et de leur environnement.

Comme a été cité précédemment le contaminant peut être de nature [8] :

- Chimiques : les principes actifs, les excipients, les agents de nettoyage, leurs produits de neutralisation ou leurs produits de dégradation.



- Microbiologiques: bactéries, micro-organismes, pouvant se développer sur le matériel. Cette contamination est appréciée selon les cas par le dénombrement des germes totaux et/ou des germes spécifiés.
- Particulaires : filaments provenant des tissus d'essuyage, des poils de brosse, poussière.

1.1. Méthode de groupage

La validation de nettoyage peut être simplifiée par la méthodologie de **groupage**. Ce concept est basé sur une réflexion préliminaire qui consiste en la **détermination d'un ou plusieurs « pire(s) des cas »** puis la validation de nettoyage est effectuée sur ce « pire des cas ». La réalisation de la validation de nettoyage est ensuite considérablement allégée du fait que tous les produits concernés par la même procédure de nettoyage et n'était pas le « pires de cas » sont implicitement validés. Il est important de noter que cette démarche n'est acceptée par les autorités que dans la mesure où chaque choix est justifié et documenté.

1.2. Worst case

Il est présumé que si un équipement devient propre dans les conditions défavorables, il sera aussi nettoyé dans les conditions plus favorables.

Il faut créer un tableau récapitulatif de tous les produits fabriqués sur le site avec les critères suivants afin de déterminer le produit « worst-case »:

- Nature de la matière première principe actif ou excipient
- Etat physique de la matière première
- Solubilité dans l'alcool
- Nettoyabilité
- Toxicité
- Volatilité et pulvérulence

Chacun de ces critères est quantifié et un coefficient indiquant son importance lui est attribué.

Un score final résulte de la multiplication des coefficients précédents. Le produit pire cas correspond à celui ayant le score le plus élevé.



1.2.1. Nature de la matière première principe actif ou excipient

une contamination croisée par un PA peut entraîner un effet néfaste pour la santé humaine alors que les excipients sont pharmacologiquement inactifs à l'exception des excipients à effet notoire qui peuvent entraîner certaines intolérances individuelles.

Tableau 01 Classification des PA selon la nature

Nature de la matière première (N)	Coefficient attribué
Excipient sans effet notoire	N = 1
Excipient à effet notoire	N = 2
Principe actif	N = 4

1.2.2. Etat physique de la matière première

l'état physique de la matière solide ou liquide est directement lié à la difficulté de nettoyage des composantes de la centrale de pesée. Les matières à l'état solide sont généralement plus difficiles à nettoyer par rapport aux matières à l'état liquide.

Tableau 02 Classification des PA selon l'état physique

Etat physique de la matière première (E)	Coefficient attribué
Liquide	E = 1
semi solide (pâteux)	E = 2
Solide	E = 3

1.2.3. Solubilité dans l'alcool

S'agissant d'une centrale de pesée, le seul solvant qui peut être utilisé à part l'eau est l'alcool (essuyage final), un produit a plus de chance d'être présent après nettoyage s'il est peu soluble ou insoluble dans l'alcool.



Tableau 03 Classification des PA selon la solubilité

Solubilité dans l'alcool (critère décrits dans la pharmacopée européenne) (S)	Coefficient attribué
Très soluble, facilement soluble et soluble	1
assez soluble et peu soluble	2
très peu soluble et pratiquement insoluble.	3

1.2.4. Nettoyabilité

Il s'agit de la facilité ou de la difficulté de nettoyabilité des surfaces de la CDP. Ces données sont recueillies auprès d'un opérateur qualifié et ayant une expérience suffisante en matière de nettoyage des surfaces de la CDP après pesée de chaque matière.

Tableau 04 Classification des PA selon la nettoyabilité

Nettoyabilité	Coefficient attribué
Facile à nettoyer	S = 1
Moyennement facile à nettoyer	S = 2
Difficile à nettoyer	S = 3

1.2.5. Toxicité

La toxicité évalue le risque de contamination croisée sur la santé humaine, elle est chiffrée par la dose létale 50 (DL50), c'est la dose d'une substance qui cause la mort de 50% d'une population d'animal soumise à l'étude de toxicité aiguë par voie orale. Elle est exprimée en quantité de la substance par unité de poids de l'animal (en Kg).



Tableau 05 Classification des PA selon la toxicité

Toxicité (T)	DL 50	Coefficient attribué
Légèrement toxique	5 – 15 g / Kg	T = 1
Moyennement toxique	0,5 – 5 g / Kg	T = 2
Très toxique	50 – 500 mg / Kg	T = 3
Super toxique	< 50 mg / Kg	T = 4

1.2.6. Volatilité et pulvérulence

Une matière première volatile peu se propager dans le box de pesée et se déposer sur des surfaces difficilement accessibles au nettoyage (angles, joints...). Ces surfaces constituent une source de contamination pour tout le box e y compris les matières à peser.

Tableau 06 Classification des PA selon la volatilité

Volatilité (V)	Coefficient attribué
Non volatile	V = 1
Volatile	V = 2

1.2.7. Score de criticité

Le produit P des coefficients des critères de sélection le plus élevée correspond au PA pire cas.

$$P = N \times E \times S \times T \times V \times Ne$$

Au cas d'égalité des valeurs de P (plus élevée), la hiérarchie des critères est donnée comme suit ;

Nature > Toxicité > Solubilité >Nettoyabilité> Volatilité > Etat physique

Matrice : critère de sélection / choix du pire cas



Tableau 07 Score final de criticité

Matière première	Nature	Toxicité	Solubilité	Nettoyabilité	Volatilité	Etat physique	Produit P
PA 01							
PA 02							
.....							
PA n							

1.3. Avantages et inconvénients de la méthode de groupage

Tableau 8 Avantages et inconvénients des différentes méthodes de groupage

Avantages	Inconvénients
Réduit le nombre d'essais à réaliser lors des validations	Risque de surnettoyage des produits non worst case
Meilleure connaissance des procédés du site (la méthodologie de groupage oblige à faire un état des lieux précis des produits)	
Diminution du nombre des recettes de nettoyage	Si introduction d'un nouveau produit« worst-case», nécessité de refaire l'ensemble du travail de groupage (scoring, calcul du critère d'acceptation)



Gain de temps si introduction d'un nouveau produit sans validation nécessaire si couvert par le produit

« worst-case »

Groupage parfois difficile à effectuer

2. Sélection des critères d'acceptation

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

Il existe quatre méthodes pour calculer les limites d'acceptation admis :

- Dose thérapeutique
- Présence de traces
- Critère organoleptique
- Données de toxicité

2.1. Dose thérapeutique

La dose thérapeutique est utilisée quand le principe actif ou un autre composant de A (produit antérieur) est considéré comme contaminant.

On part de la prémisse que la quantité du contaminant A présente dans la dose quotidienne du produit B qui sera fabriqué ensuite dans l'équipement, doit être inférieure à une fraction déterminée de la dose thérapeutique du contaminant (1/1000)

Cette valeur du 1/1000 a trois fractions de 10 obtenues par le raisonnement suivant; une fraction parle du fait qu'il est considéré qu'une spécialité pharmaceutique ne présente pas d'effets nocifs au 10% de sa dose thérapeutique, la deuxième est un facteur correcteur et la troisième est ajoutée pour que le processus de validation soit considéré robuste.

Calcul de la dose thérapeutique : elle est calculée selon la formule de MACO

$$MACO = \frac{Sf \times Ds \times Bs}{Dl \times S}$$



MACO est le seuil maximal de produit résiduel en mg/cm²

S_F est le facteur de sécurité, dont la valeur est fonction de la forme galénique du produit :

- Pour les formes topiques : SF = 0,01
- Pour les formes destinées à la voie orale : SF = 0,001
- Pour les formes destinées à la voie injectable: SF =0,0001

D_{sest} est la plus petite dose thérapeutique du produit recherché (mg/jour)

B_{sest} est la plus petite taille de lot de tous les produits étudiés (mg)

D_L est la plus grande dose journalière de produit passant par ce matériel (mg/jour)

S est la surface totale de l'équipement.

2.2. Présence de traces (approche des 10 ppm)

Le contaminant doit être présent dans les quantités normalement appelées «traces».

Dans l'actualité, beaucoup de méthodes analytiques permettant la détection de quantités très petites, sont disponibles.

En général, une limite de 1 -10 ppm (non plus de 1-10 ppm de contaminant A présent dans le produit ultérieur B) est acceptée.

Formule de calcul :

$$Q_d = 10 \text{ ppm} \frac{T}{S}$$

Q_d: Quantité de contaminant admise dans le produit (mg/cm² ou ml)

T: Taille du lot de produit B

S: Aire de l'équipement (lorsque réalisé par de l'eau de divisée rinçage, elle est par le volume de l'équipement)

2.3. Critères organoleptiques



Le contaminant provenant de la production antérieure A, ne doit pas être détecté dans un examen organoleptique réalisé avant la production du produit ultérieur B.

Les quantités pouvant être détectées par l'observation visuelle des surfaces intérieures de l'équipement sont de l'ordre de 1-20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

À l'aide d'une illumination visible ou UV à 340-380 nm, la sensibilité est multipliée par 3 à 4 fois.

2.4. Données de toxicité

Elle est utilisée lorsque le détergent utilisé dans le nettoyage ou les désinfectants, les dissolvants ou bien les produits de dégradation sont considérés comme contaminants.

Elle peut aussi être utilisée avec des produits nouveaux, pour lesquels la valeur de la dose thérapeutique n'a encore été établie (produits en phase de développement).

Cette méthode est souvent assez incorrecte et requiert un effort de recherche dans des sources d'information telles que:

- Données des fournisseurs sur la sécurité (agents de nettoyage, désinfectants, dissolvants, etc...)
- Limites établies par les organismes officiels (EPA, OSHA, etc.)

La dose toxique ou la dose provoquant quelque effet nocif est, en général, une fraction de la DL_{50} par voie orale en rats ou de DL_{50} par voie cutanée en lapins.

Elle calculé par les formules suivantes:

$$\text{ADI} = \text{NOEL} \cdot \text{AAW} \cdot \text{SF}$$
$$\text{NOEL} = \text{LD}_{50} / \text{Facteur empirique}$$

AAW : average adult weight (70kg) le poids moyen d'un être humain

ADI : acceptable daily intake soit le niveau acceptable administré par jour (eng/kg de poids corporel/ jour)

LD_{50} : dose létale 50



NOEL : no observed effect level, soit le niveau où aucun effet n'est observé (eng/kg de poids corporel/jour)

SF : a safety factor estimé comme précédemment

2000 : facteur empirique

On peut ensuite calculer MACO :

$$\text{MACO} = \frac{ADI \times BS}{LDD} = \frac{LD50 \times AAW \times SF \times BS}{LDD \times 2000}$$

LDD : largest daily dose of any product made in the same equipment soit la dose journalière maximale de produit fabriqué dans le même équipement.

En général, on réalise le calcul pour ces trois et puis on choisit le plus défavorable.

3. Sélection et validation des méthodes de prélèvement

La méthode de prélèvement est choisie en fonction de contaminant recherché de l'équipement ou de la surface générale considérée, de sa facilité de mise en œuvre et de rendement de prélèvement [15].

La validation de la méthode de prélèvement doit être effectuée en parallèle à la validation analytique de la méthode sélectionnée. Les résultats de ces validations doivent être exploités conjointement et non séquentiellement afin d'adapter au mieux les conditions de prélèvement et d'analyse.

3.1. Sélections des points de prélèvement



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

En toute rigueur, l'ensemble des surfaces liées à la totalité du procédé de fabrication doit être pris en compte. La validation du nettoyage pour l'élément d'un groupe entraîne celle de l'ensemble des éléments de ce groupe (CEFIRA)

- Pour chaque procédure de nettoyage, identifier et lister tous les équipements nettoyés selon cette procédure.
- Déterminer la facilité de nettoyage selon le design, l'accessibilité, le fonctionnement, les matériaux de l'équipement, déterminer la probabilité d'accumulation de produit dans chaque équipement.

3.2. Nombre de points à prélever

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

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

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

3.3. Différents types de prélèvements

3.3.1. Prélèvements « directs »

Le prélèvement direct est possible uniquement sur une unité de surface bien définie (nature et taille) soit par contact, essuyage ou swab, écouvillonnage. Ces 3 techniques peuvent être menées à sec ou en imprégnation avec un solvant ou en combinaison selon les cas.

Le prélèvement direct nécessite la définition et la justification des points de prélèvement avec l'élaboration d'un plan d'échantillonnage [16].

3.3.2. Prélèvement « indirect »



La méthode indirecte de prélèvement se fait par les eaux de rinçage. On prélève à un certain point de l'équipement un volume défini de la dernière eau de rinçage (le volume doit être déterminé par avance en fonction de la méthode d'analyse qui sera utilisée par la suite). Cette méthode est utilisée quand il n'est pas possible d'aller réaliser les prélèvements par méthodes directes dans l'équipement ou que la surface de l'équipement est trop petite.

On distingue deux types de prélèvements par rinçage :

- Rinçage supplémentaire : est réalisé après un procédé complet de nettoyage. Il s'effectue par aspiration trempage ou circulation avec ou sans agitation. Il est parfois réalisé à une température différente du procédé de nettoyage pour ne pas favoriser le développement microbien.
- Rinçage final : correspond à un prélèvement dans le solvant de rinçage ou de trempage. Il est utile pour la recherche des résidus de détergent. Ce mode de prélèvement est à prioriser par rapport au rinçage supplémentaire.

Plus désirable est une combinaison des deux méthodes **directe et indirecte**.

3.3.3. Méthode par placebo

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

Tableau 09 Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvement [17.18]



AVANTAGES	INCONVENIENTS
Prélèvement direct	
Conformité aux exigences de la FDA et aux recommandations des BPF	Le plan d'échantillonnage doit être représentatif
Meilleure connaissance de la répartition de la contamination dans l'équipement	
Possibilité de modélisation au laboratoire du taux de récupération	Difficulté de réalisation sur le terrain (accessibilité, reproductibilité,...)
Concentration importante de l'échantillon permettant une détection analytique plus facile que dans le cas des eaux de rinçage	Validation de la méthode analytique lourde
Possibilité de récupérer des résidus qui nécessitent une action physique et mécanique (résidus séchés sur les surfaces)	Nécessité de valider les critères suivants : ✎ Taux de recouvrement ✎ Calculs des surfaces des équipements ✎ Rendement d'extraction des échantillons
Possibilité d'évaluer la contamination des endroits difficiles à nettoyer	
Adapté à de nombreux équipements	
Prélèvement indirect	
Permet l'échantillonnage de surfaces non accessibles	La contamination résiduelle ne peut pas être cartographiée
Calcul de la surface de chaque équipement non nécessaire	Non utilisable sur tous les équipements
Augmentation du taux de récupération possible par évaporation du solvant	Problèmes de sécurité et coût de mise en œuvre pour les autres solvants que l'eau
Contamination plus représentative de l'ensemble des surfaces à évaluer	Connaître le volume total de fluide de rinçage

Prélèvement par rinçage supplémentaire



Volume réduit permettant une grande sensibilité de la méthode	Un rinçage de plus peut être nécessaire en cas d'utilisation de solvant n'entrant pas dans le procédé de production
Choix du solvant permettant une meilleure solubilisation du traceur par rapport au rinçage final	
Prélèvement par rinçage final	
Rinçage reproductible dans le cas des nettoyages automatisés	Critère d'acceptation insuffisant : le dernier rinçage donne le résultat de la contamination éliminée et non de la contamination résiduelle
	Dilution importante du contaminant
	Insuffisant seul pour la FDA
Méthode placebo	
Simulation des conditions réelles de fabrication	Utilisable seulement lorsque la contamination est récupérée de façon homogène dans le placebo, donc non applicable pour les formes solides, plutôt applicable pour les formes liquides
Mise en œuvre facile	Temps d'immobilisation des équipements et donc cout élevé
Pas de développement de nouvelle méthode analytique lorsque la sensibilité le permet	Impossible d'effectuer une cartographie de la contamination résiduelle
	Le risque de trop grande dilution peut poser des problèmes de seuil de détection de la méthode analytique
	L'interférence des excipients diminue la sensibilité de la méthode analytique

3.4. Validation de la méthode de prélèvement



La validation de la méthode de prélèvement est une étape obligatoire. Elle a pour but de s'assurer que cette méthode de prélèvement permet de récupérer de façon adéquate le résidu contaminant présent sur les surfaces. Ceci est démontré par une **étude des taux de recouvrement**.

Le taux de recouvrement est défini comme le rendement obtenu après contamination d'une surface déterminée par une quantité connue de traceur.

Les études des taux de recouvrement consistent à déposer une quantité connue de traceur sur un support de prélèvement. La surface est échantillonnée par la méthode que l'on cherche à valider et l'échantillon est analysé par la méthode analytique validée.

$$R (\%) = \frac{\text{quantité de résidu retrouvée après échantillonnage}}{\text{quantité de résidu déposé}} \times 100$$

Il doit être utilisé pour ajuster les résultats analytiques obtenus afin de compenser le recueil incomplet des résidus et refléter ainsi la contamination potentielle.

Les études de taux de recouvrement sont réalisées dans des conditions identiques ou aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement définies lors de la mise au point. Il est aussi réalisé sur au moins 3 concentrations.

Des taux de récupération acceptables doivent être supérieurs à 70%.

Le coefficient de variation: il peut être calculé globalement ou pour chaque concentration

- Si le CV > 10% : le taux de récupération le plus faible est retenu et confirmé par des essais complémentaires si nécessaire
- Si CV < 10% : le taux de récupération est choisi entre la moyenne et le pire des cas [19].

4. Sélection et validation des méthodes d'analyse

La méthode d'analyse doit être validée et suffisamment sensible. Le choix sera fait entre des méthodes qualitatives et des méthodes quantitatives, ces dernières seront privilégiées dans tous les cas où cela sera possible.



Le choix de la méthode analytique peut se porter soit sur des techniques spécifiques présentant la particularité de ne rechercher que le seul traceur, ou des techniques globales rendant compte de la contamination totale.

4.1. Méthodes utilisées

4.1.1. Analyse physico-chimique

Le tableau suivant décrit les caractéristiques et les applications des principales méthodes analytiques utilisées pour le dosage des traces de contaminant [2].

Tableau 10 Caractéristiques des différentes méthodes analytiques [2]

Méthodes d'analyse	Caractéristiques				Application	
	Sensibilité	Spécificité	Simplicité	Coût	Résidus chimiques	Agent de nettoyage
Résistivité / Conductivité	++	+	+++	++	Non	Oui
Perte a la dessiccation	++	+	+++	++	Oui	Oui
Dosage acide base	++	+	+++	++	Non	Oui
Spectrophotométrie UV-visible	+++	++	+++	++	Oui	Non
CCM	++	+++	++	++	Oui	Non
CLHP	+++	+++	+	+++	Oui	Non
CPG	+++	+++	+	+++	Oui	Oui
COT	+++	-	++	+++	Oui	Oui

+ :faible, ++ : moyen, +++ : élevé.



4.1.2. Analyse microbiologique :

Tableau 11 : Caractéristiques des différentes méthodes de prélèvement [9]

Méthode d'analyse	Caractéristiques							
	Méthodes de prélèvement			Fiabilité	Identification	Rapidité	Simplicité	Cout
	Contact	Ecouvillonnage	Rinçage					
Incubation d'un gélose								
Boite de contact	x			+++	Oui	2-5 j	+++	+
Film à réhydrate	x		X	++	Oui		++	
Ensemencem ent direct	X	x		+++	Oui	14 j	+++	+
Filtration sur membrane			X	+++	Oui	7 j	+++	+
Atp_métrie		x	X	+	Non	3-5 h	+++	++
EPI Fluorescence		x	X	++	Oui*	1-2 j	++	+++
Test LAL			X	+++	Non	Qlqs h	++	++

+ Faible ++ moyen +++ élevé * pour quelques germes

Test LAL = lysat d'amoebocytes de limule, permet la détection des endotoxines bactériennes

4.2. Choix de la méthode

Un grand nombre de méthodes analytiques sont utilisées pour analyser les échantillons prélevés sur un équipement. Le choix d'une technique est souvent un compromis entre le coût de l'appareil et de fonctionnement, le temps d'analyse, des paramètres tels que la résolution, la sensibilité la spécificité et la limite de détection.



Certains industriels pensent qu'une méthode non spécifique ne peut pas être acceptable, et que lors de l'utilisation de la mesure du COT, les résultats doivent être corrélés à ceux obtenus avec une analyse par CLHP. Ces affirmations méritent d'être discutées :

Les méthodes non spécifiques sont souvent considérées comme moins fiables que les méthodes spécifiques. En réalité, en raison de cette non spécificité, les seuils d'acceptation sont bien définis, le fait d'utiliser une méthode comme la mesure du COT rend encore plus difficile pour l'industriel d'atteindre ses objectifs.

Les seules exigences de la FDA concernant l'utilisation de telles méthodes sont que l'oxydation de l'échantillon et la mesure du CO₂ soient appropriées. Il suffit donc de démontrer l'applicabilité de la méthode au cas étudié. D'autre part, tout le carbone mesuré devra être considéré comme provenant du traceur recherché, et le carbone présent au départ de l'analyse devra être minimisé.

De plus, le fait de devoir relier les résultats de cette méthode à une méthode spécifique comme la CLHP n'est en aucun cas une obligation.

En effet, si cela implique que les deux méthodes soient validées, compte tenu de la lourdeur de la démarche, on peut se demander dans quelle mesure cela présente un intérêt. Si l'on dispose d'une méthode de CLHP validée, il paraît inutile de développer une autre méthode. Ajoutons qu'en utilisant une méthode spécifique, la probabilité d'atteindre les critères d'acceptation est plus importante (elle présente moins d'interférence qu'une méthode non spécifique).

En conclusion, les deux types de méthodes peuvent être utilisés, à condition d'être utilisés correctement [6].

4.3. Validation analytique

La validation d'une méthode analytique se fait selon des critères qui sont :

- La spécificité
- La linéarité
- L'exactitude
- La fidélité
- La robustesse



- La limite de détection
- La limite de quantification

4.3.1. Spécificité

La spécificité de la méthode analytique vis-à-vis du traceur doit être validée en prenant en compte :

- Les autres produits entrant dans la composition du produit fini,
- Les autres produits passant sur le même équipement,
- Les produits de dégradation,
- Le ou les solvants utilisés,
- Le détergent,
- Le support d'essuyage (SWAB, ect),
- Le support à prélever.

4.3.2. Linéarité

La fourchette de linéarité à prendre en compte dépend du critère d'acceptation rapporté à la méthode analytique.

Déférentes approches sont possibles :

- Si le critère est proche de la limite de quantification, linéarité autour de la LOQ.
- Si le critère est supérieur à la limite de quantification, la linéarité peut être réalisée entre 80 et 120 % du critère d'acceptation [16].

4.3.3. Exactitude

Elle exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée soit comme une valeur conventionnellement vraie, soit comme une valeur de référence acceptée, et la valeur trouvée (valeur moyenne) obtenue en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois.

Dans le cadre de la validation de nettoyage, l'exactitude est assimilée à la mesure du taux de recouvrement : elle mesure l'écart entre la valeur vraie, c'est-à-dire la quantité de traceur



effectivement déposée sur la surface, et la valeur trouvée, c'est-à-dire la quantité récupérée. On tolère un taux de recouvrement supérieur à 70 % [6].

4.3.4. Fidélité

La fidélité de la procédure représente la qualité de l'accord entre des mesures répétées effectuées sur un même échantillon dans des conditions constantes et déterminées.

La fidélité rend compte de la variabilité des résultats effectués sur des produits identiques et dans des conditions présumées identiques.

Cette variabilité peut provenir de différents facteurs :

- L'opérateur
- Matériel utilisé
- L'environnement (température, humidité)
- Réactifs utilisés (changement de lot.....)

La fidélité va varier entre deux valeurs extrêmes :

Une minimale ou **répétabilité** : un même opérateur va refaire n fois la même détermination dans des conditions de répétabilité : même matériel, même condition, même jour

L'autre maximale ou **reproductibilité** : (n) opérateurs refont la même détermination dans des conditions de reproductibilité : opérateur différent et/ou matériel différent et/ou jour d'analyse différent... [20]

4.3.5. Sensibilité

Il s'agit de la capacité d'une méthode à enregistrer de faibles variations de la concentration. Elle constitue en somme la variation minimale qu'il faut imposer à la grandeur X à déterminer pour obtenir une variation significative du signal mesuré y.

4.3.6. Seuil de détection et de quantification



Le seuil de détection est la plus petite quantité d'une substance que l'on peut détecter sans pouvoir la quantifier. De même, le seuil de quantification est la plus petite quantité d'une substance que l'on peut quantifier [6].

Leur détermination est faite selon le protocole suivant :

On effectue n mesures indépendantes sur des échantillons contenant l'ensemble des constituants. L'amplitude maximale du bruit de fond, notée h , est mesurée sur un intervalle d'environ 20 fois la largeur du pic principal à mi-hauteur. H représente la hauteur du pic. Le rapport signal/bruit (S/B) est déterminé par la formule suivante :

$$S/B = 2 \times h / H$$

En fonction du rapport S/B obtenu lors de la première analyse, des dilutions de l'échantillon sont préparées et analysées jusqu'à obtenir des valeurs de :

$S/B = 3$, correspondant au seuil de détection

$S/B = 10$, correspondant au seuil de quantification

Dans le cadre de la validation de nettoyage, les limites de détection et de quantification doivent être déterminées sur le traceur, le seuil de quantification devra être inférieur au critère d'acceptation affecté du taux de recouvrement.

Si tel n'est pas le cas, la méthode analytique devra être optimisée.

4.3.7. Robustesse

L'étude de la robustesse permet de définir les variations admissibles de chacun des paramètres opératoires qui sont susceptibles de modifier le résultat de l'analyse (ex PH, débit, conditions d'extraction.....)

On applique la procédure d'analyse en faisant varier les paramètres retenus, pour diminuer le nombre d'essais à réaliser on utilise un plan d'expérience factoriel [20].

5. Reproductibilité du procédé de nettoyage :



La validation de nettoyage doit être démontré après nettoyage majeur de trois lots fabriqués successivement, tous les résultats d'analyses (physicochimiques et microbiologiques doivent être conformes aux spécifications pré-établies.

6. Durée de validité du nettoyage et revalidation

6.1. Temps de latence entre la fin de la production et le nettoyage

Cette durée est aussi appelée DEHT (Dirty Equipment Hold Time).elle doit être définie et validée car elle peut influencer sur l'efficacité du nettoyage.

En effet, plus le temps est long, et plus les salissures peuvent coller sur les surfaces ce qui rend plus difficile leur désincrustage. De plus, ce temps d'attente peut favoriser la croissance microbienne [5].

6.2. Temps de latence entre la fin du nettoyage et le début de la production

Il s'agit du CEHT ou Cleaned Equipment Hold Time, c'est-à-dire le temps entre le nettoyage et la reprise de la production. Ce temps correspond au temps de stockage des équipements propres avant leur utilisation en production. En fonction des conditions de stockage (température, humidité) et de la façon de stocker les équipements (en sachet ou à l'air libre), il y a des risques pour que l'équipement ne soit plus dans le même état de propreté qu'à la fin du nettoyage [5].

6.3. Revalidation

La validation du nettoyage est renouvelée périodiquement selon une fréquence qui tient compte des spécificités de l'activité ou ponctuellement, lors d'un changement d'équipement, de surface générale, d'agent de nettoyage ou de procédure de nettoyage. Lorsqu'aucun changement n'est effectué la revalidation périodique sera suffisante.

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

Il faudra donc étudier sur le nouveau produit tous les critères étudiés lors de la sélection du traceur. La méthode de calcul des scores de criticité trouve ici tout son intérêt : il suffira de



calculer le score du nouveau produit pour déterminer si celui-ci est plus critique que le traceur étudié [6].

Certains critères comme la nettoyabilité ou la probabilité de dépôt sur les surfaces ne pourront être déterminés qu'après la fabrication d'un certain nombre de lots. Le score calculé sera donc provisoire, puis définitif lorsque le recul sera suffisant.

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

7. Documentation de la validation de nettoyage

7.1. La procédure de validation de nettoyage

Pour chaque validation de nettoyage, un protocole est rédigé et approuvé. Il contient :

- L'objectif de la validation du procédé,
- Les responsabilités pour effectuer et approuver les études de validation,
- Une description de l'équipement utilisé,
- L'intervalle entre la fin de la production et le début du nettoyage,
- Le nombre de lot du même produit, qui peut être manufacturé durant une campagne avant un nettoyage complet,
- Les méthodes détaillées de nettoyage utilisées pour chaque produit, chaque procédé de fabrication ou chaque pièce d'équipement,
- Le nombre de cycles de nettoyage à être exécutés de façon consécutive.
- Toute exigence de surveillance routinière [14].
- Les méthodes d'échantillonnage accompagnées d'une justification expliquant pourquoi une méthode d'échantillonnage particulière a été utilisée,
- Les endroits d'échantillonnage sont clairement définis,
- Des données sur les études de récupération au besoin,



- Des méthodes d'analyse validées, incluant la limite de détection et la limite de quantification;
- Les critères d'acceptation avec les justifications pour l'établissement de certaines limites,
- Autres produits, procédés et équipements pour lesquels la validation prévue est valide selon un concept de la méthode des extrêmes,
- Un système de contrôle / revalidation

7.2. Les fiches de tests

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

Ces fiches de test doivent être les plus précises possible, indiquer le matériel utilisé, chaque dérive observée par rapport au protocole et tous les résultats obtenus. Elles permettent ainsi d'alléger considérablement la rédaction du rapport.[6]

7.3. Le rapport de validation

Ce document a pour fonction d'analyser les données brutes dans le but de prendre une décision ou de traduire une tendance.

Il est rédigé en rappelant le principe de la validation, les critères d'acceptation et en tenant compte des éventuelles déviations par rapport au protocole initial. [11]



PARTIE PRATIQUE

APPLICATION AU CAS D'UNE

CENTRALE DE PESEE



MATÉRIEL ET MÉTHODES



Cette application a été réalisée dans le cadre d'un mémoire de fin d'études, dans une entreprise nationale de production pharmaceutique BIOPHARM Industrie, située dans la zone industrielle Oued Smar - Alger.

Notre travail a pour objectif de proposer une stratégie globale de validation de nettoyage d'une centrale de pesée.

La centrale de pesées est nettoyée par un personnel qualifié, selon une procédure qui détaille les opérations de nettoyage, entre deux lots d'un même produit, entre deux lots des produits différents, après un arrêt dépassant 72 h, en fin de journée, en fin de semaine et en fin de mois. C'est cette procédure de nettoyage qui fera l'objet d'une validation.

La CDP de BIOPHARM industrie est organisée en plusieurs zones ;

- Le magasin : où se trouvent les matières premières à peser pour la fabrication d'un nombre de lots précis pour une journée
- Les box de pesée : deux box identiques où sont pesées les matières premières sous un flux d'air laminaire à **15 mm H₂O (1,45.10⁻³atm)**

Chaque box contient 3 balances :

- Balance 1 : capacité 300 Kg ± 3g
- Balance 2 : capacité 420g ±1mg
- Balance 3 : capacité 64 Kg
- La zone de stockage intermédiaire : où sont regroupées les matières pesées dans des sacs alimentaires étiquetés.

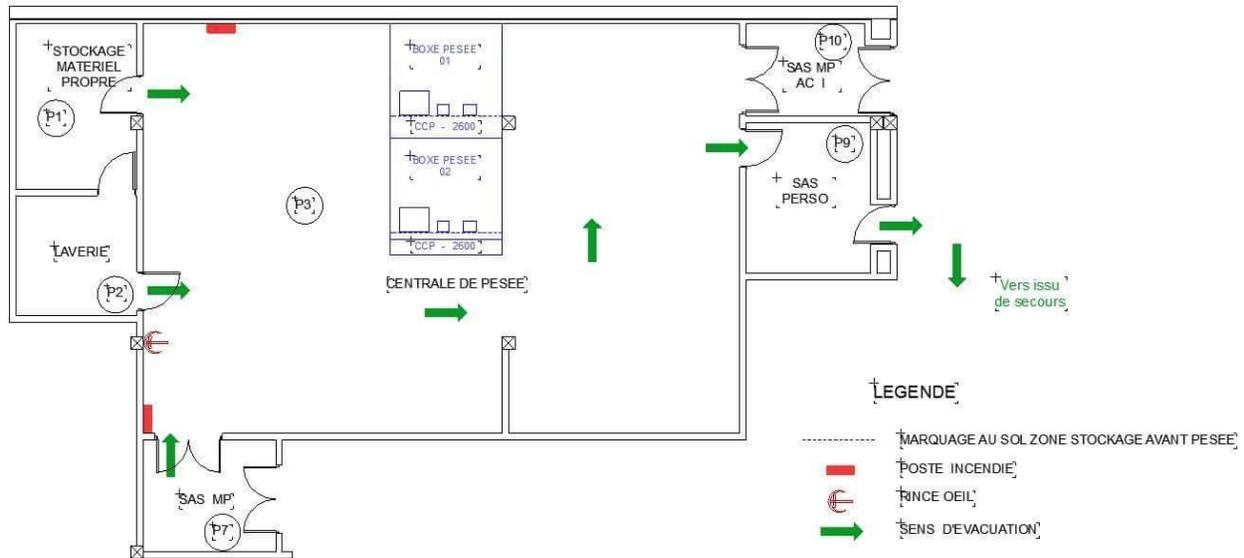


Figure 05 Plan de la CDP

Protocole de validation de nettoyage : La validation de nettoyage de la centrale de pesée s’articule sur cinq (05) éléments ;

- Choix du traceur.
- Détermination des critères d’acceptation.
- Validation de la méthode analytique de dosage du traceur à l’état de traces.
- Validation de la méthode de prélèvement.
- Répétabilité du procédé de nettoyage.

1. Choix du traceur

1.1. Méthodes et Matériel

La procédure de nettoyage est validée pour le cas le plus défavorable en matière de risque de contamination. Cette condition implique le choix d’un produit dit « **pires cas** » parmi la totalité des produits pesés au niveau de la centrale de pesée. Une méthode de groupage des produits est nécessaire quand un nombre important de produits est pesés.

Comme a été énoncé dans la partie théorique, le choix d’un produit « worst case » représentatif de l’ensemble des produits a pour objectif de réduire le nombre d’essai à mettre en œuvre pour



valider la centrale de pesée après son nettoyage. On ne validera que le produit pire des cas, les produits moins critiques sont alors validés.

Les caractéristiques de chaque produit sont cotées et un score global résultant du produit des indices de chaque caractéristique est calculée. Ces caractéristiques sont : nature des principes actifs et/ou excipients, Etat physique de la matière première, solubilité dans l'alcool, nettoyabilité, toxicité et volatilité.

Le tableau 12, décrit les paramètres pour chaque produit étudié.

Tableau 12 Matrice pour le choix de « worst case »

Matière première	Nature	Toxicité	Solubilité	Nettoyabilité	Volatilité	Etat physique	Produit P
PA 01							
PA 02							
.....							
PA n							

2. Définition des critères et des limites d'acceptation

Méthode

Les limites d'acceptation ne peuvent être reposées sur des données pharmacologiques (doses thérapeutiques) mais plutôt sur des données toxicologiques. La limite choisie est le MACO (Maximum Allowable Carryover) calculée à partir de la NOEL de la substance, s'agissant de matière première et non pas de produit finis.

$$MACO = \frac{ADI \times L_B \times 70}{T_B \times S} \text{ enmg /cm}^2$$

Avec

ADI=NOEL x Fs

NOEL : No Observed Effet Level (NOEL = DL50 x 0,0005) et DL50 en mg/Kg



F_s : Facteur de sécurité (0,01 pour les formes topiques, 0,001 pour les formes parentérales et 0,0001 pour les collyres et les formes injectables).

T_B : Dose thérapeutique (g/jour) la plus élevée des produits fabriqués dans l'entreprise.

L_B: Plus petite taille du lot fabriqué dans l'entreprise (exprimée en g)

S : Surface totale des surfaces de contamination dans la centrale de pesée)

70 : Poids corporel d'un individu moyen.

3. Validation des méthodes analytiques

La validation de la méthode de dosage de Kétoprofène à l'état de traces est réalisée par chromatographie Liquide à Haute Performance HPLC au niveau de laboratoire de chimie analytique de la faculté de médecine Tizi Ouzou, les paramètres suivants sont étudiés :

- Spécificité
- Linéarité
- Fidélité
- Limite de détection. LOD
- Limite de quantification LOQ.

3.1. Protocole analytique

3.1.1. Préparation des solutions

Phase mobile : la phase mobile est préparée selon une procédure interne du laboratoire de contrôle qualité de Biopharm industrie.

Diluant : Mélange Eau/Acétonitrile

Solution standard 100% : (concentration de Ketoprofène à 3.88µg/ml) correspondant au MACO exprimé en µg/ml)

Dans une fiole de 50 ml peser 19,4 mg de ketoprofene standard. Dissoudre dans un volume suffisant de l'éthanol et compléter au trait de jauge avec le même solvant.

Diluer cette solution au 1/200^{ème} dans le diluant



Conditions chromatographiques :

- Colonne : Discovery C18 : L=150mm, Ø=4.6mm, taille des particules=5µm.
- Débit : 1.5 ml/min.
- Longueur d'onde : 256 nm
- Volume d'injection : 50 µl
- Durée de l'analyse : 08 min
- Four (éventuellement) : 30°C

Matériels

Tableau 13 Equipements utilisés

N°	Equipement	Utilisation	Paramètres
1	Balance	Pesée	Portée : 210 g Précision : 0,01 mg
2	HPLC (Shimadzu)	Identification, séparation et dosage	Aire de pic chromatographique



Figure 06 HPLC



3.2. Spécificité

Méthodes et matériels

La spécificité de la méthode analytique vis-à-vis de Kétoprofène doit être démontrée en étudiant l'interférence des éléments ci-après :

- Solvant de dilution : Mélange Eau : Acétonitrile



Figure 07 Ecouvillon

- Le support d'essuyage : écouvillons de marque clin tip en polypropylène.
- Le support à prélever : plaque en inox de même qualité pharmaceutique.
- La comparaison est faite par rapport à une solution standard de Kétoprofène à 100% de la limite d'acceptation.

L'interférence est réalisée en préparant et analysant les solutions suivantes ;

Blanc solvant : correspondant au diluant.

Blanc écouvillon : dans un tube à vis, mettre 10 ml de diluant. Plonger 3 écouvillons (deux humectés avec le solvant de récupération éthanol et le troisième est sec). Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes, laisser pendant 1 heure à l'abri de la lumière.

Blanc plaque : Sur une plaque en inox de 10 cm x 10 cm. Déposer 1 ml du diluant. Sécher à l'aide d'un séchoir.



Figure 08 Plaque d'aluminium

Prélever la surface de la plaque à l'aide de deux écouvillons mouillés avec le solvant récupération éthanol suivi d'un écouvillon sec. Récupérer les 03 écouvillons dans le même tube à vis rempli de 10 ml de diluant. Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes et pendant 1 heure à l'abri de la lumière.

Solution standard à 100% de la limite d'acceptation : Dans une fiole de 50 ml peser 19.4 mg de Kétoprofène. Dissoudre dans un volume suffisant de l'éthanol et compléter au trait de jauge avec le même solvant. Diluer cette solution au 1/100^{ème} dans le diluant.

Ces échantillons sont analysés et observés pour la présence d'interférence au même temps de rétention du que celui de kétoprofène obtenue avec la solution standard 100%.

3.3. Linéarité

Matériels et méthodes

La linéarité de la réponse de Kétoprofène est démontrée en préparant de 5 solutions standards de Kétoprofène sur un intervalle de 60,0 % à 140,0 % de la limite d'acceptation avec un pas de 20%. Ces solutions sont injectées 5 fois chacune et les surfaces des pics de Kétoprofène sont enregistrées.

La droite de régression : Aire du pic en fonction de la concentration (ou en %) de Kétoprofène est tracée. La pente a, l'ordonnée à l'origine b de la droite ainsi que le coefficient de corrélation sont calculés et l'équation de la droite de régression est établie.

Equation de la droite de régression : $Y = a X + b$ avec :

Y : aire du pic de Kétoprofène .

X : concentration de Kétoprofène en $\mu\text{g/ml}$ (ou en % en tenant 100% = 3,88 $\mu\text{g/ml}$)



R : Coefficient de corrélation (Aires ; Concentrations)

3.4. Fidélité

L'étude de fidélité est réalisée au même temps que la validation de la méthode de recouvrement.

Méthodes et Matériels

La contamination des plaques en inox par des quantités connues de kétoprofène est suivie d'un prélèvement à l'aide d'écouvillons.

La détermination de la quantité de kétoprofène récupérée en analysant les prélèvements permettra de déterminer le taux de recouvrement.

– Gamme des solutions standards :

Solution mère : dans une fiole de 50 ml, peser 19.4 mg de Kétoprofène, dissoudre et compléter au trait de jauge avec l'éthanol.

Solution standard 50% du MACO : Correspond à une dilution 1/200^{ème} de la solution mère dans le solvant de dilution.

Solution standard 100% du MACO : Correspond à une dilution 1/100^{ème} de la solution mère dans le solvant de dilution.

Solution standard 200% du MACO : Correspond à une dilution 1/50^{ème} de la solution mère dans le solvant de dilution.



Figure 09 Gamme des solutions standards



– **Gamme solutions écouvillons :**

Blanc écouvillon : dans un tube à vis, mettre 10 ml de diluant. Plonger 3 écouvillons (deux humectés avec le solvant de récupération et le troisième est sec). Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes, laisser pendant 1 heure à l'abri de la lumière.



Figure 10 Gamme des solutions écouvillons

Solution écouvillon à 50% du MACO : dans un tube à vis, mettre 10 ml de la solution standard 50%, plonger les têtes de 3 écouvillons (deux humectés avec le solvant de récupération et le troisième est sec). Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes, laisser pendant 1 heure à l'abri de la lumière.

Solution écouvillon à 100% du MACO : dans un tube à vis, mettre 10 ml de la solution standard 100%, plonger les têtes de 3 écouvillons (deux humectés avec le solvant de récupération et le troisième est sec). Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes, laisser pendant 1 heure à l'abri de la lumière.

Solution écouvillon à 200% du MACO : dans un tube à vis, mettre 10 ml de la solution standard 200%, plonger les têtes des 3 écouvillons (deux humectés avec le solvant de récupération et le troisième est sec). Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes, laisser pendant 1 heure à l'abri de la lumière.



– Gamme des solutions plaques

Blanc plaque :

Sur une plaque en inox de 10 cm x 10 cm. Déposer 1 ml du diluant. Sécher à l'aide d'un séchoir.

Prélever la surface de la plaque à l'aide de deux écouvillons mouillés avec le solvant récupération suivi d'un écouvillon sec. Récupérer les 03 écouvillons dans le même tube à vis rempli de 10 ml de diluant. Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes et laisser pendant 1 heure à l'abri de la lumière.



Figure 11 Agitation au vortex

Solution Plaque 50% :

Sur une plaque en inox de 10 cm x 10 cm. Déposer 1 ml de la solution mère diluée au 1/20 dans l'éthanol. Sécher à l'aide d'un séchoir.

Prélever la surface de la plaque à l'aide de deux écouvillons mouillés avec le solvant récupération suivi d'un écouvillon sec. Récupérer les 03 écouvillons dans le même tube à vis rempli de 10 ml de diluant. Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes et laisser pendant 1 heure à l'abri de la lumière.

Solution plaque 100% :

Sur une plaque en inox de 10 cm x 10 cm. Déposer 1 ml de la solution mère diluée au 1/10 dans l'éthanol. Sécher à l'aide d'un séchoir.



Prélever la surface de la plaque à l'aide de deux écouvillons mouillés avec le solvant récupération suivi d'un écouvillon sec. Récupérer les 03 écouvillons dans le même tube à vis rempli de 10 ml de diluant. Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes et laisser pendant 1 heure à l'abri de la lumière.

Solution plaque 200% :

Sur une plaque en inox de 10 cm x 10 cm. Déposer 1 ml de la solution mère diluée au 1/5 dans l'éthanol. Sécher à l'aide d'un séchoir.

Prélever la surface de la plaque à l'aide de deux écouvillons mouillés avec le solvant récupération suivi d'un écouvillon sec. Récupérer les 03 écouvillons dans le même tube à vis rempli de 10 ml de diluant. Agiter au vortex pendant une minute, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes et laisser pendant 1 heure à l'abri de la lumière.

- **Rendement d'extraction :** Correspond à la quantité de Kétoprofène relarguée par l'écouvillon dans le diluant. Il est calculé pour chaque niveau de concentration à partir des aires de pic de Kétoprofène obtenues à partir des chromatogrammes des solutions standards et solutions écouvillons :

$$\text{Rendement d'extraction} = 100 \frac{\text{Aire}_{\text{solution écouvillon}}}{\text{Aire}_{\text{solution standard}}}$$

- **Rendement de recouvrement :** Correspond à la quantité de Kétoprofène récupérée par les trois écouvillons. Il est calculé pour chaque niveau de concentration à partir des aires de pic de Kétoprofène obtenues à partir des chromatogrammes des solutions standards et solutions plaques :

$$\text{Rendement de recouvrement} = 100 \frac{\text{Aire}_{\text{solution plaque}}}{\text{Aire}_{\text{solution standard}}}$$

3.5. Limite de détection et de quantification

La limite de détection (Limit Of Detection LOD) est la plus petite quantité ou concentration de substance à doser pouvant être détectée mais non quantifiée comme valeur exacte.

La limite de quantification (Limit Of Quantification LOQ) est la plus petite quantité ou concentration de substance à analyser pouvant être dosée dans les conditions expérimentales décrites avec une fidélité et une exactitude définies



Méthode

A partir de la gamme d'étalonnage du paramètre linéarité, tracer la droite de régression Hauteur du pic de Kétoprofène en fonction de la concentration (exprimée en $\mu\text{g/ml}$)

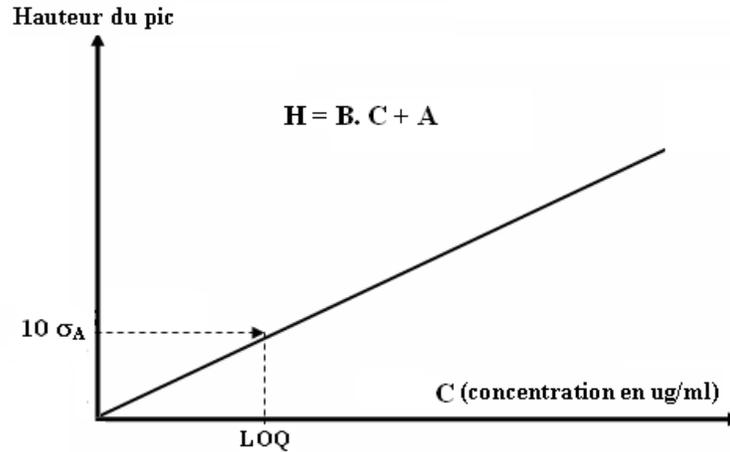


Figure 12 Droite de régression : Hauteur = fonction de concentration

Sur Excel ou un logiciel statistique adéquat (origin 6.0) ;

Déterminer la droite de régression : Hauteur = Fonction de concentration : $H = B x + A$

Calculer la pente B, l'ordonnée à l'origine A et l'erreur σ_A .

Calculer la limite de détection LOD

Calculer la limite de quantification LOQ.

$$LOD = \frac{3.3\sigma_A}{B}. \quad LOQ = \frac{10\sigma_A}{B}$$

Si les critères d'acceptation sont satisfaits pour tous les paramètres étudiés, la méthode sera dite valide pour le dosage de Kétoprofène à l'état de traces.



4. Validation des méthodes de prélèvement

4.1. Méthode de prélèvement

Le prélèvement à l'intérieur de la CDP concerne des surfaces bien déterminées donc la meilleure méthode de prélèvement est le **prélèvement direct**.

4.2. L'outil de prélèvement

L'écouvillon permet d'accéder la totalité de la surface à prélevé son taux de récupération est important.

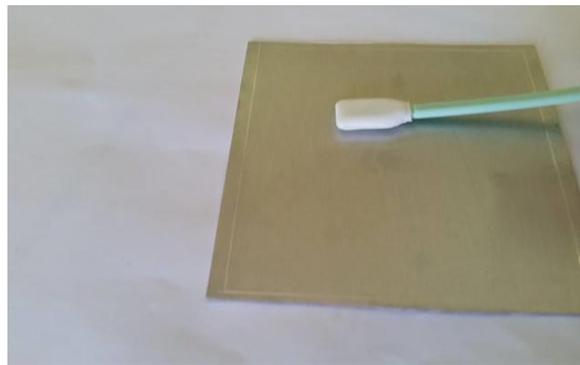
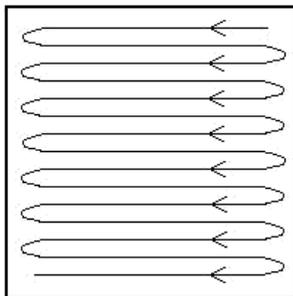
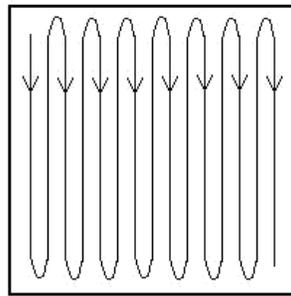


Figure 13 Outil de prélèvement

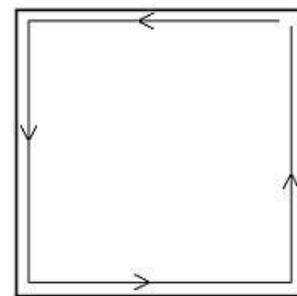
4.3. Technique de prélèvement



A



B



C

Le prélèvement est réalisé en appliquant des écouvillons, déjà imbibés dans le solvant de récupération, sur la surface de prélèvement au niveau de l'angle supérieur gauche et en allant vers la droite, puis de la même façon en descendant vers le bas de la plaque de manière à ne pas laisser d'espace non écouvillonné. Les écouvillons sont ensuite mis dans des tubes à vis remplis



du solvant d'extraction pendant le temps nécessaire pour l'extraction, les solutions obtenues sont analysées pour déterminer la quantité résiduelle.

Blanc plaque

Réaliser un blanc en imbibant de solvant de récupération un écouvillon identique à celui utilisé pour le prélèvement. Couper les têtes d'écouvillons et les récupérer dans tube à essais.

4.4. Principe de validation de la méthode de prélèvement par écouvillonnage

Consiste à la détermination du taux de recouvrement et sa reproductibilité à 3 niveau de concentration et à sur 3 séries indépendante.

Les taux de recouvrement sont déterminés au laboratoire sur des plaques du même matériau que celui du matériel d'une surface à nettoyer.



Figure 14 Plaque en aluminium

La détermination du taux de recouvrement est réalisée sur au moins 3 concentrations : la limite d'acceptation et deux autres supérieur et inférieur à cette limite (ex : 50% et 200 % du Limite d'acceptation)

Le taux de recouvrement moyen doit être > 70% (exigence SFSTP) ou > 50% (exigence FDA)

Parallèlement à la détermination du rendement de récupération, un rendement dit d'extraction doit être déterminé à fin de quantifier la fraction de la substance prélevée mais non libérée par l'écouvillon dans le milieu d'extraction



5. Validation de la reproductibilité du procédé de nettoyage

Afin de valider l'efficacité et la reproductibilité de la méthode de nettoyage de la centrale de pesée. L'étude de validation doit être démontrée à 3 reprises consécutives en donnant à chaque reprise des résultats satisfaisant.

L'étude consiste à :

- Programmer par les services de planifications 03 lots successifs de kétoprofène suppositoire ou gel.
- Peser la quantité de la matière première « pire cas » pour son usage habituel pour chaque lot.
- Nettoyer la surface à prélever selon la méthode de nettoyage à valider.
- Rechercher les traces de la substance pire cas dans les échantillons de prélèvement (écouvillonnages) selon la méthode d'analyse validée.



RÉSULTATS ET DISCUSSIONS



1. Choix du traceur

Le traceur choisi est le kétoprofène utilisé pour la formulation de profénid suppositoire ou profénid gel. il possède le score le plus élevé.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des produits pesés avec calcul des scores.

Tableau 14 Scores et caractéristiques des produits pesés

Le PA	Forme	Nature	Solubilité mg/mL	volatilité	Nettoyabilité	Toxicité DL50 chez les souris	Score
Diclofenac sodium	3	4	2	1	1	3 (95 mg/kg)	72
Trimebutine	3	4	2	1	1	1(>5000 mg/kg)	24
Ruscogenines	1	4	1	1	1	2(3000 mg/kg)	8
Métoclopramide	3	4	3	1	1	3(280 mg/kg)	108
Piroxicam	3	4	2	2	2	3(317 mg/kg)	288
Paracetamolpulvérisé fin	3	4	1	2	1	2(2400 mg/kg)	48
Lévomenthol	3	4	1	1	1	2(3400 mg/kg)	24
Hydrochlorothiazide	3	4	2	1	3	2(1175 mg/kg)	144
Phenobarbital	3	4	1	1	1	3(137 mg/kg)	36
Pseudoephedrine chlorhydrate	3	4	1		1	3(371 mg/kg)	36
Acétyl salicylate de DL lysine avec glycine	3	4	1	2	1	2(3270mg/kg)	48
Métronidazole benzoate	3	4	2	1	1	2(3000mg/K) Rat	48
Alginate de sodium	3	4	3	2	1	1(>5000 mg/kg) Rat	72
Bicarbonate de sodium	3	4	3	2	1	2(3360mg/kg)	144
Metronidazole Micronisé	3	4	2	1	3	2(3800 mg/kg)	144
Acebutolol hydrochloride	3	4	1	1	1	2(4050 mg/kg)	24
Benzoate de Meglumine	3	4	1	1	1	1	12
Polysorbate 20	1	4	1	1		1(33000 mg/kg)	4



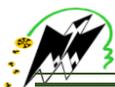
Le PA	Forme	Nature	Solubilité mg/mL	volatilité	Nettoyabilité	Toxicité DL50 chez les souris	Score
Osmoform	3	4	1	1	1	1	12
Chlorhydrate de lévomépromazine	3	4	1	1	1	3(380 mg/kg)	36
Mésilate de trimipramine	3	4	1	1	1	3 (465mg/kg)	36
Chlorhydrate de chlorpromazine	3	4	1	2	3	3(135 mg/kg)	216
Paracétamol	3	4	1	2	1	2(2400 mg/kg)	48
Paracétamolmicronisé	3	4	1	1	1	2(2400 mg/kg)	24
Trimipraminemaleate	3	4	1	2	1	3(425mg/kg)	72
Métronidazole(EP)	3	4	2	1	3	2(3800 mg/kg)	144
Maléate de lévomépromazine	3	4	1	2	1	3(300 mg/kg)	72
Diclofenac de sodium	3	4	2	2	1	3(95mg/kg)	144
Betaméthasone base	3	4	1	2	1	2(1607mg/K g)	48
Irbesartan	3	4	2	2	3	2(>2000 mg/kg)	288
Citrate de pentoxiverine	3	4	2	1	1	3(230 mg/kg)	72
Clobétasol propionate	3	4	2	1	2	2(>3000 mg/kg)	96
Diclofenacdiéthylamine	3	4	1	1	1	3(300 mg/kg)	36
Terbinafine chlorhydrate Micronisé	3	4	1	2	2	2(>4000 mg/kg)	96
Desonidemicronisé	3	4	1	1	1	2(3710 mg/kg)	24
Alendronate de sodium	3	4	2	1	1	2(966 mg/kg)	48
Carbonate de calcium	3	4	3	1	1	1(6450 mg/kg)	36
Acide acetyl salicylique	3	4	1	2	1	2(1100 mg/kg)	48
Acide salicylate de DL lysine	3	4	1	1	1	2(3270mg/k g)	24
Spiramycine	3	4	1	2	3	2(2900 mg/kg)	144



Le PA	Forme	Nature	Solubilité mg/mL	volatilité	Nettoyabilité	Toxicité DL50 chez les souris	Score
Rispéridone	3	4	1	2	1	3(63.1 mg/kg)	72
Paracétamolpulverisé dense	3	4	1	2	1	2(2400 mg/kg)	48
Kétoprofene	3	4	2	2	3	3 (62,4 mg/kg) rat	432
Omeprazole	3	4	1	1	1	2(>4000 mg/kg)	24
Carbamazépine	3	4	1	1	1	2(1957 mg/kg)	24
Nitrate de sertaconazole	3	4	2	2	1	1(>8000mg/ Kg) Rat	48
Acidefusidique	3	4	1	2	1	2(840.5 mg/kg)	48
Fusidate de sodium	3	4	1	2	1	2(975mg/kg)	48
Repaglinide	3	4	1	2	1	3(>1000 mg/kg) Rat	72
Tramadolhydrochloride	3	4	1	1	1	2(350 mg/kg)	24
Dompéridone	3	4	2	1	1	1(8000 mg/kg)	24
Dihydroergotaminemesil atemethanesulfanate	3	4	1	2	1	2(2000 mg/kg)	48
Diclofenac de Potassium	3	4	1	1	1	3(390 mg/kg)	36
Olanzapine micronisé	3	4	1	1	1	3(210mg/kg)	36
Citicolineselsodique	3	4	1	1	1	3(300 mg/kg)	36
Spiramycine	3	4	1	2	3	2(2900 mg/kg)	144
Vératrole	3	4	1	1	1	2(890 mg/kg)	24
Resorcinol	1	4	1	1	1	3(200 mg/kg)	12
Acidesalicylique	3	4	1	2	1	3(480 mg/kg)	76
Haloperidol	3	4	2	2	1	3(71 mg/kg)	144
Bisoprolol Fumarate	3	4	1	1	1	2(678 mg/kg)	24
Terbinafine chlorhydrate	3	4	1	1	1	2(>4000 mg/kg)	24



Le PA	Forme	Nature	Solubilité mg/mL	volatilité	Nettoyabilité	Toxicité DL50 chez les souris	Score
Donepezil hydrochlorique	3	4	2	1	1	4(45.2 mg/kg)	96
Rivastigminehydrogen tartrate	3	4	1	1	1	4(2 mg/kg)	48
Mg carbonate ;heavy	3	4	3	1	1	1(7000 mg/kg)	36
Hydrochlorothiazide (polpharma)	3	4	2	2	3	2(1175 mg/kg)	288
Amphotéricine B	3	4	3	1	1	3(280 mg/kg)	108
Paracetamolpoudre fine	3	4	1	2	1	2(2400 mg/kg)	48
Acide acetyl salicylique	3	4	1	2	1	2(1100 mg/Kg)	48
Pregabalin	3	4	2	2	2	1 (5050mg /kg)	96
Sildenafil citrate	3	4	1	2	1	4(5mg /kg)	96
Ezetimibe	3	4	1	1	1	1(>5000 mg/kg)	12
Rececadotril	3	4	1	1	1	3(300mg/Kg)	36
Calcium carbonate (grinded) powder	3	4	3	1	1	1(6450 mg/kg)	36
Gliclazide	3	4	2	1	1	2 (3000 mg/kg)	48
Acide acetyl salicylique	3	4	1	2	1	2(1100 mg/Kg)	48
Montelukast sodium	3	4	1	1	1	3 (300 mg/Kg)	36
Dexpanthénol	1	4	1	1	1	1 (15000mg/K g)	4
Metformine hydrochloride	3	4	2	1	1	4 (1,450mg/K g)	96
Lidocaine base	3	4	1	1	1	3(220 mg/Kg)	36
Prilocaine base	3	4	1	1	1	1	12
Lévomenthol	3	4	1	1	1	2(3400 mg/Kg)	24
Azélastine hydrochloride	3	4	3	1	1	3(143mg/kg)	108
Rasa gilinemesylate	3	4	1	1	1	3 (300mg/kg)	36



2. Détermination de la limite d'acceptation :

Calcul du MACO

$$MACO = \frac{ADI \times L_B \times 70}{T_B \times S} \text{ en mg /cm}^2$$

DL 50=62.4mg/kg

F_s=10⁻³

ADI=NOEL x F_s= DL50×0,0005×10⁻³

L_B=80 kg

T_B=3000 mg

S=15 m²

$$MACO = \frac{ADI \times L_B \times 70}{T_B \times S} = 38.8.10^{-5} \text{ mg/cm}^2$$

$$MACO = 38,8.10^{-5} \text{ mg/cm}^2 = 38,8 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^2$$

Ou **3,88μg/ml**

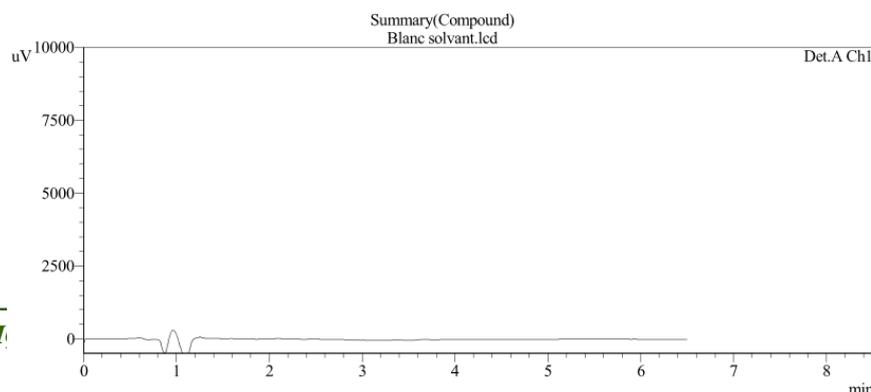
- **Discussion :**

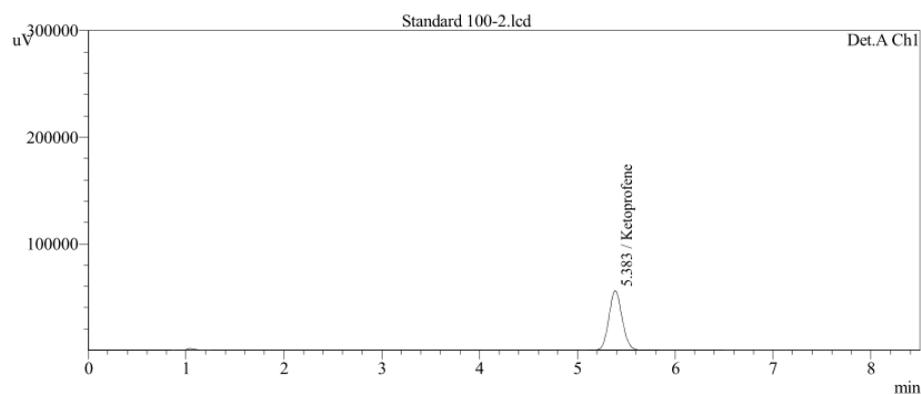
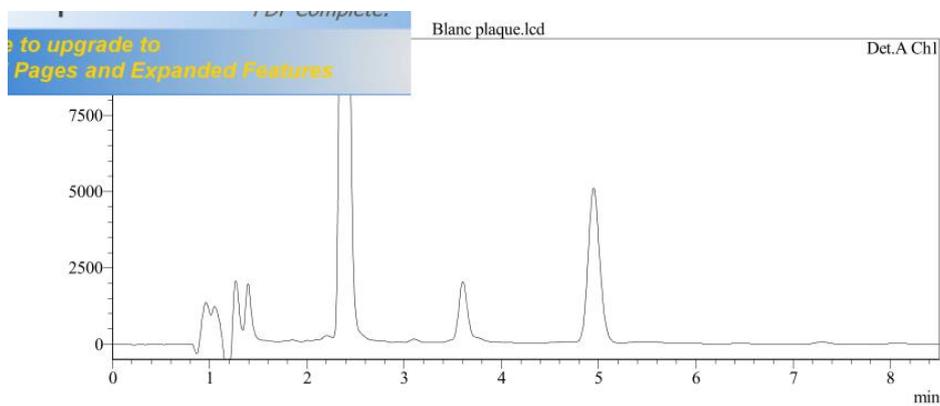
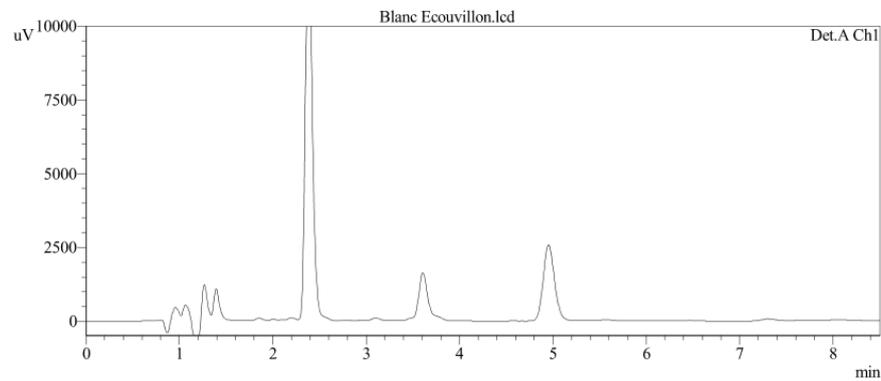
La limite d'acceptation de notre méthode égale à 3,88μg/ml donc une contamination maximale acceptée est de 38,8μg par 100 cm² de la surface prélevée.

3. Résultat de la validation de la méthode de dosage du kétoprofène par HPLC

3.1. Spécificité

Les chromatogrammes obtenus à partir des solutions, blanc solvant, blanc écouvillon, blanc plaque et standard 100% sont présentés dans les figures ci-dessous ;





Discussion : l'étude a montré l'absence d'un pic chromatographique au même temps de rétention que celui de kétoprofène dans les solution préparées à partir du blanc solvant, blanc écouvillon et blanc plaque. La méthode est donc jugée spécifique.

3.2. Linéarité



Tableau 15 Données brutes pour l'étude de la linéarité sur les solutions standards

Concentration en µg/ml	Aire du pic	Hauteur du pic
2,3	322136	31372
2,3	321747	31354
2,3	321456	31367
2,3	321656	31738
2,3	322196	31950
3,06	436980	43212
3,06	437728	42355
3,06	438641	42870
3,06	441451	43142
3,06	441393	42733
3,88	525716	54586
3,88	524702	53759
3,88	524821	53194
3,88	525125	53441
3,88	525487	54191
4,656	696485	71490
4,656	697030	71146
4,656	696802	69824
4,656	697950	71096
4,656	698193	72515
5,432	788748	81825
5,432	789675	83698
5,432	789521	84354
5,432	790281	84274
5,432	790588	83304

A partir des données précédentes (aires des pics et concentration), nous avons tracé la droite de régression et nous avons calculé la pente, l'ordonnée à l'origine et le coefficient de corrélation.

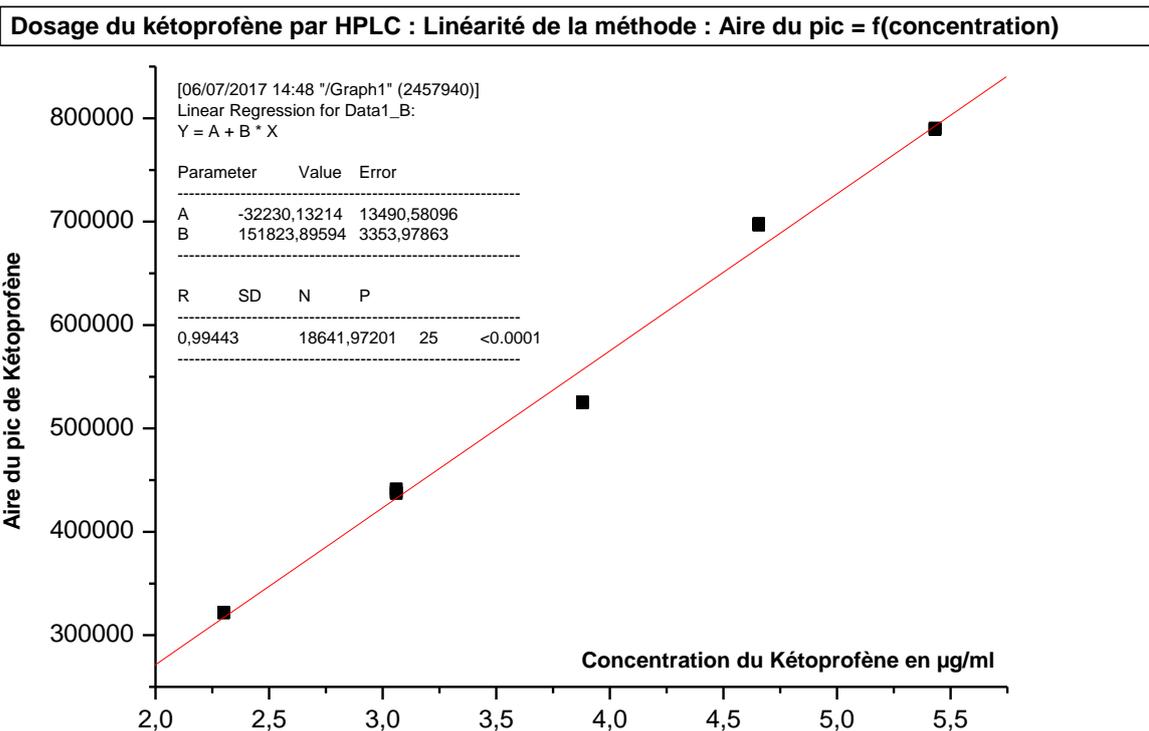


Figure 15 : Droite d'étalonnage sur le standard $A=f(C)$

Discussion

L'étude démontre que l'aire du pic de Kétoprofène est linéaire dans l'intervalle de 60,0 % à 140,0 % de la concentration étudiée avec une équation de la courbe $y = 151823,896 - 32230,131$ et un coefficient de corrélation $R = 0,99443$.

3.3. Fidélité

L'étude de fidélité de la méthode analytique permet la détermination du taux de recouvrement et d'extraction par écouvillonnage

– Rendement d'extraction :

$$\text{Rendement d'extraction} = 100 \frac{\text{Aire}_{\text{solution couvillon}}}{\text{Aire}_{\text{solution standard}}}$$

– Rendement de recouvrement :



$$\text{Rendement de recouvrement} = 100 \frac{\text{Aire}_{\text{solution plaque}}}{\text{Aire}_{\text{solution standard}}}$$

Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants

Tableau 16 Détermination des rendements d'extraction et de recouvrement

VALIDATION DU PRELEVEMENT DE KETOPRFENE / CONTAMINATION DES ECOUVILLONS			VALIDATION DU PRELEVEMENT DE KETOPRFENE / CONTAMINATION DES PLAQUES		
CONCENTRATION EN %	RENDEMENT D'EXTRACTION EN %		CONCENTRATION EN %	TAUX DE RECOUVREMENT EN %	
	RENDEMENTS OBTENUS			RENDEMENTS OBTENUS	
50%	Essai 1	94,7	50%	Essai 1	90,3
	Essai 2	95,3		Essai 2	93,6
	Essai 3	95,4		Essai 3	92,0
Moyenne		95,11	Moyenne		92,0
Ecart type		0,37	Ecart type		1,7
% RSD		0,39	% RSD		1,8
100%	Essai 1	95,3	100%	Essai 1	90,8
	Essai 2	95,7		Essai 2	92,0
	Essai 3	94,8		Essai 3	90,2
Moyenne		95,3	Moyenne		91,0
Ecart type		0,5	Ecart type		0,9
% RSD		0,50	% RSD		1,0
200%	Essai 1	95,0	200%	Essai 1	90,7
	Essai 2	93,6		Essai 2	91,0
	Essai 3	94,4		Essai 3	92,8
Moyenne		94,34	Moyenne		91,5
Ecart type		0,67	Ecart type		1,1
% RSD		0,72	% RSD		1,2
Moyenne des troisséries		94,9	Moyenne des troisséries		91,5

Discussion

Les coefficients de variation intra-série et inter-série des deux rendements d'extraction et d'écouvillonnage sont inférieurs à 5,0 %, la méthode est jugée fidèle.

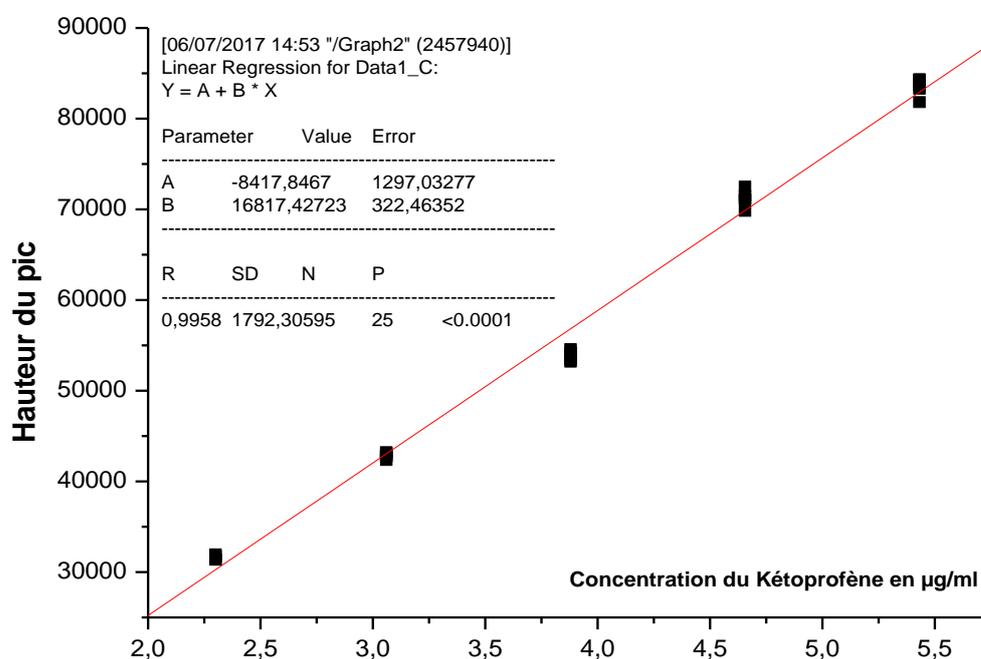


3.4. Limite de détection et de quantification

A partir de la droite de régression Hauteur en fonction de la concentration dessinée à partir de la gamme d'étalonnage du paramètre linéarité, on peut calculer la limite d'acceptation suivant les étapes suivantes :

- Déterminer la droite de régression : Hauteur = Fonction de concentration : $H = B x + A$
- Calculer la pente B, l'ordonnée à l'origine A et l'erreur σ_A .
- Calculer la limite de détection LOD
- Calculer la limite de quantification LOQ.

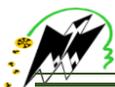
Dosage du kétoprofène par HPLC : Linéarité de la méthode : Hauteur du pic = f(concentration)



$$LOD = \frac{3.3\sigma_A}{B} \quad LOQ = \frac{10\sigma_A}{B}$$

$$LOD = \frac{3,3 \times 1297,03}{16817,42} = 0,2545\mu\text{g/ml}$$

$$LOQ = \frac{10 \times 1297,03}{16817,42} = 0,7712\mu\text{g/ml}$$



Limite d'acceptation : MACO = 3,88 µg/ml

- Discussion :

D'après les résultats trouvés : $LOQ < \text{Limite d'acceptation}$, la méthode peut donc doser le kétoprofène à l'état de traces.

Conclusion pour la validation analytique : La validation de la méthode de dosage de Kétoprofène à l'état de traces est réalisée par HPLC, tous les paramètres sont contrôlés.

4. Validation de la méthode de prélèvement

Les données brutes pour l'étude des rendements d'extraction et de prélèvement sont annexées au présent travail (annexe 3)

Les valeurs des rendements intra-série et inter-série sont calculées présentées dans les tableaux ci-dessous



RÉSULTATS ET DISCUSSIONS



Tableau17 Détermination des rendements d'extraction.

Série 01	Surface essai	Surface référence	Rendement d'extraction en %	Serie 02	Surface essai	Surface reference	rendement d'extraction en %	Série 02	Rurfaceessai i	Rurface reference	Rendement d'extraction en %
C 1 (50%)	251890	266024	94,69	C 1 (50%)	253261	265829	95,3	C 1 (50%)	253185	265481,00	95,37
	251890	266024	94,69		253261	265829	95,3		253185	265481,00	95,37
	251890	266024	94,69		253261	265829	95,3		253185	265481,00	95,37
moyenne	251890	266024	94,7	moyenne	253261	265829	95,3	moyenne	253185	265481	95,4
C 2 (100%)	500424	524845	95,35	C 2 (100%)	501251	523801	95,7	C 2 (100%)	496553,00	524010	94,76
	500424	524845	95,35		501251	523801	95,7		496553,00	524010	94,76
	500424	524845	95,35		501251	523801	95,7		496553,00	524010	94,76
moyenne	500424,0	524845,0	95,3	moyenne	501251,0	523801,0	95,7	moyenne	496553,0	524010,0	94,8
C 3 (200%)	1004845	1057849	94,99	C 3 (200%)	991732	1059052	93,6	C 3 (200%)	998689	1057970	94,40
	1004845	1057849	94,99		991732	1059052	93,6		998689	1057970	94,40
	1004845	1057849	94,99		991732	1059052	93,6		998689	1057970	94,40
moyenne	1004845,0	1057849	95,0	moyenne	991732,0	1059052,0	93,6	moyenne	998689,0	1057970,0	94,4



RÉSULTATS ET DISCUSSIONS



Tableau 18 Détermination des rendements de récupération

serie 01	surface essai	surface référence	rendement de récupération en %	Série 02	surface essai	surface référence	rendement de récupération en %	serie 02	surface essai	surface référence	rendement de récupération en %
C 1 (50%)	240239	266024	90,31	C 1 (50%)	248917	265829	93,6	C 1 (50%)	244303	265481,00	92,02
	240239	266024	90,31		248917	265829	93,6		244303	265481,00	92,02
	240239	266024	90,31		248917	265829	93,6		244303	265481,00	92,02
moyenne	240239	266024	90,3	moyenne	248917	265829	93,6	moyenne	244303	265481	92,0
C 2 (100%)	476560	524845	90,80	C 2 (100%)	481805	523801	92,0	C 2 (100%)	472683,00	524010	90,20
	476560	524845	90,80		481805	523801	92,0		472683,00	524010	90,20
	476560	524845	90,80		481805	523801	92,0		472683,00	524010	90,20
moyenne	476560,0	524845,0	90,8	moyenne	481805,0	523801,0	92,0	moyenne	472683,0	524010,0	90,2
C 3 (200%)	959930	1057849	90,74	C 3 (200%)	963607	1059052	91,0	C 3 (200%)	981304	1057970	92,75
	959930	1057849	90,74		963607	1059052	91,0		981304	1057970	92,75
	959930	1057849	90,74		963607	1059052	91,0		981304	1057970	92,75
moyenne	959930,0	1057849	90,7	moyenne	963607,0	1059052,0	91,0	moyenne	981304,0	1057970,0	92,8



- **Discussion**

Le taux de recouvrement moyen est de 91,5% avec un coefficient de variation inter-série de 0,72%, il répond à l'exigence de la SFSTP, la méthode de prélèvement est jugée valide.

La validation de nettoyage de la CD à démontrer de manière scientifique et documenté que les différentes étapes de procédé de nettoyage conduisent à obtenir une surface ne comportant pas de contaminants supérieurs à une limite préalablement fixé et ceci de manière reproductible.



CONCLUSION



La propreté de la centrale de pesée fait partie intégrante des processus de production des médicaments.

Le nettoyage est garant de la qualité du produit fabriqué. Il est présent depuis la pesée des matières premières jusqu'au conditionnement et au contrôle du produit fini. Une perte de maîtrise entraînera donc des baisses de productivité et une augmentation des coûts de production. C'est pourquoi il ne doit pas être considéré comme un simple « lavage ».

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

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

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

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

- La définition d'une politique globale de validation.
- Une revue précise des conditions pré requises (qualification du matériel, procédure de nettoyage et formation du personnel, validation des méthodes analytiques,..).
- L'élaboration de la stratégie basée sur le groupage et les pires des cas.

A fin de compléter ce projet des séances de travail doivent être programmé par l'entreprise pour l'exécution des résultats trouvés.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



1. Partie III, Gestion du risque Qualité (ICH Q9) p.237-257, Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), version 9, N° 2014/1 bis.
2. L.Laftine, validation de nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique, Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie, RABAT.2010.
3. C.Trehel, Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique, Université de Bordeaux, 2015.
4. Extrait du dossier technique, Dossier réalisé par BCMI - Guide de l'Ultra-Propreté, disponible sur <http://www.ultraproprete.com>.
5. A.Baricault, Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique: cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage, Université Bordeaux 2, 2014.
6. C.Bolzan, la validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesée, Université Henri Poincar Nancy 1.2008.
7. P.Wehrlé, pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique, Maloine 27, rue de l'école-de-médecine, 27500 Paris 2007.
8. L.Conte, Validation des procédés de nettoyage Application a un cas concret dans l'industrie pharmaceutique, Université Henri Poincar Nancy 1.2003.
9. L.Chloé, analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols. Université de Rouen, 2014.
10. Types Of Cleaning Detergents disponible sur <https://www.gsa.gov/portal/content/113006>
11. Guide Aspec, gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique.
12. Forum le point vert de la pharmacie et de la vie disponible sur le site <http://pointvert.ecoleforum.com/t1923-validation-du-nettoyage>.
13. Extrait de l'EDUKRA disponible sur <http://www.edukra.org/validation-pharmaceutique-a02404112.htm>.



14. Nassima hamdi, présentation Comment bâtir votre stratégie de validation de procédés de nettoyage en milieu GMP..
15. Dr Mayteboya, SVS validation de nettoyage disponible sur svs@svshome.com I www.svshome.com.
16. F.Laban, Cauwet.M, Champauli.V, validation des procédés de nettoyage, rapport de la commission SFSTP, STP pharma pratique 6(1) 5-40, 1996.
17. F.Laban,M.Bousquet-Bedu, J.Albadine, M.Barbu, M.N.Bonvarlet, M.Collard, C.Goncalves, A.Leclerc, G.Lemeland, F.Morvan, M.H.Oursel, M.Perreau, M.Viguiier-Freeman. Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques pour le contrôle et/ou la validation de nettoyage, STP Pharma pratiques, volume 16 N°3, mai/juin 2003.
18. PDA Journal of Pharmaceutical science and technology, Points to consider for cleaningvalidation, Volume 52, Technical report No 29 supplement number 6, November-December 1998.
19. M.Mamou formation sur la validation de nettoyage, faculté de medecine Tizi ouzou ,2017.
20. M.Mamou, validation des méthodes analytiques, cours pharmacie industrielle5ème année pharmacie 2015/2016.



ANNEXES

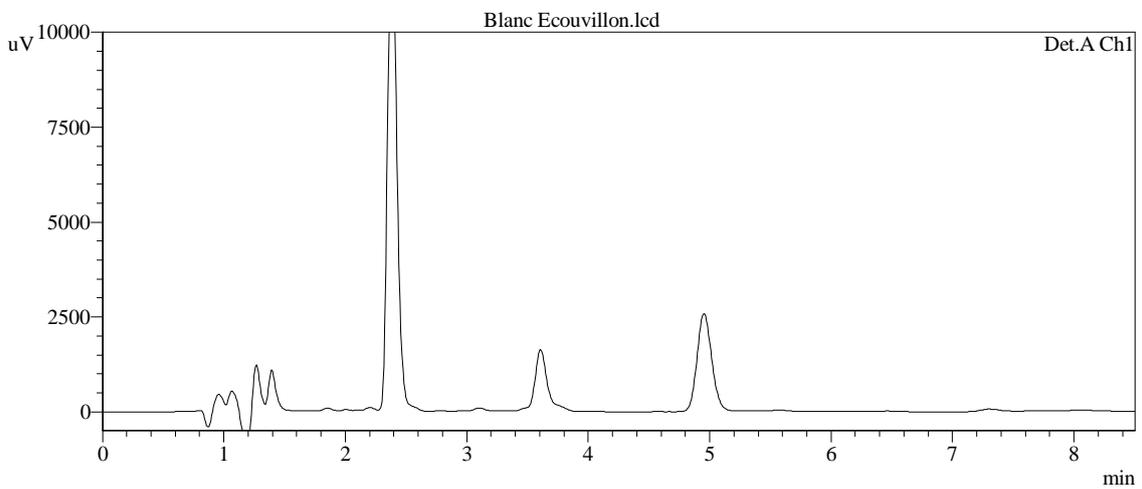
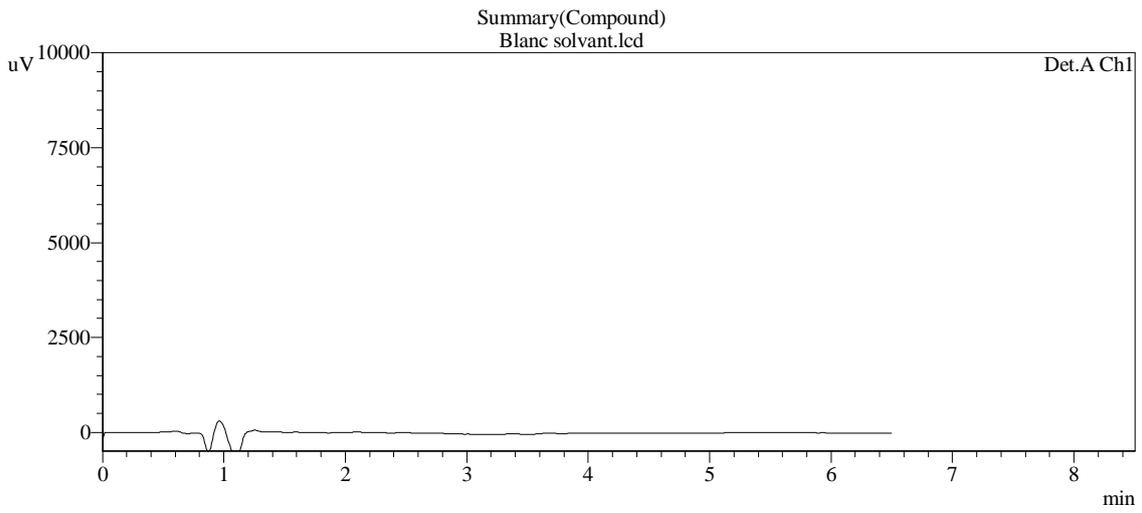


ANNEXE I

SPÉCIFICITÉ

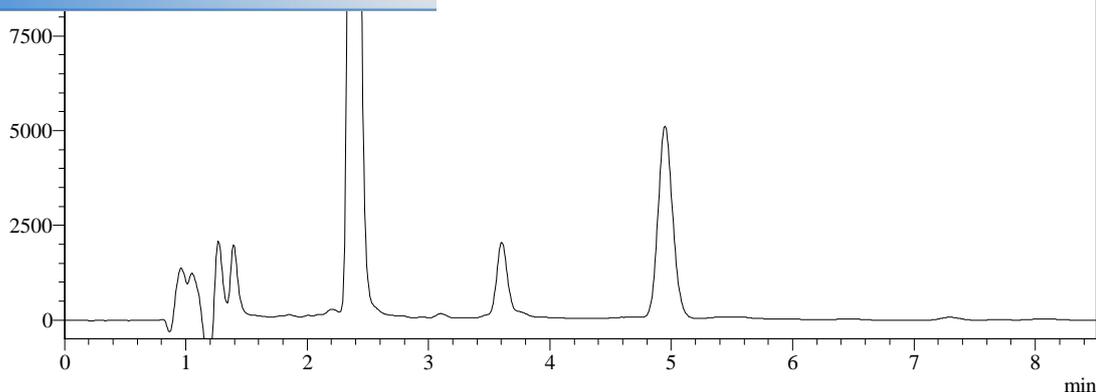
Sample Information

Sample Name : Ketoprofene
Sample ID : Echantillons
Tray# : 11
Vial# : 34
Injection Volume : 50 uL
Data Filename : Standard 50 - 1.lcd
Method Filename : Ketprofene.lcm
Batch Filename : Linearité Ketoprofene.lcb
Report Filename : Default.lcr
Date Acquired : 28/06/2017 09:11:32
Data Processed : 28/06/2017 09:18:05



Blanc plaque.lcd

Det.A Ch1



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: Ketoprofene

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Blanc solvant.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc Ecouvillon.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc plaque.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Average			0.000	0	0	0.000
%RSD			0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum			0.000	0	0	0.000
Minimum			0.000	0	0	0.000
Standard Deviation			0.000	0	0	0.000

<< Detector B >>

ID#1 Compound Name: TYR

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Blanc solvant.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc Ecouvillon.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc plaque.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Average			0.000	0	0	0.000
%RSD			0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum			0.000	0	0	0.000
Minimum			0.000	0	0	0.000
Standard Deviation			0.000	0	0	0.000

ID#2 Compound Name: PHE

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Blanc solvant.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc Ecouvillon.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc plaque.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Average			0.000	0	0	0.000
%RSD			0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum			0.000	0	0	0.000
Minimum			0.000	0	0	0.000
Standard Deviation			0.000	0	0	0.000

ID#3 Compound Name: EI

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Blanc solvant.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc Ecouvillon.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc plaque.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Average			0.000	0	0	0.000
%RSD			0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum			0.000	0	0	0.000
Minimum			0.000	0	0	0.000
Standard Deviation			0.000	0	0	0.000



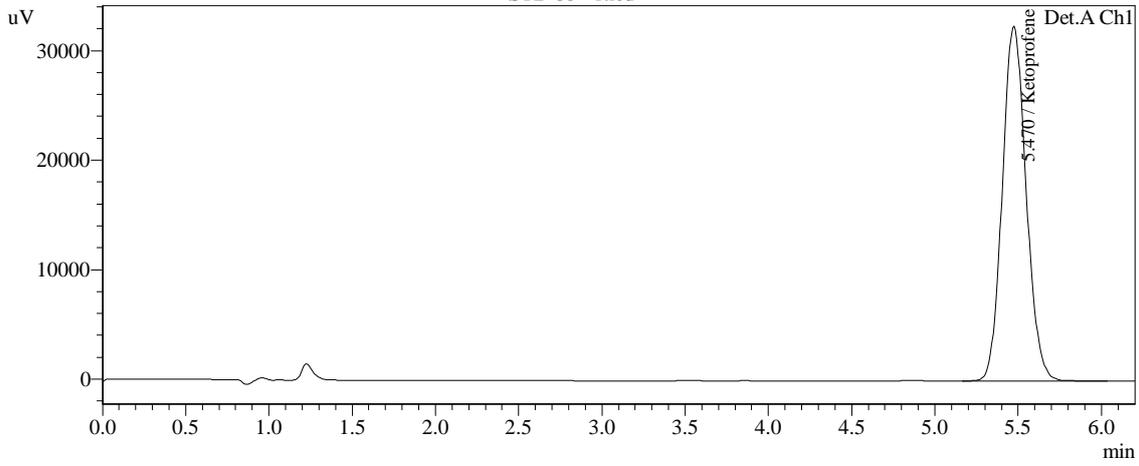
ANNEXE II

LINEARITÉ LOD LOQ

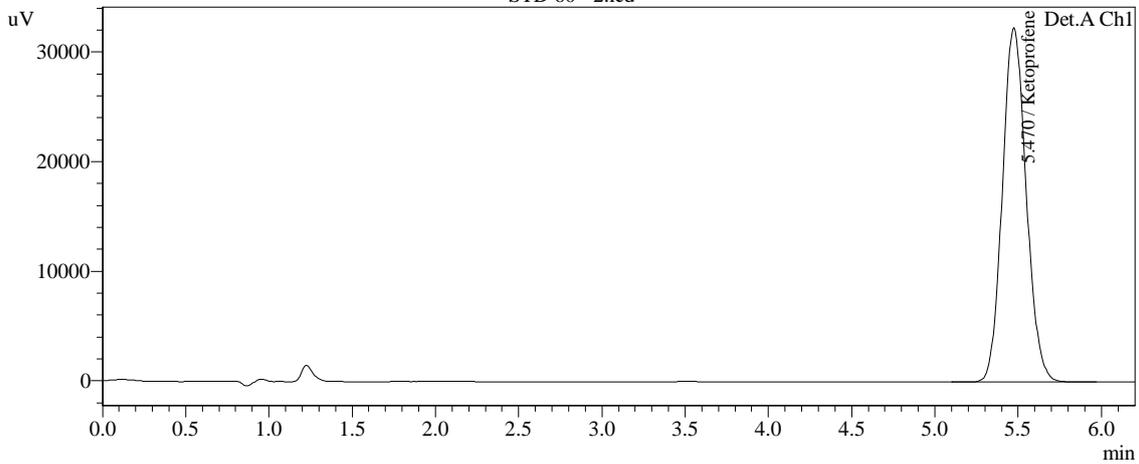
Sample Information

Sample Name : Ketoprofene
Sample ID : STD
Tray# : 11
Vial# : 1
Injection Volume : 50 uL
Data Filename : STD 60 - 1.lcd
Method Filename : Ketprofene.lcm
Batch Filename : Linearité Ketoprofene.lcb
Report Filename : Default.lcr
Date Acquired : 28/06/2017 05:47:30
Data Processed : 28/06/2017 05:53:44

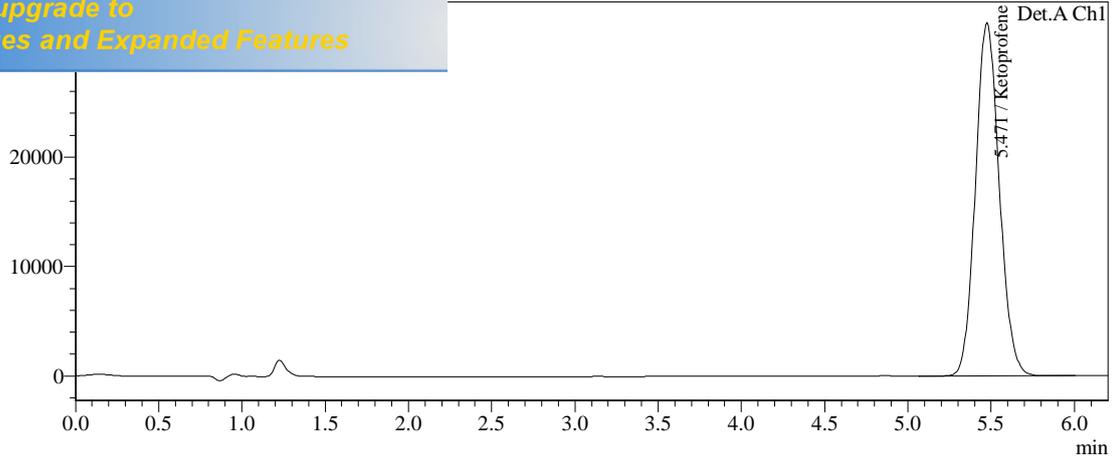
Summary(Compound)
STD 60 - 1.lcd



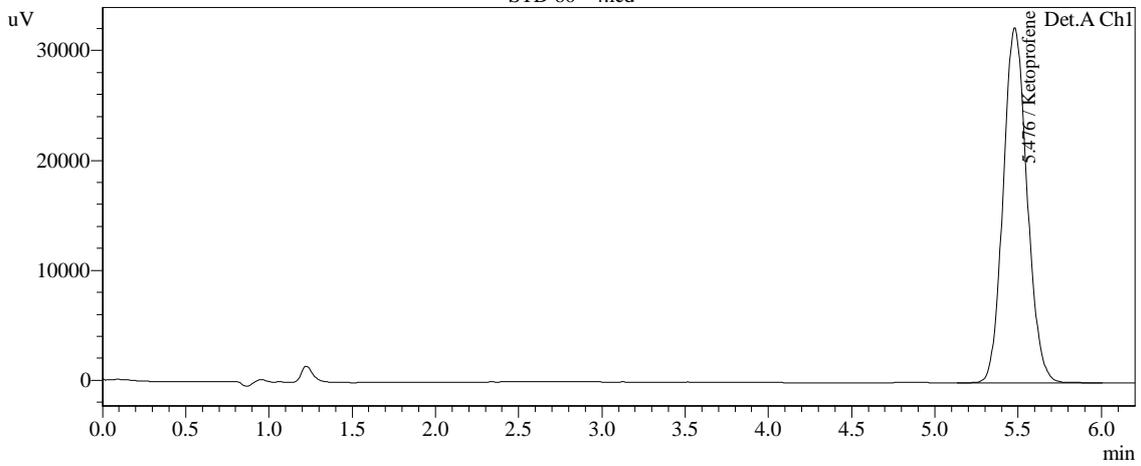
STD 60 - 2.lcd



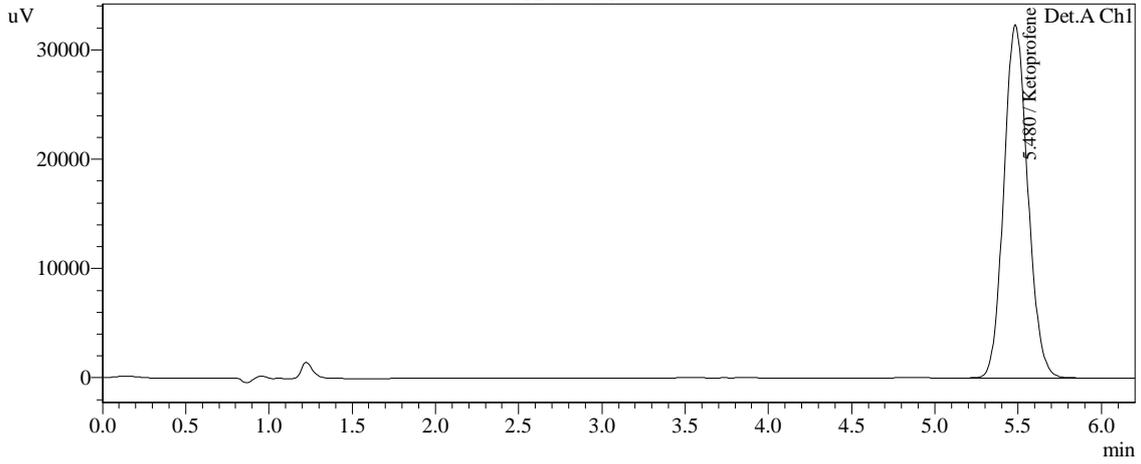
STD 60 - 3.lcd

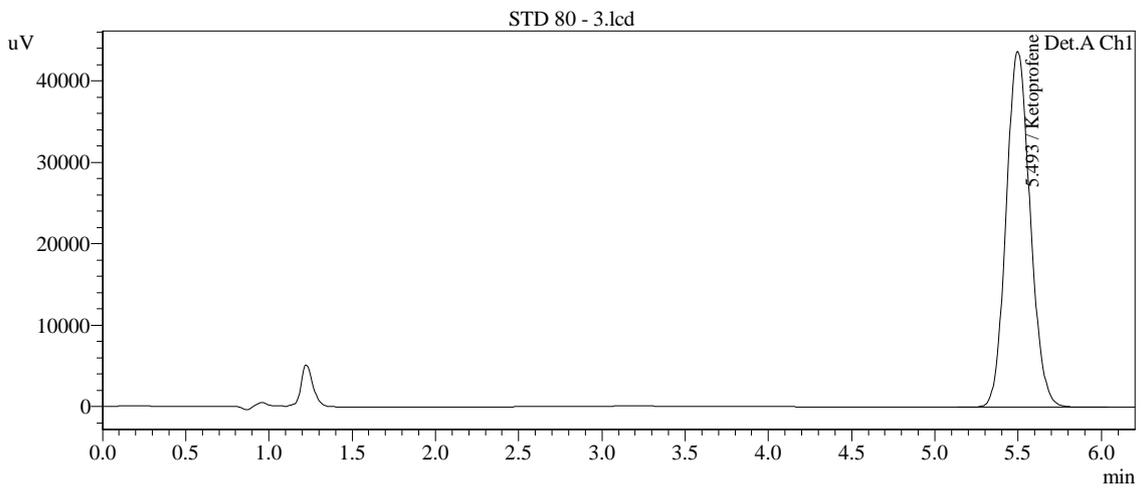
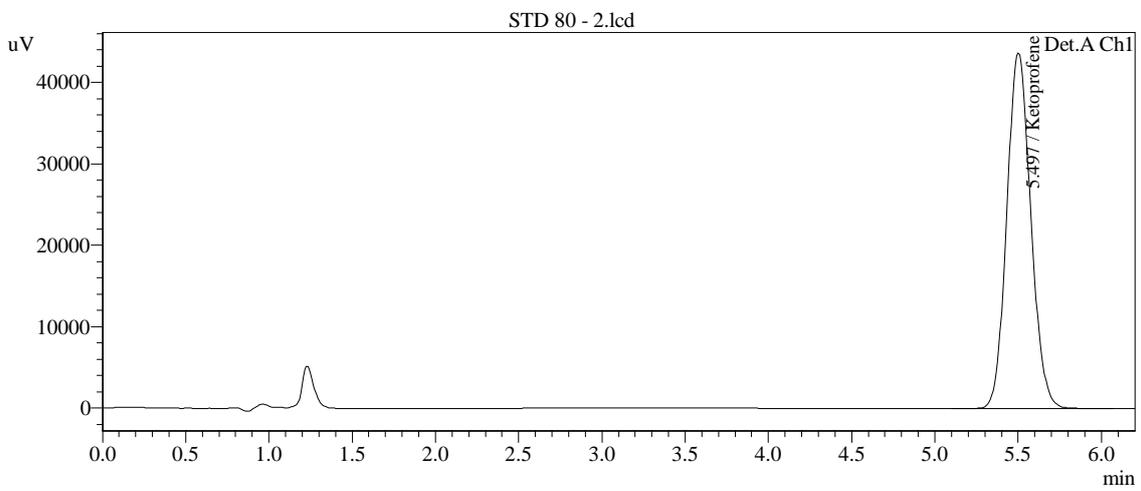
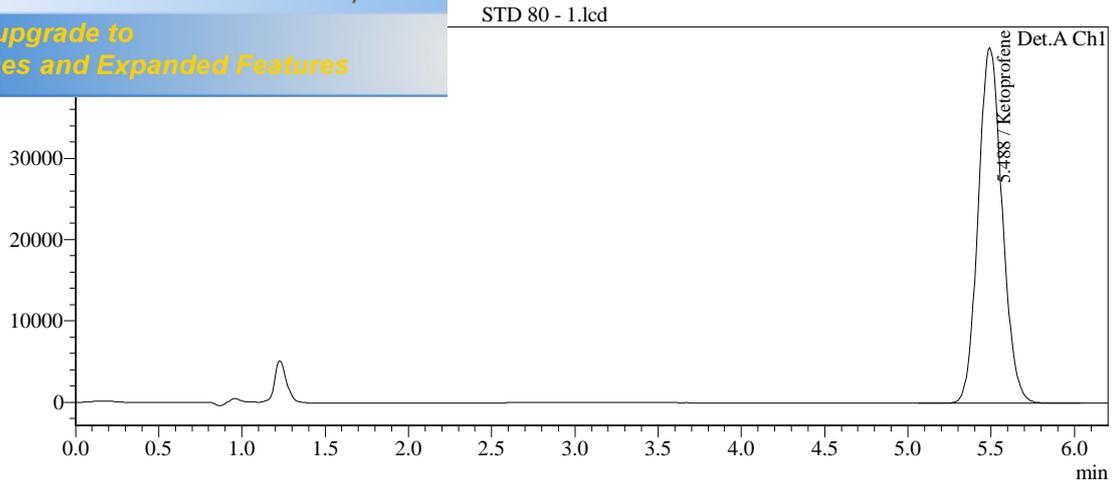


STD 60 - 4.lcd

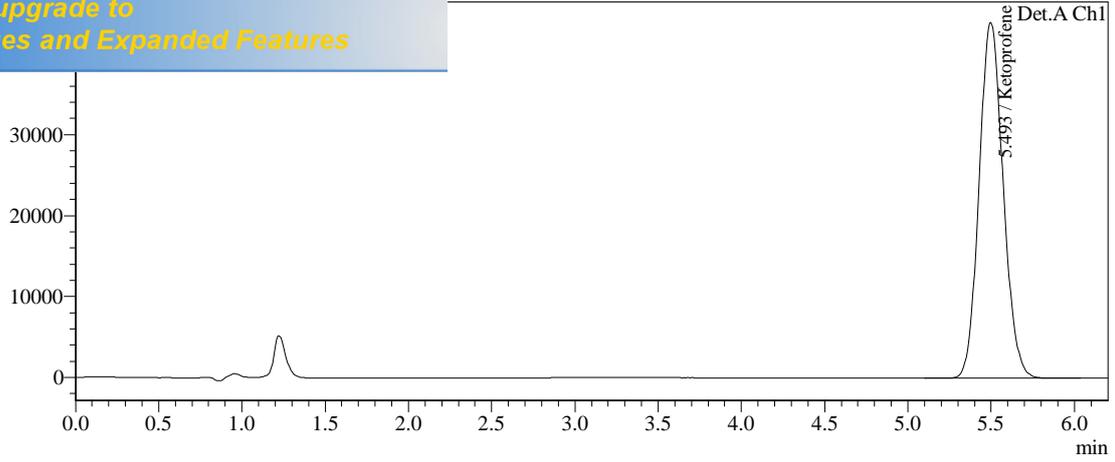


STD 60 - 5.lcd

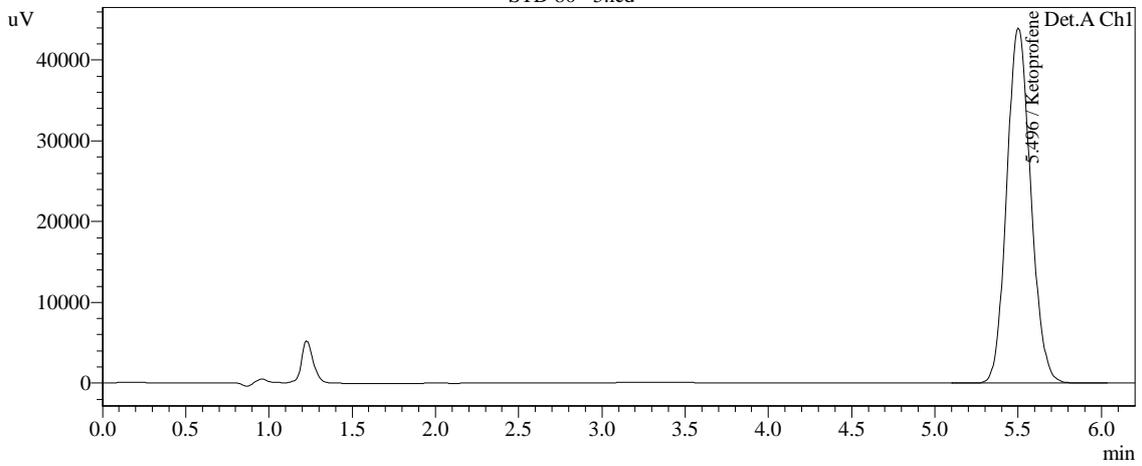




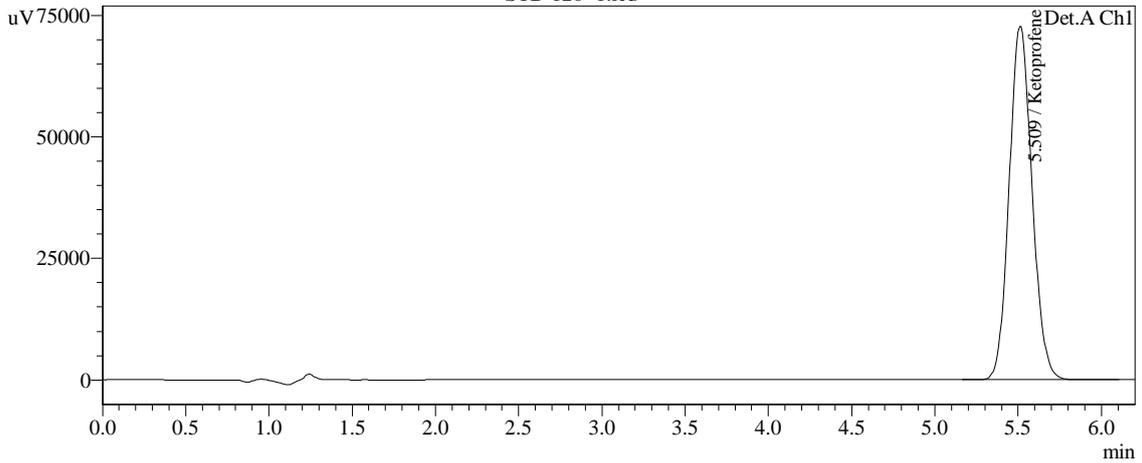
STD 80 - 4.lcd

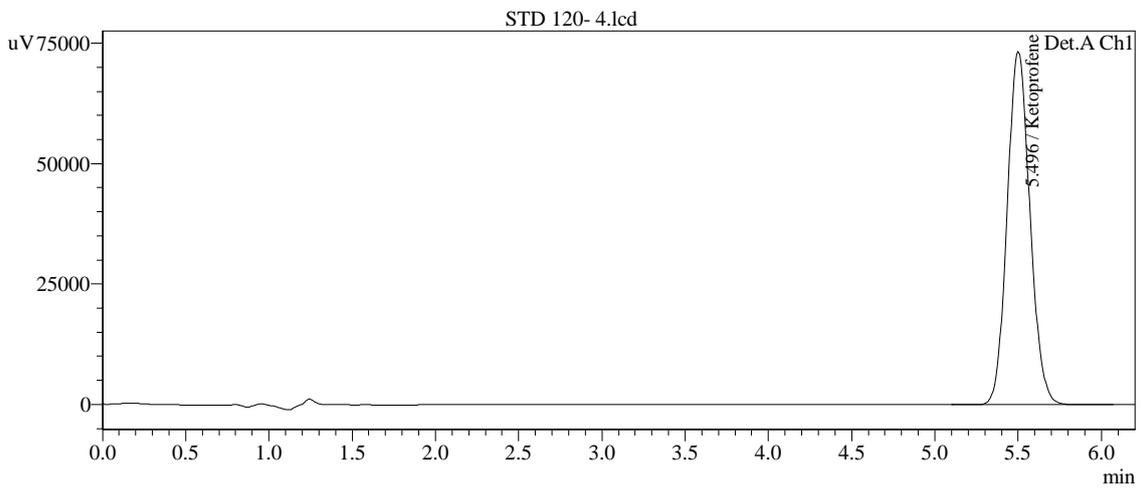
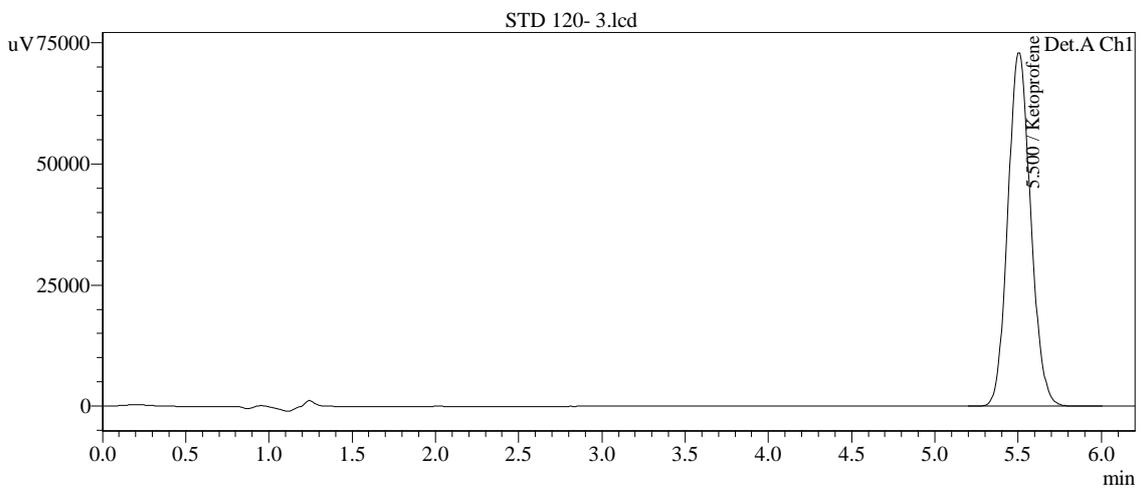
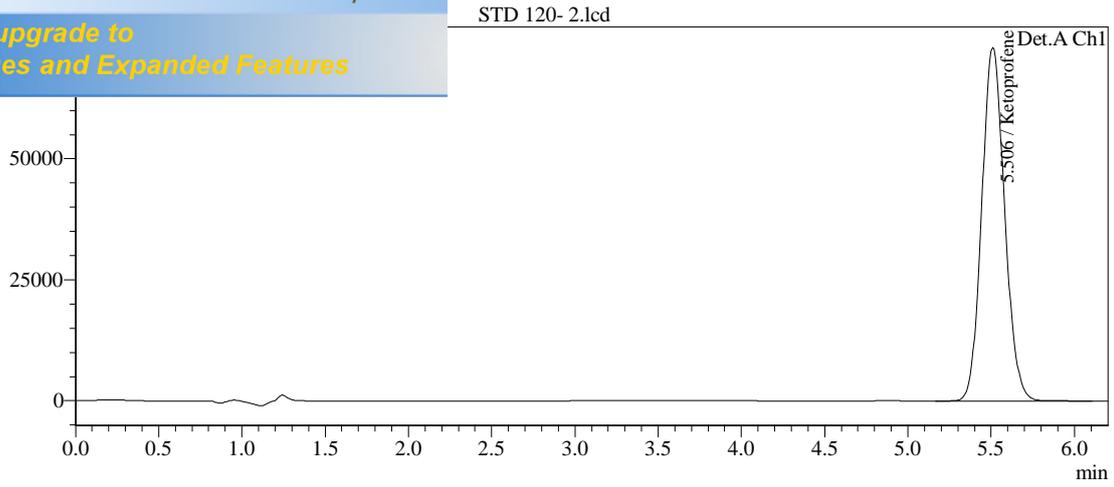


STD 80 - 5.lcd

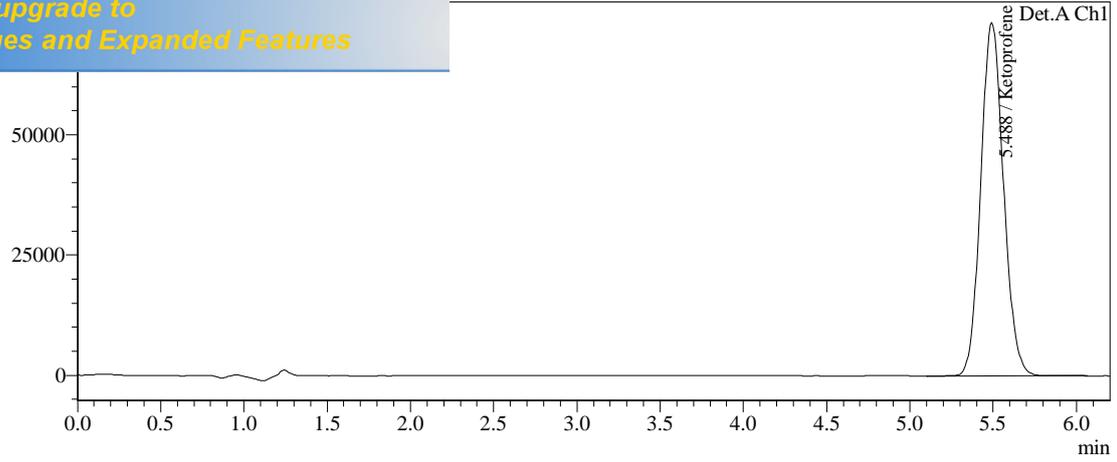


STD 120- 1.lcd

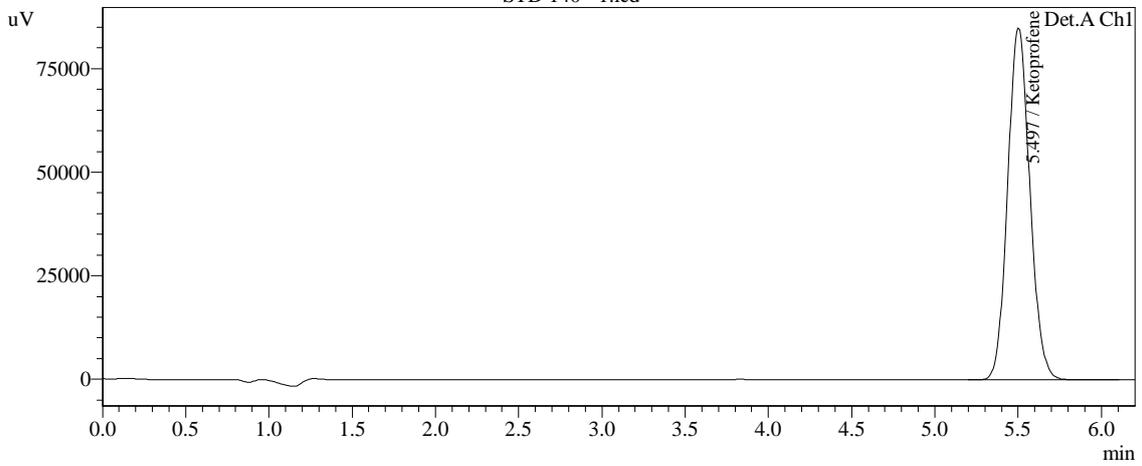




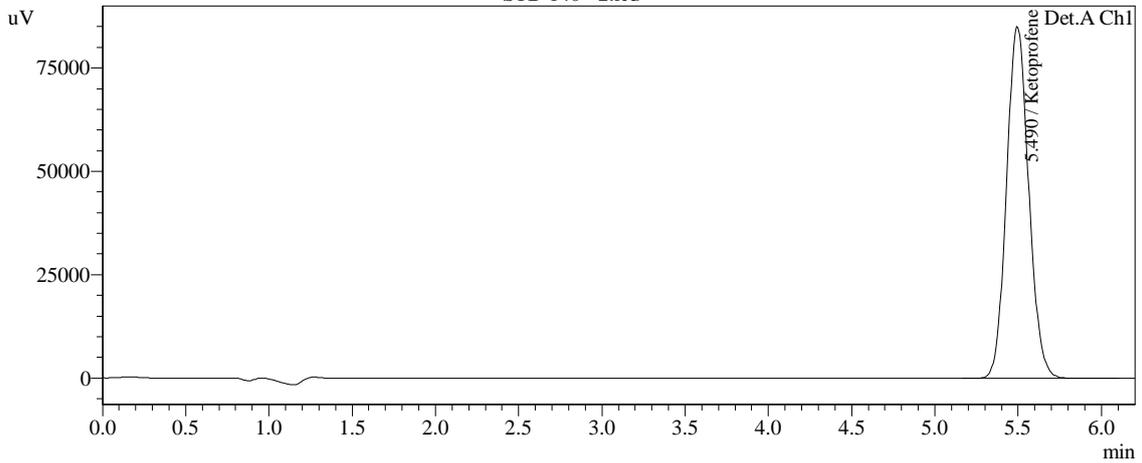
STD 120- 5.lcd



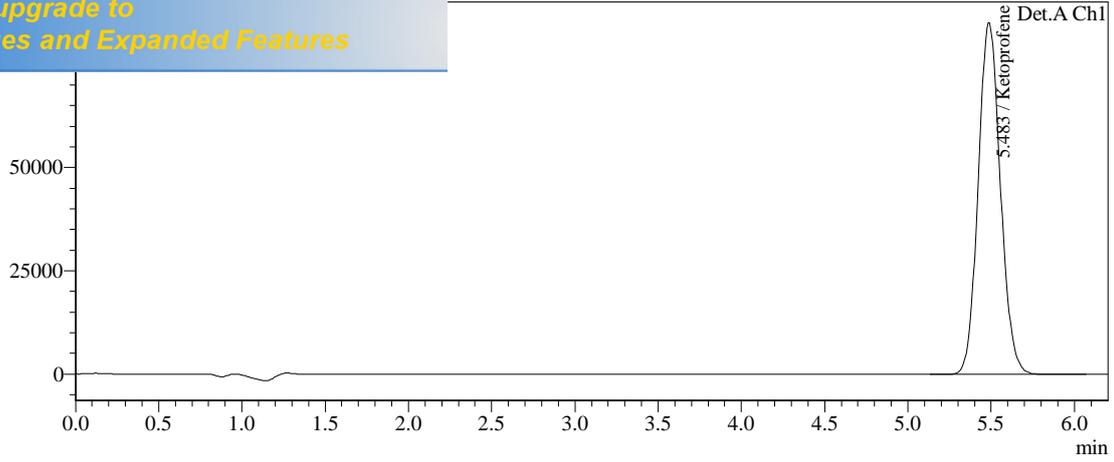
STD 140 - 1.lcd



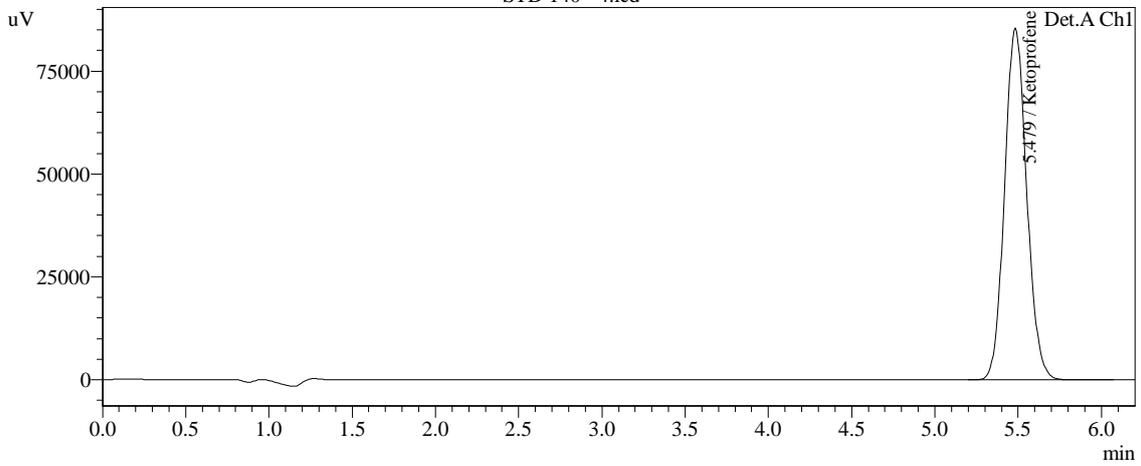
STD 140 - 2.lcd



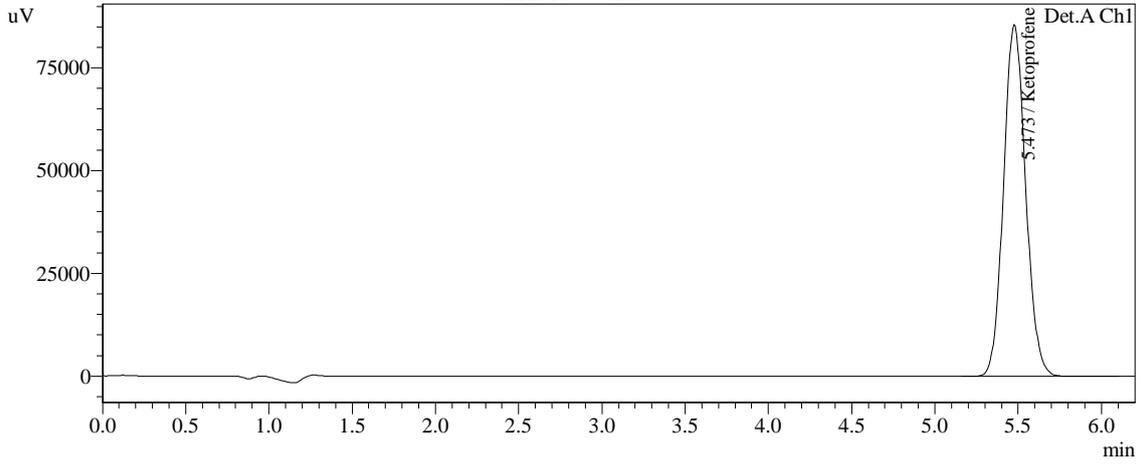
STD 140 - 3.lcd

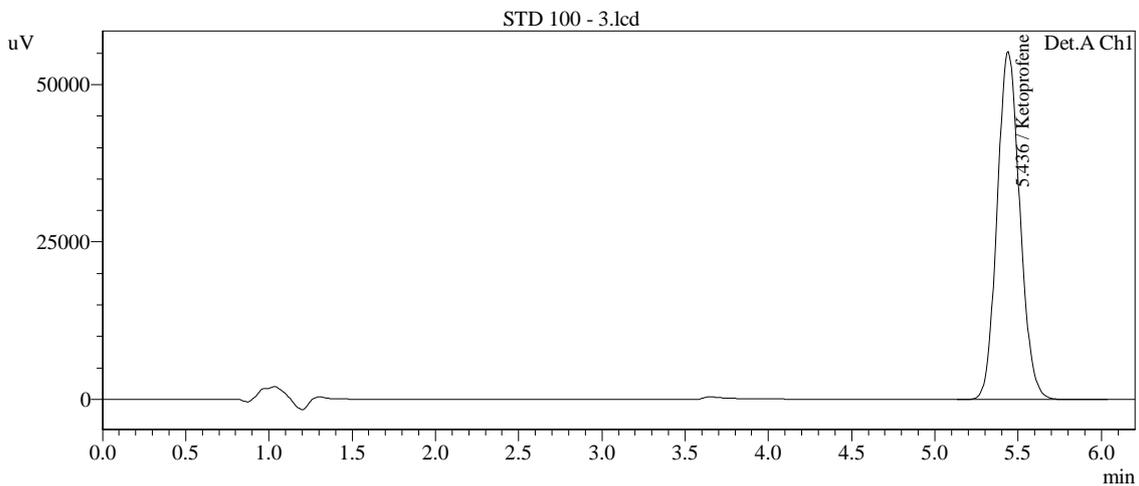
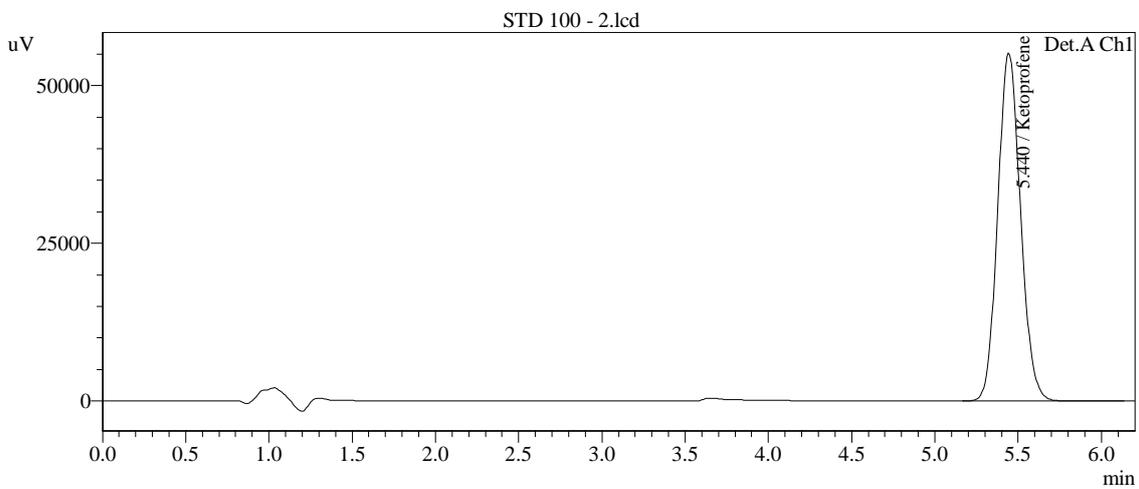
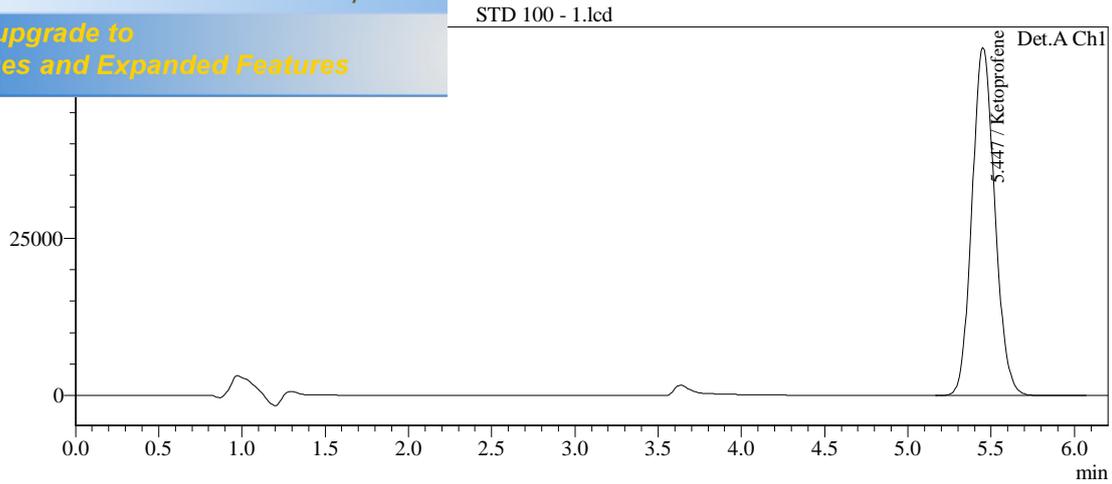


STD 140 - 4.lcd



STD 140 - 5.lcd





<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: Ketoprofene

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
STD 60 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	5.470	322136	31372	0.000
STD 60 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	5.470	321747	31354	0.000
STD 60 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	5.471	321456	31367	0.000
STD 60 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	5.476	321656	31738	0.000
STD 60 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	5.480	322196	31950	0.000
STD 80 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	5.488	436980	43212	0.000
STD 80 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	5.497	437728	42355	0.000
STD 80 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	5.493	438641	42870	0.000
STD 80 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	5.493	441451	43142	0.000

Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.		
	5.496	441393	42733	0.000		
	5.509	696485	71490	0.000		
	5.506	697030	71146	0.000		
STD 120- 3.lcd	Ketoprofene	STD	5.500	696802	69824	0.000
STD 120- 4.lcd	Ketoprofene	STD	5.496	697950	71096	0.000
STD 120- 5.lcd	Ketoprofene	STD	5.488	698193	72515	0.000
STD 140 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	5.497	788748	81825	0.000
STD 140 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	5.490	789675	83698	0.000
STD 140 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	5.483	789521	84354	0.000
STD 140 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	5.479	790281	84274	0.000
STD 140 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	5.473	790588	83304	0.000
STD 100 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	5.447	525716	54586	0.000
STD 100 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	5.440	524702	53759	0.000
STD 100 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	5.436	524821	53194	0.000
Average			5.482	557213	56833	0.000
%RSD			0.359	32.426	35.180	0.000
Maximum			5.509	790588	84354	0.000
Minimum			5.436	321456	31354	0.000
Standard Deviation			0.020	180684	19994	0.000

<< Detector B >>

ID#1 Compound Name: TYR

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
STD 60 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 100 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 100 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 100 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
Average			0.000	0	0	0.000
%RSD			0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum			0.000	0	0	0.000
Minimum			0.000	0	0	0.000
Standard Deviation			0.000	0	0	0.000

ID#2 Compound Name: PHE

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
STD 60 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 100 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 100 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
	0.000	0	0	0.000
	0.000	0	0	0.000
	0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum	0.000	0	0	0.000
Minimum	0.000	0	0	0.000
Standard Deviation	0.000	0	0	0.000

ID#3 Compound Name: EI

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
STD 60 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 60 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 80 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 120- 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 4.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 140 - 5.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 100 - 1.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 100 - 2.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
STD 100 - 3.lcd	Ketoprofene	STD	0.000	0	0	0.000
Average			0.000	0	0	0.000
%RSD			0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum			0.000	0	0	0.000
Minimum			0.000	0	0	0.000
Standard Deviation			0.000	0	0	0.000

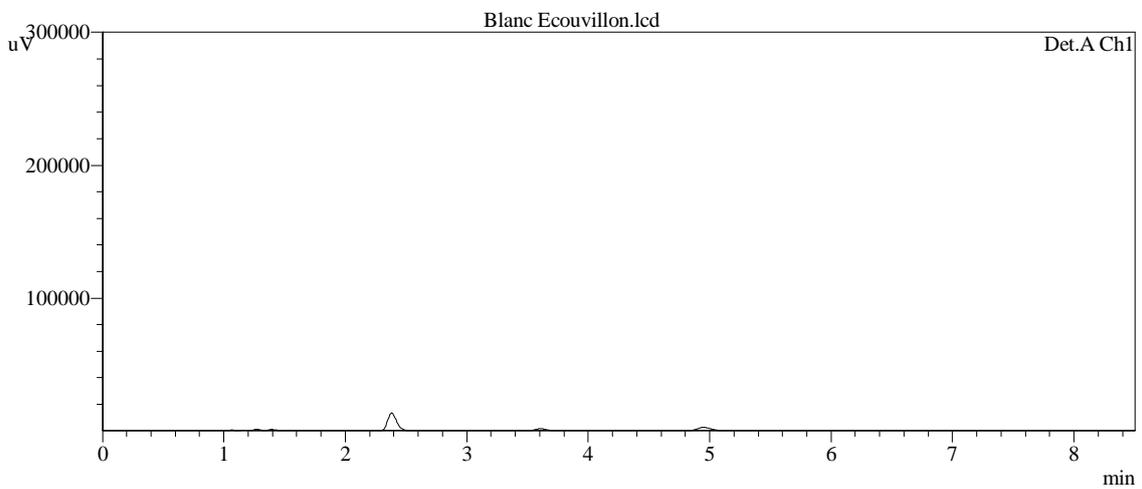
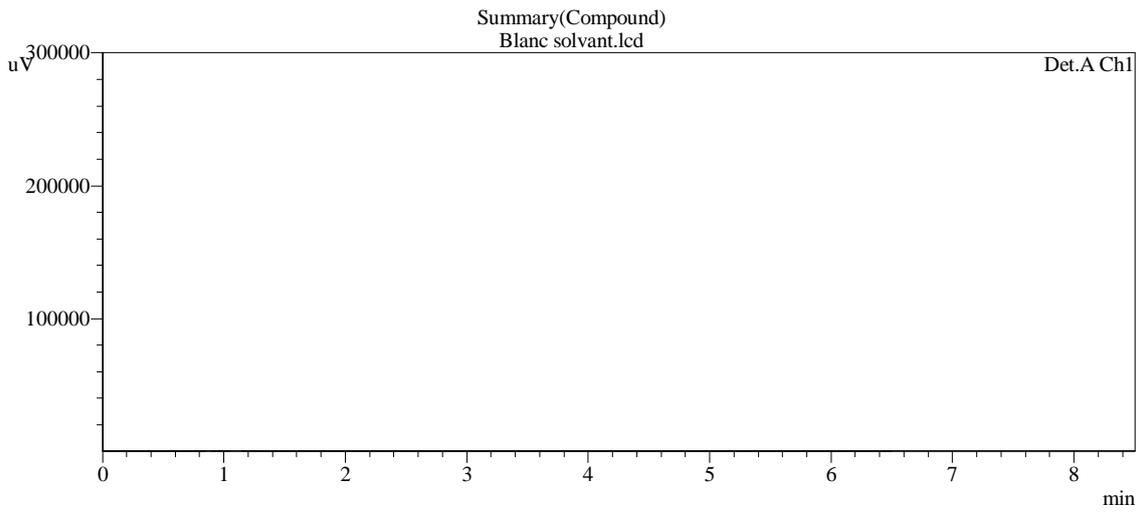


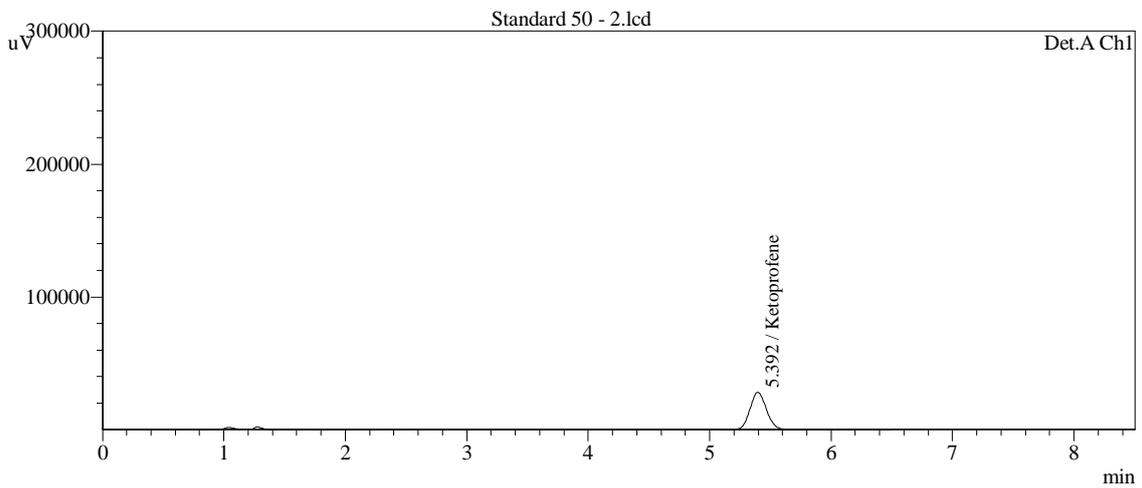
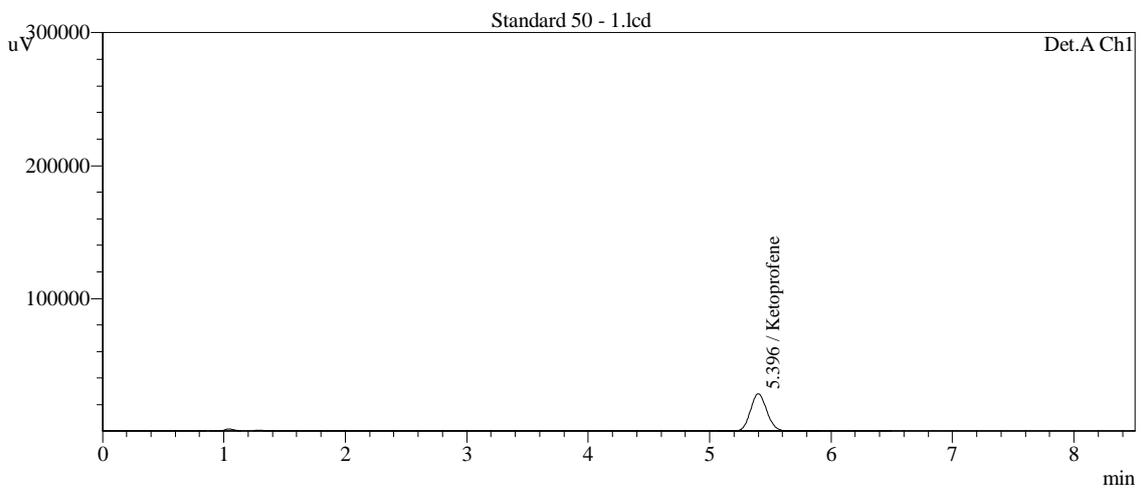
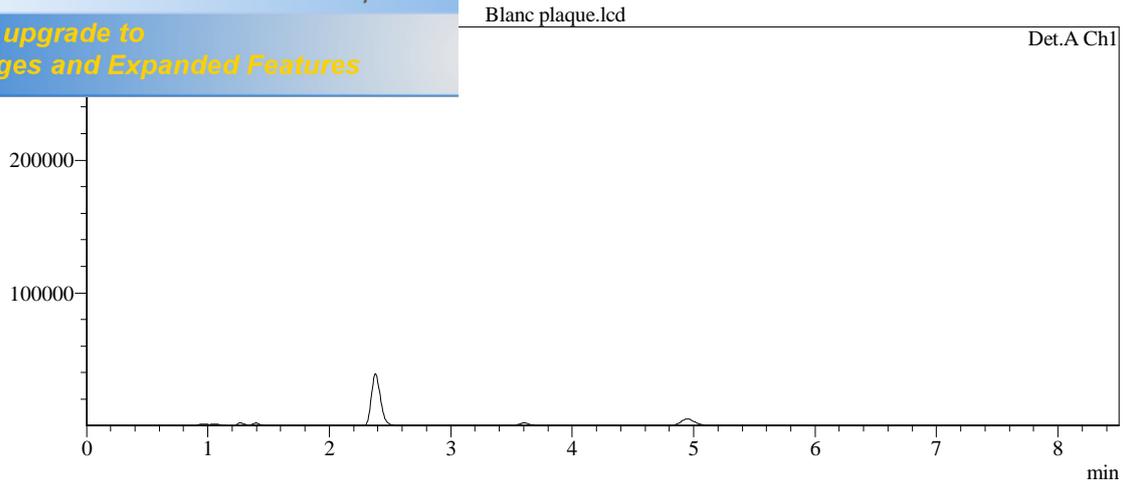
ANNEXE III

TAUX DE RECOUVREMENT

Sample Information

Sample Name : Ketoprofene
Sample ID : Echantillons
Tray# : 11
Vial# : 34
Injection Volume : 50 uL
Data Filename : Standard 50 - 1.lcd
Method Filename : Ketprofene.lcm
Batch Filename : Linearité Ketoprofene.lcb
Report Filename : Default.lcr
Date Acquired : 28/06/2017 09:11:32
Data Processed : 28/06/2017 09:18:05





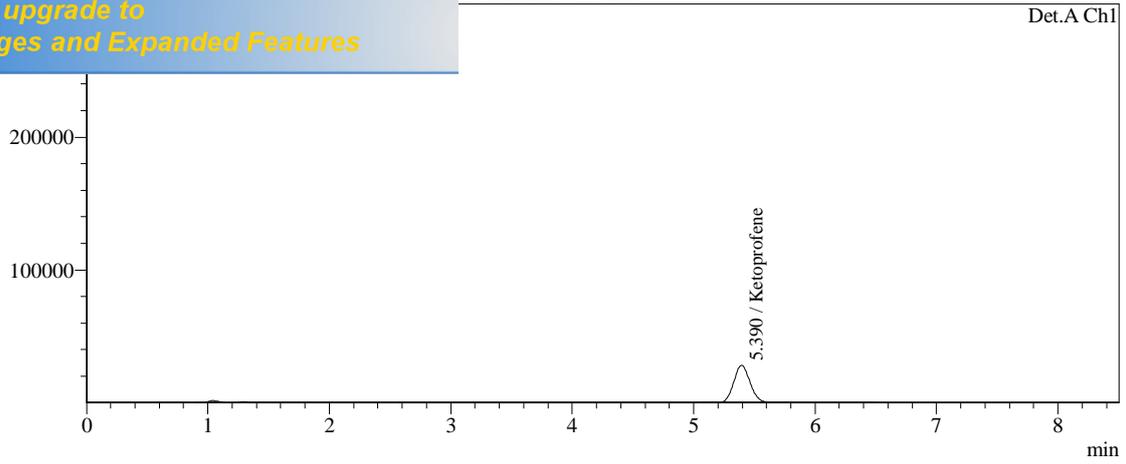


PDF Complete

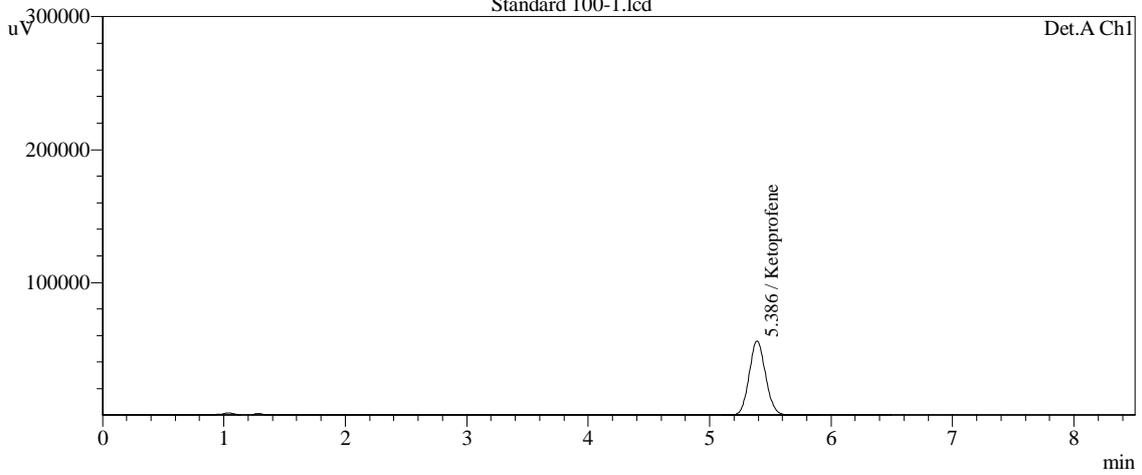
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

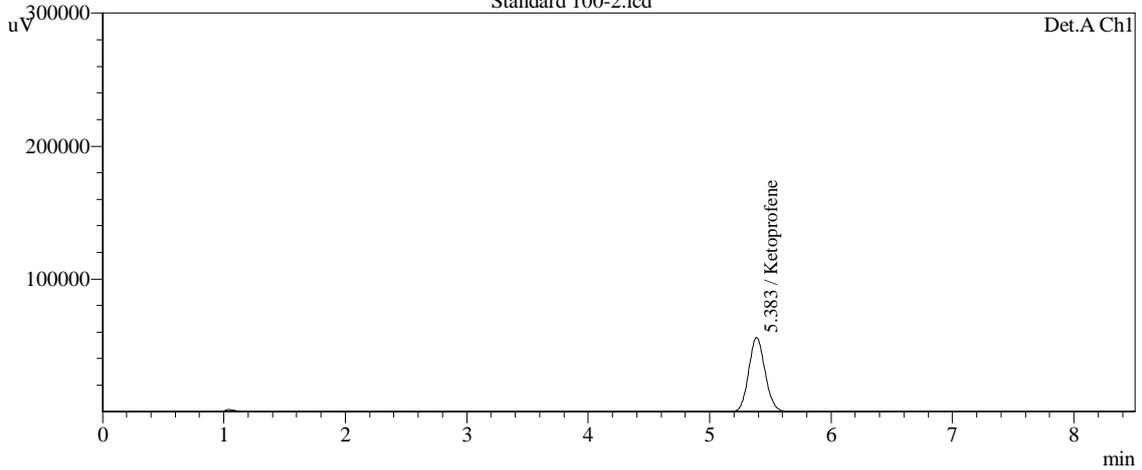
Standard 50 - 3.lcd



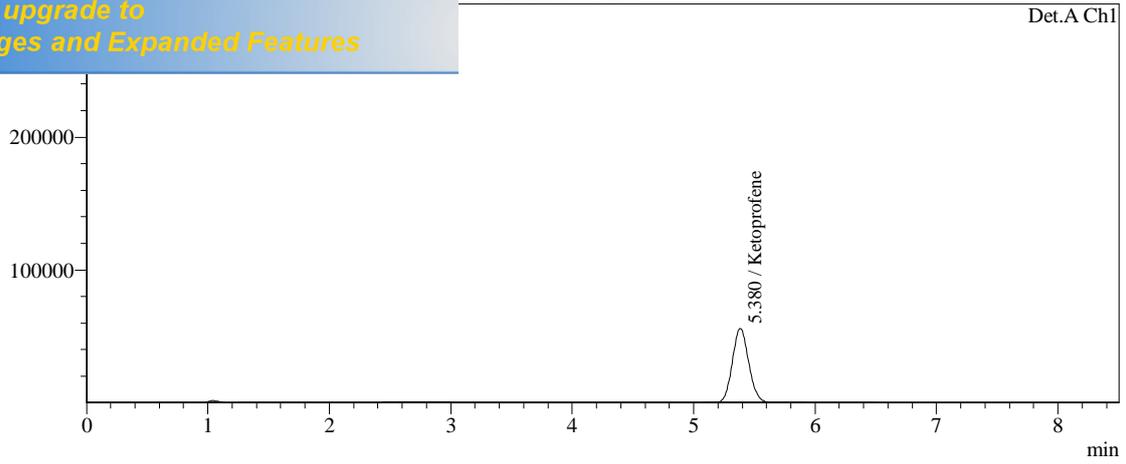
Standard 100-1.lcd



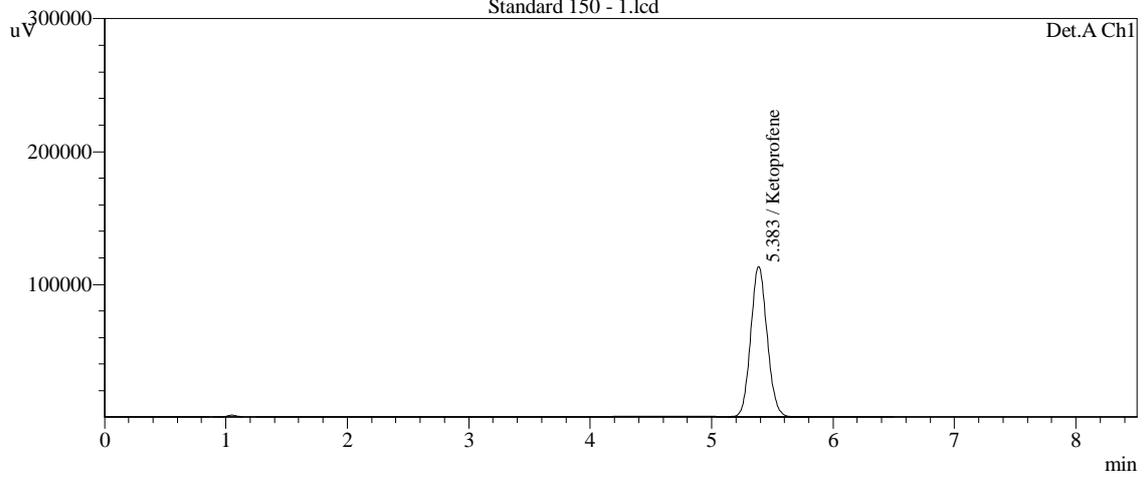
Standard 100-2.lcd



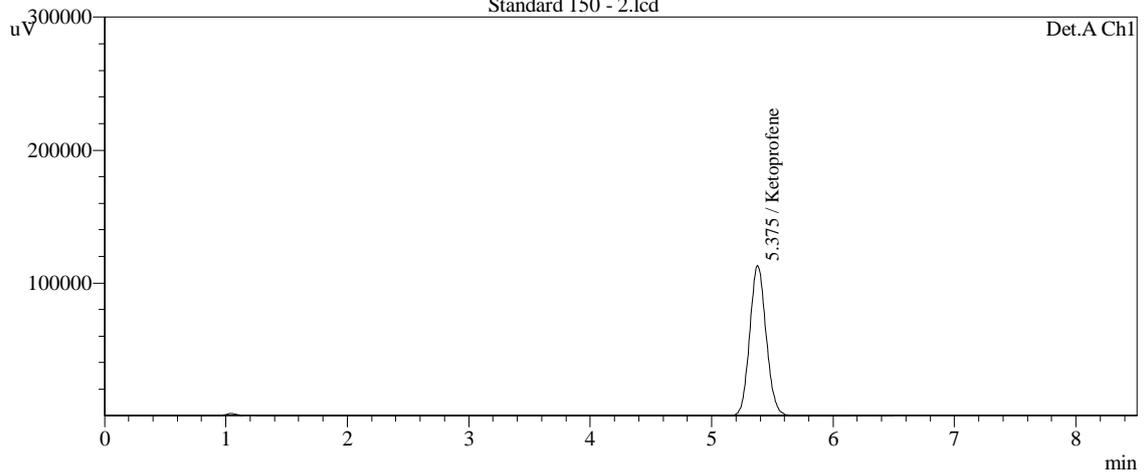
Standard 100-3.lcd



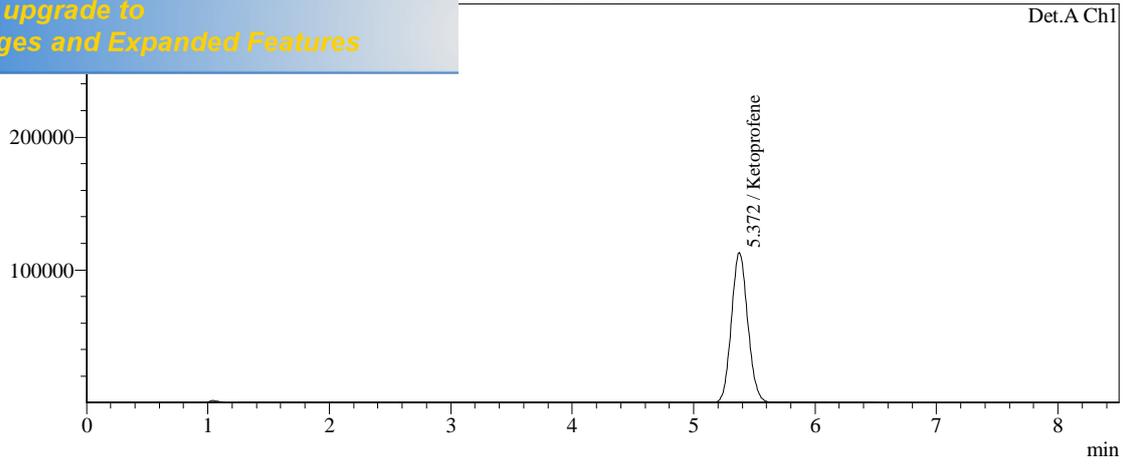
Standard 150 - 1.lcd



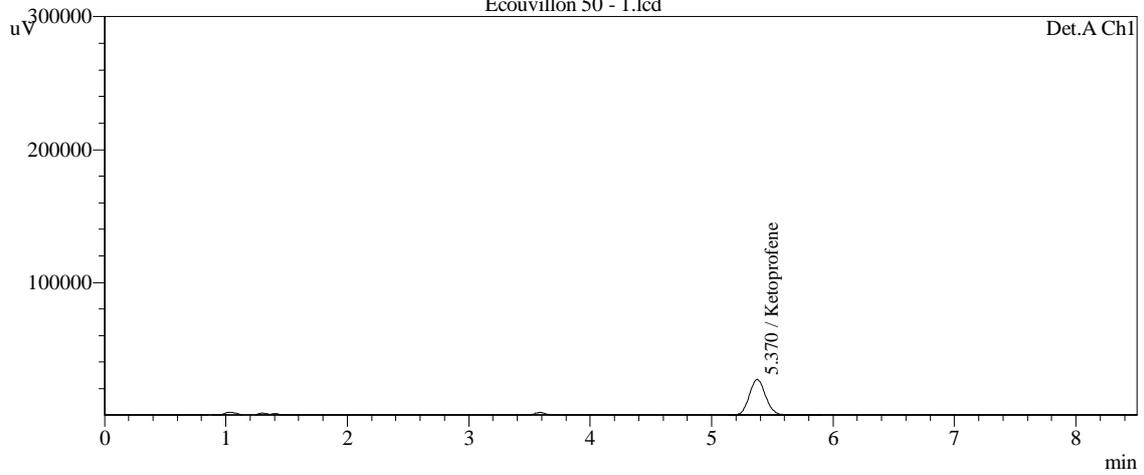
Standard 150 - 2.lcd



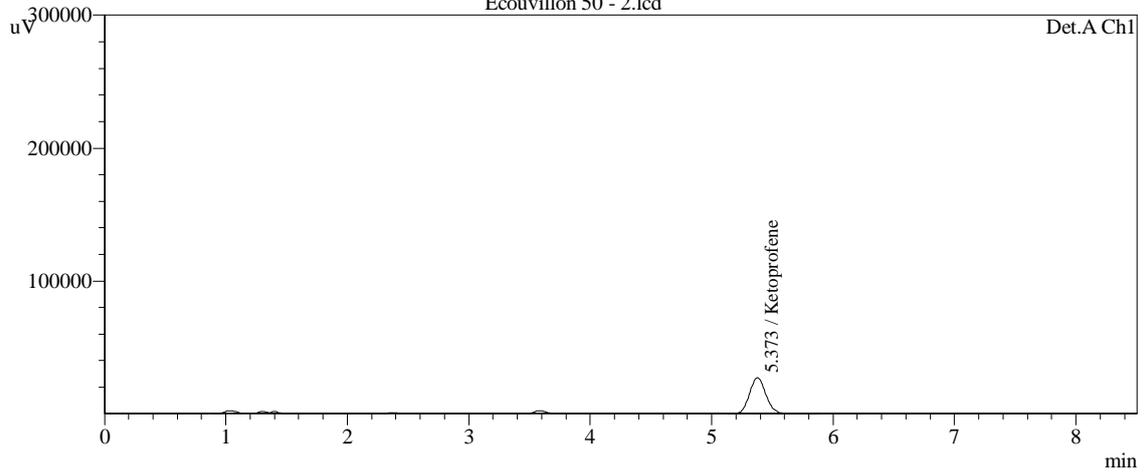
Standard 150 - 3.lcd



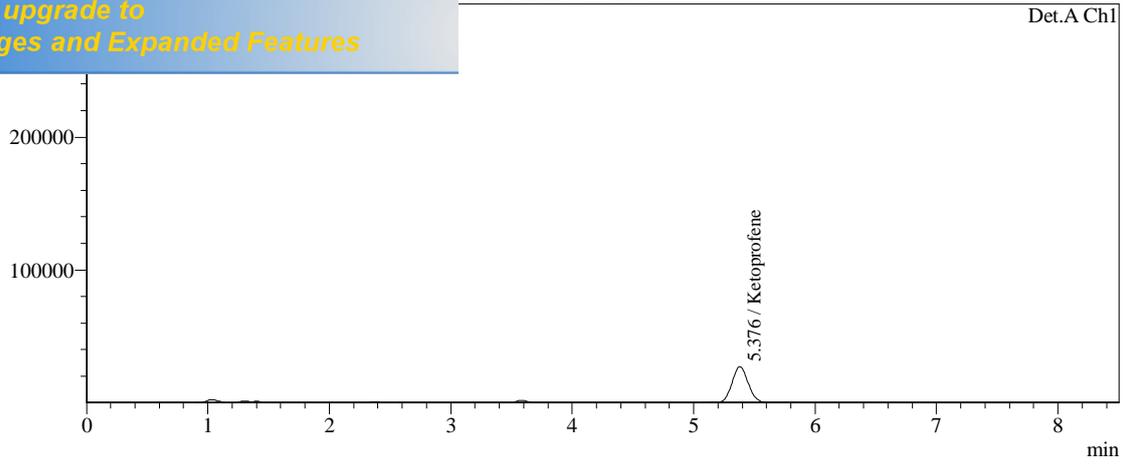
Ecouvillon 50 - 1.lcd



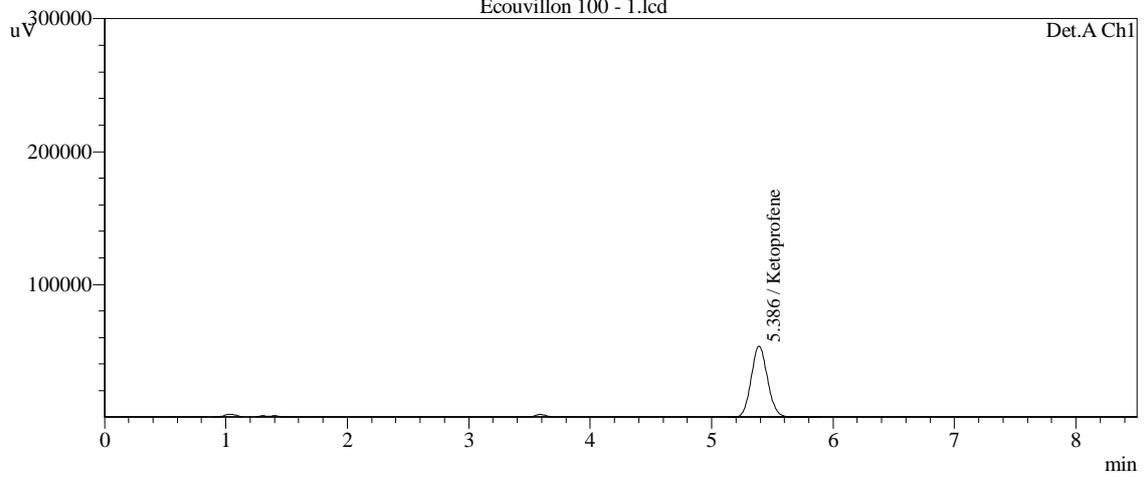
Ecouvillon 50 - 2.lcd



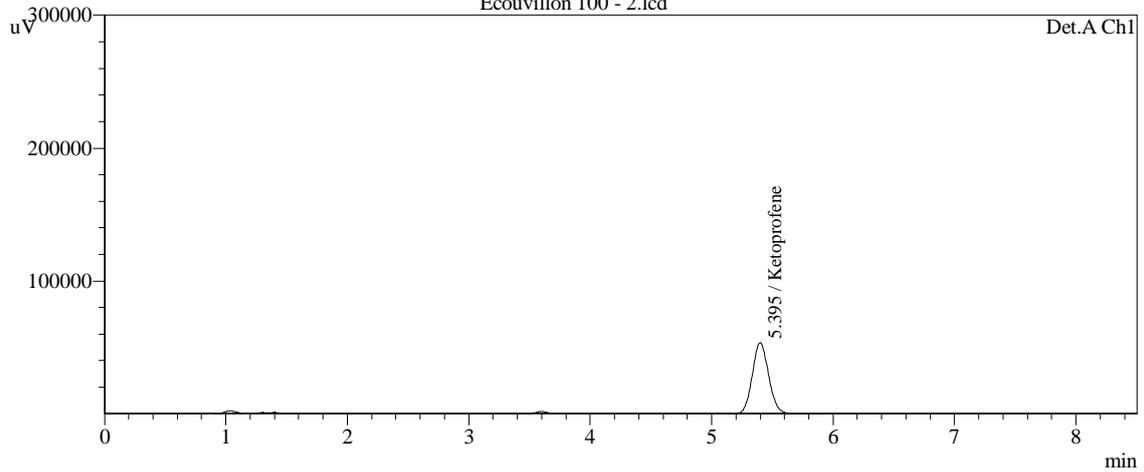
Ecouvillon 50 - 3.lcd



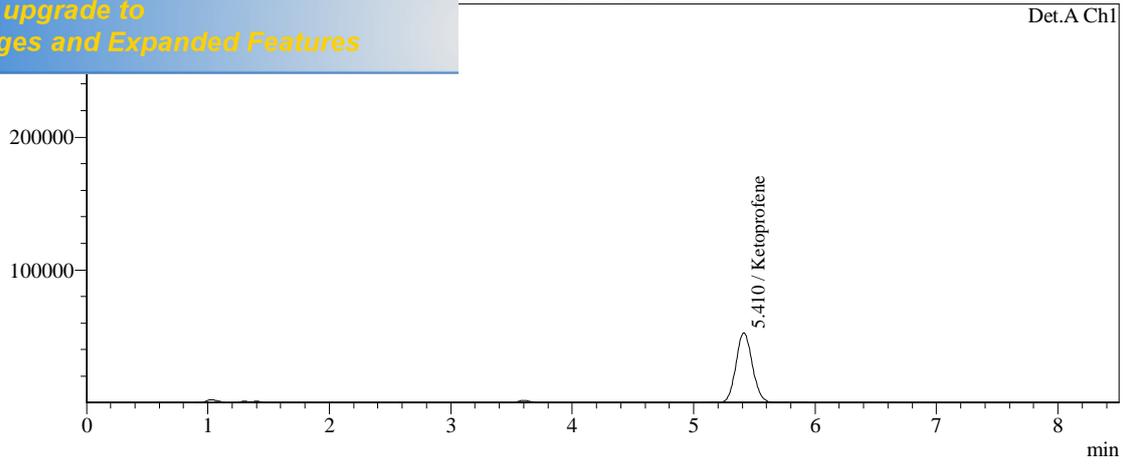
Ecouvillon 100 - 1.lcd



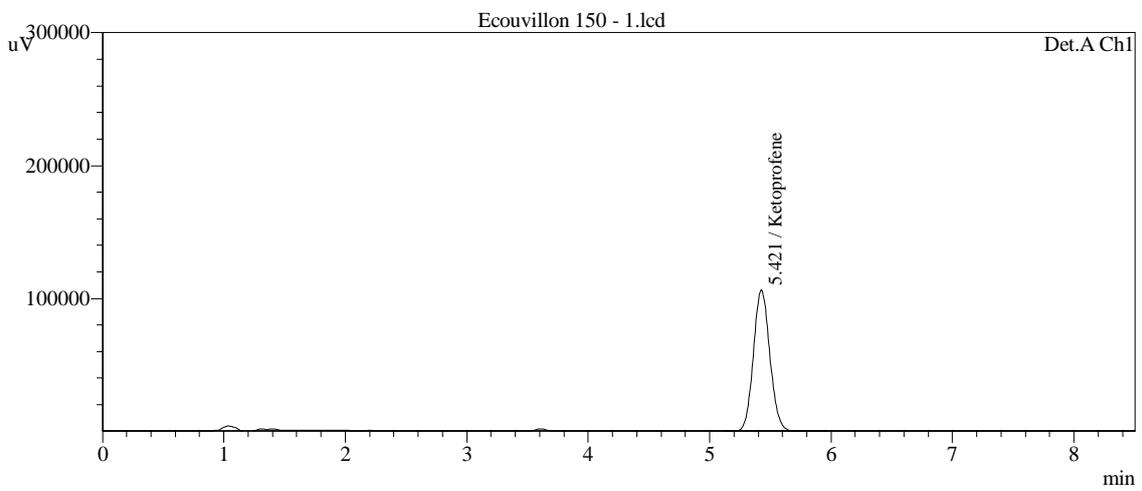
Ecouvillon 100 - 2.lcd



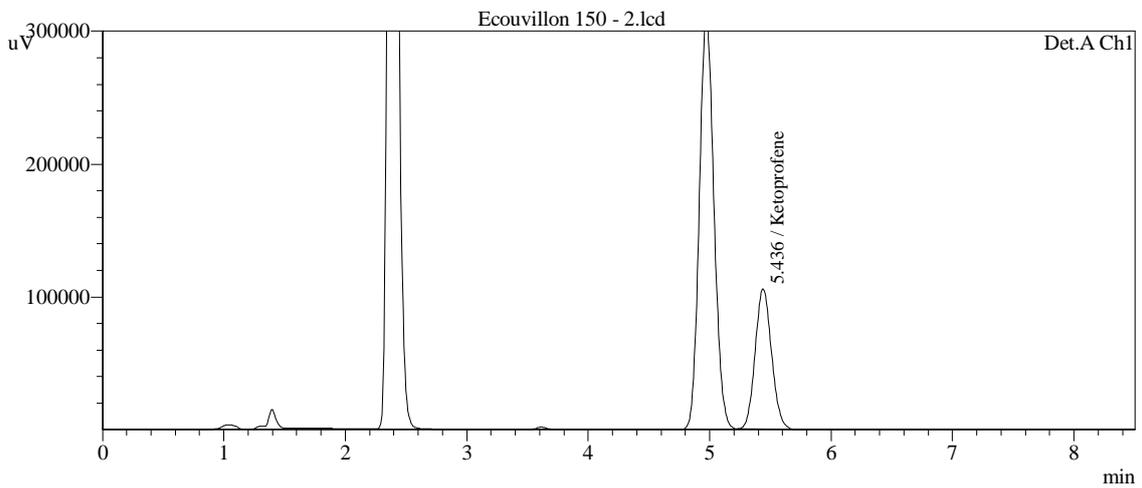
Ecouvillon 100 - 3.lcd



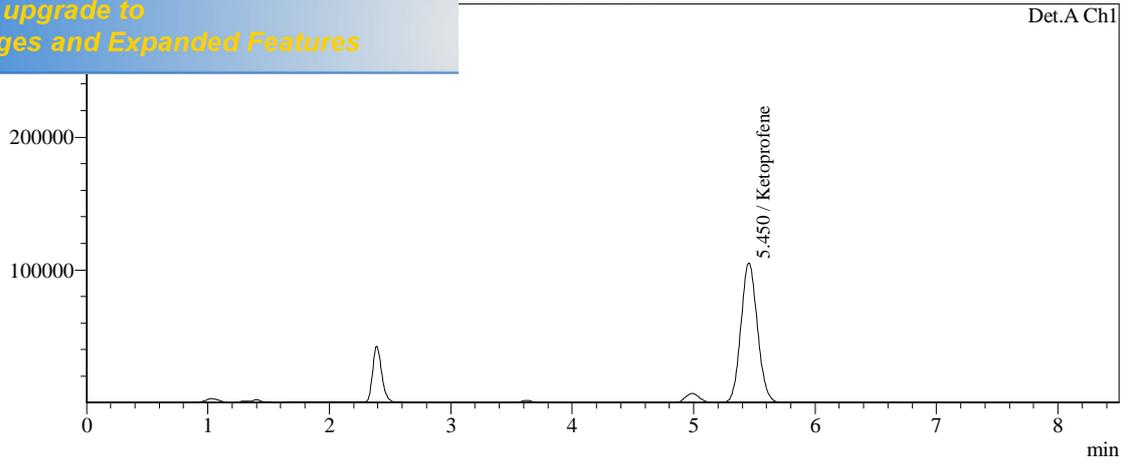
Ecouvillon 150 - 1.lcd



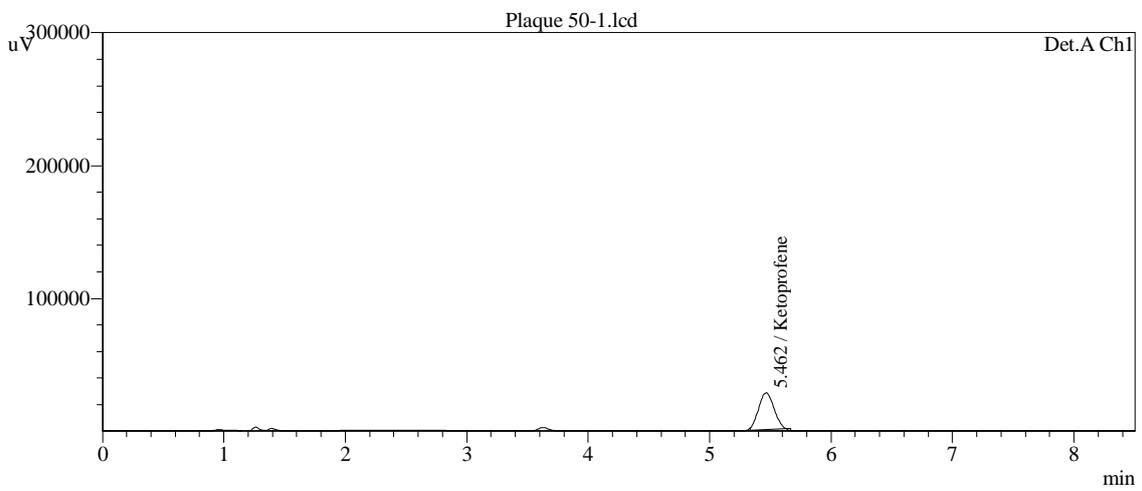
Ecouvillon 150 - 2.lcd



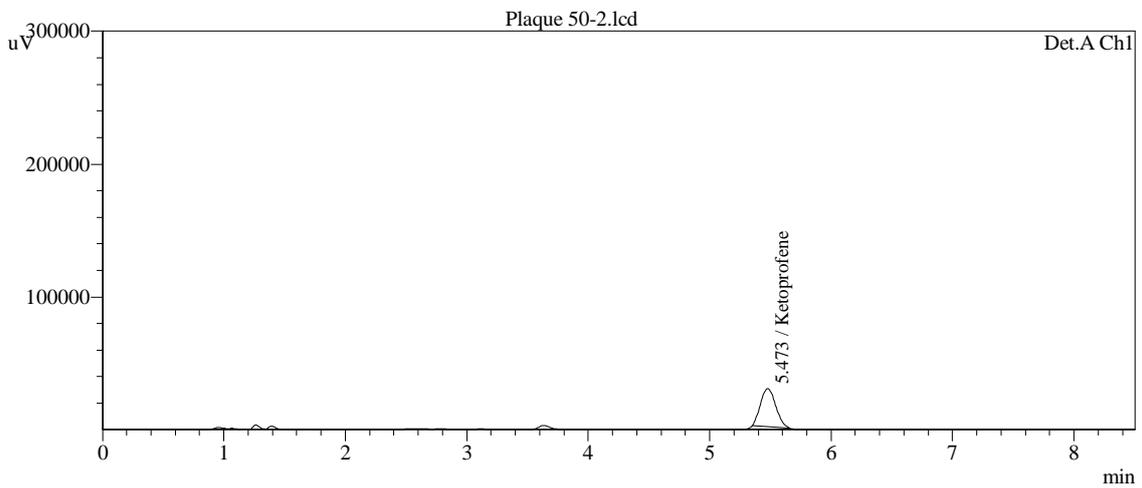
Ecouvillon 150 - 3.lcd

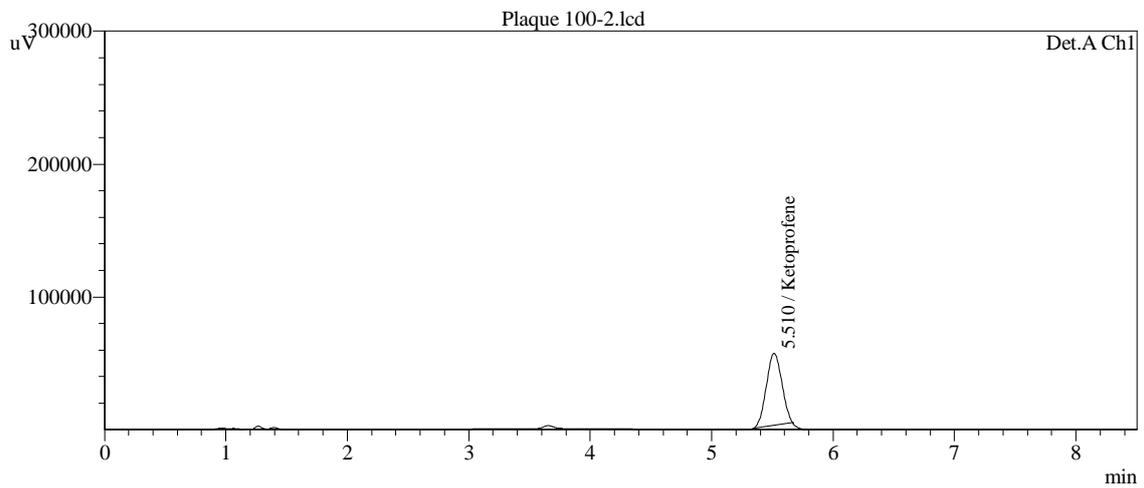
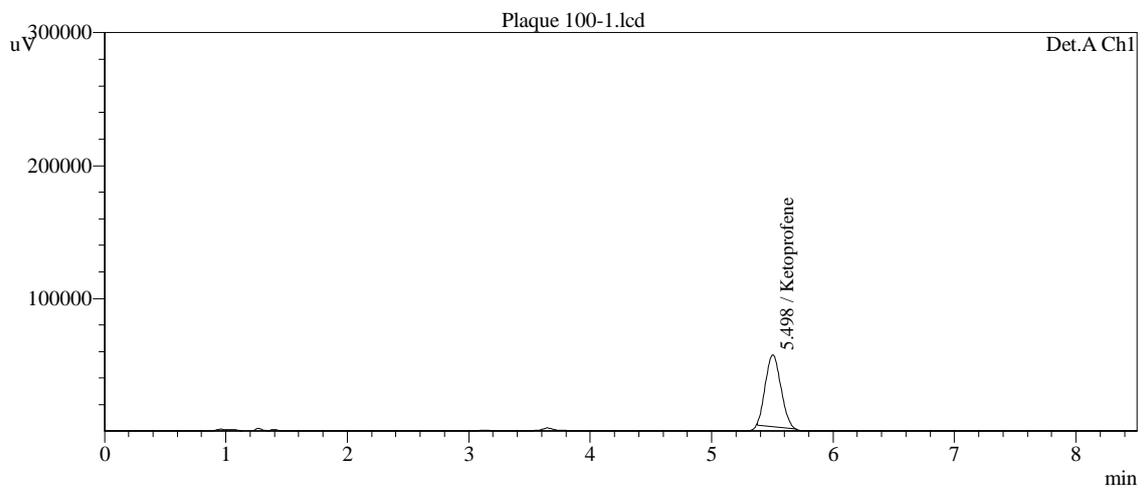
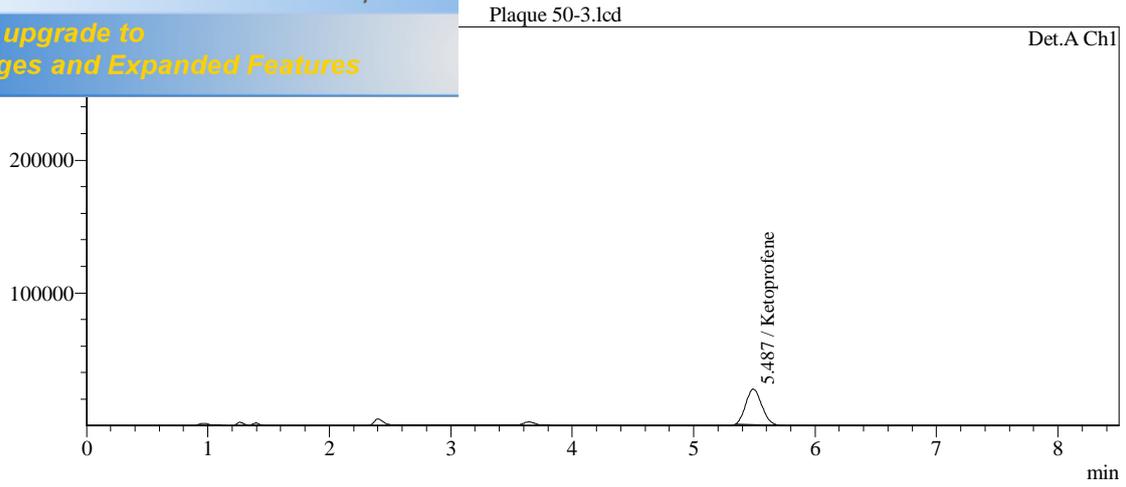


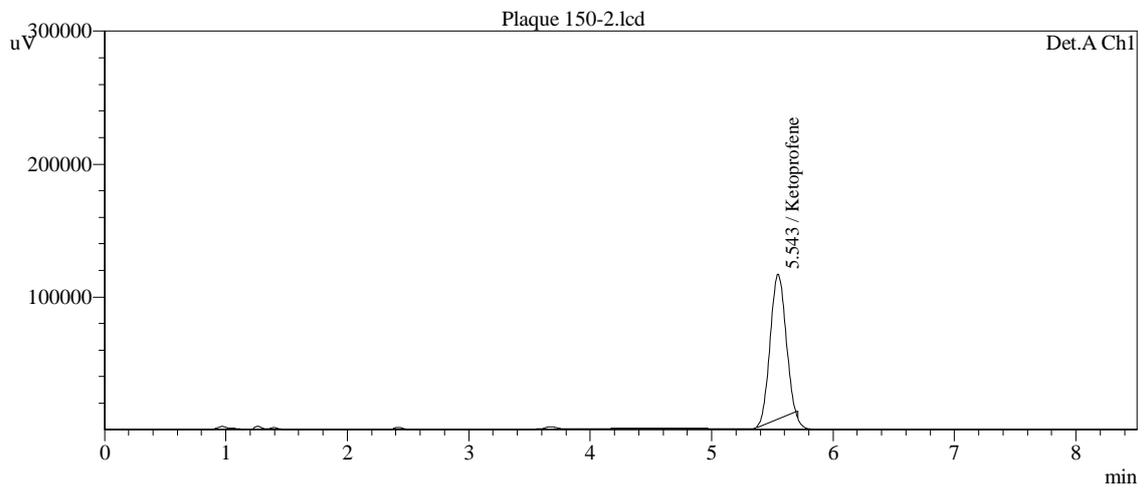
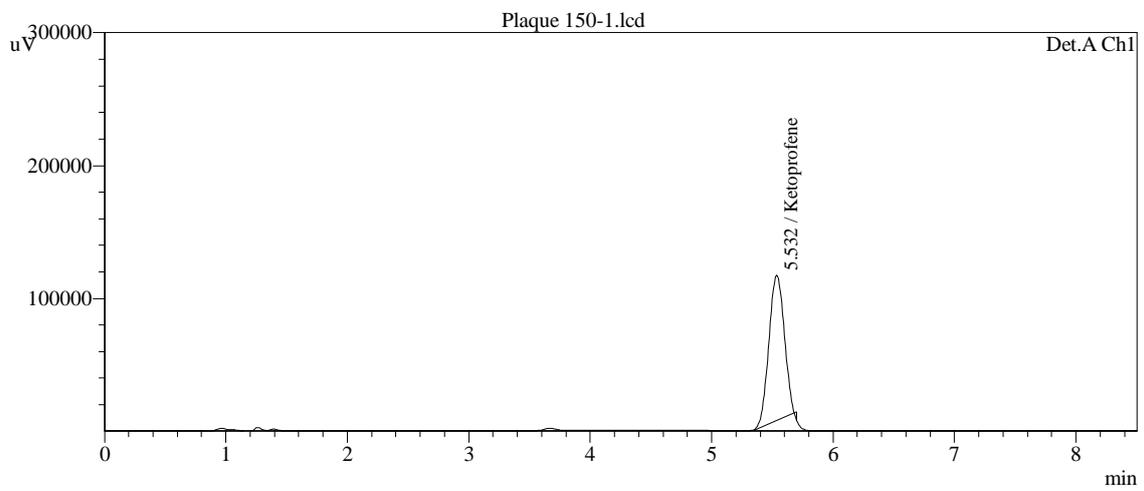
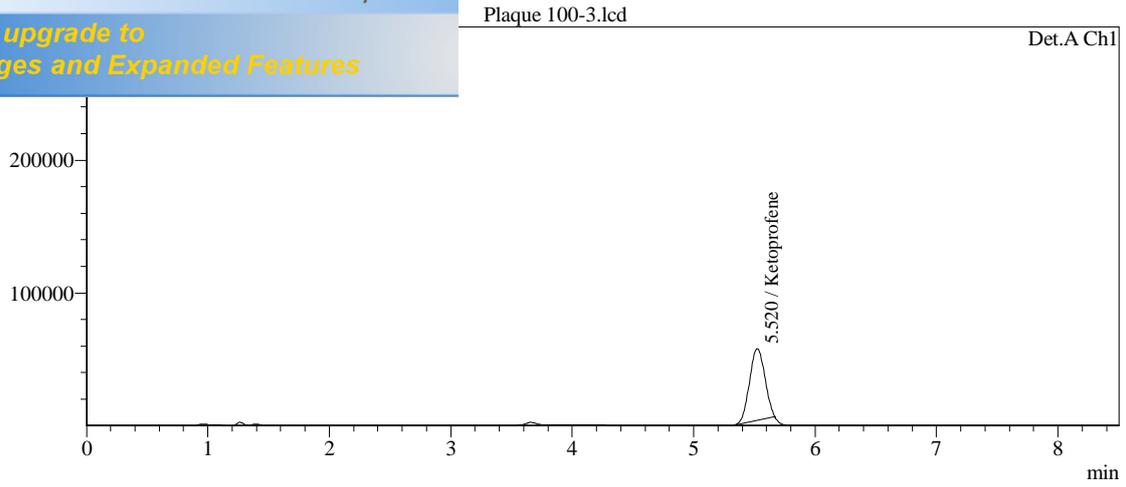
Plaque 50-1.lcd



Plaque 50-2.lcd

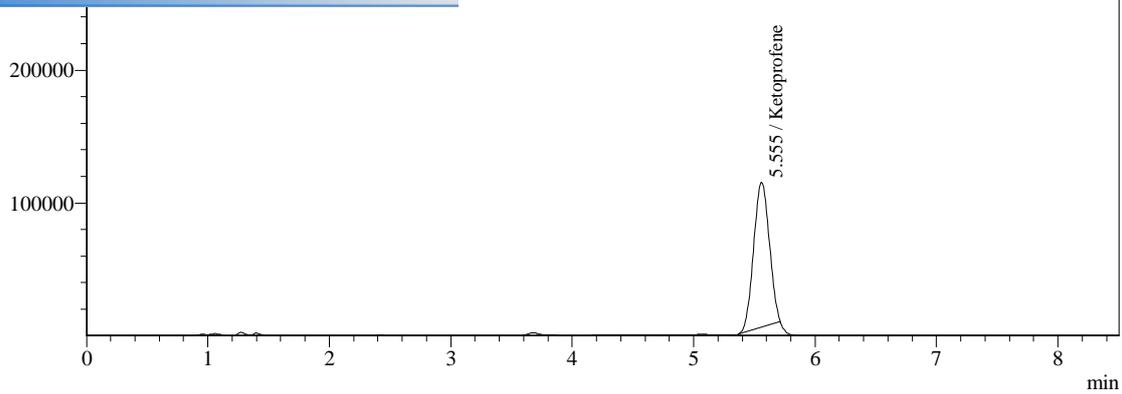






Plaque 150-3.lcd

Det.A Ch1



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: Ketoprofene

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Blanc solvant.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc Ecouvillon.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc plaque.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.396	266024	27348	0.000
Standard 50 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.392	265829	27654	0.000
Standard 50 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.390	265481	27799	0.000
Standard 100-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.386	524845	55331	0.000
Standard 100-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.383	523801	55264	0.000
Standard 100-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.380	524010	55188	0.000
Standard 150 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.383	1057849	111886	0.000
Standard 150 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.375	1059052	110630	0.000
Standard 150 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.372	1057970	109757	0.000
Ecouvillon 50 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.370	251890	26063	0.000
Ecouvillon 50 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.373	253261	26416	0.000
Ecouvillon 50 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.376	253185	26678	0.000
Ecouvillon 100 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.386	500424	52969	0.000
Ecouvillon 100 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.395	501251	52083	0.000
Ecouvillon 100 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.410	496553	51894	0.000
Ecouvillon 150 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.421	1004845	105229	0.000
Ecouvillon 150 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.436	991732	101665	0.000
Ecouvillon 150 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.450	998689	104320	0.000
Plaque 50-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.462	240239	25554	0.000
Plaque 50-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.473	248917	28754	0.000
Plaque 50-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.487	244303	26613	0.000
Plaque 100-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.498	476560	52828	0.000
Plaque 100-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.510	481805	54050	0.000
Plaque 100-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.520	472683	53324	0.000
Plaque 150-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.532	959930	106113	0.000
Plaque 150-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.543	963607	101904	0.000
Plaque 150-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	5.555	981304	108861	0.000
Average			5.432	587631	62451	0.000
% RSD			1.125	54.620	54.191	0.000
Maximum			5.555	1059052	111886	0.000
Minimum			5.370	240239	25554	0.000
Standard Deviation			0.061	320963	33843	0.000

<< Detector B >>

ID#1 Compound Name: TYR

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Blanc solvant.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc Ecouvillon.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc plaque.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 100-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 100-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 100-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 150 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 150 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 150 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 50 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 50 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000

Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.	
lons	0.000	0	0	0.000	
lons	0.000	0	0	0.000	
lons	0.000	0	0	0.000	
Ecouvillon 100 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Ecouvillon 150 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Ecouvillon 150 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Ecouvillon 150 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 50-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 50-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 50-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 100-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 100-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 100-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 150-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 150-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 150-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0.000
Average			0.000	0	0.000
%RSD			0.000	0.000	0.000
Maximum			0.000	0	0.000
Minimum			0.000	0	0.000
Standard Deviation			0.000	0	0.000

ID#2 Compound Name: PHE

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Blanc solvant.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc Ecouvillon.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc plaque.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 100-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 100-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 100-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 150 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 150 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 150 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 50 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 50 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 50 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 100 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 100 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 100 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 150 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 150 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 150 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Plaque 50-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Plaque 50-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Plaque 50-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Plaque 100-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Plaque 100-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Plaque 100-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Plaque 150-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Plaque 150-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Plaque 150-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Average			0.000	0	0	0.000
%RSD			0.000	0.000	0.000	0.000
Maximum			0.000	0	0	0.000
Minimum			0.000	0	0	0.000
Standard Deviation			0.000	0	0	0.000

ID#3 Compound Name: EI

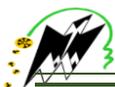
Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.
Blanc solvant.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc Ecouvillon.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Blanc plaque.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 50 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 100-1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 100-2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 100-3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 150 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 150 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Standard 150 - 3.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 50 - 1.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000
Ecouvillon 50 - 2.lcd	Ketoprofene	Echantillons	0.000	0	0	0.000

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Sample ID	Ret. Time	Area	Height	Conc.	
ions	0.000	0	0	0.000	
ions	0.000	0	0	0.000	
ions	0.000	0	0	0.000	
Ecouvillon 100 - 3.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Ecouvillon 150 - 1.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Ecouvillon 150 - 2.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Ecouvillon 150 - 3.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 50-1.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 50-2.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 50-3.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 100-1.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 100-2.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 100-3.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 150-1.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 150-2.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Plaque 150-3.lcd	Ketopropene	Echantillons	0.000	0	0.000
Average	0.000	0	0	0.000	
%RSD	0.000	0.000	0.000	0.000	
Maximum	0.000	0	0	0.000	
Minimum	0.000	0	0	0.000	
Standard Deviation	0.000	0	0	0.000	



RÉSUMÉ



Lors de la production d'un médicament, l'industrie pharmaceutique doit garantir sa qualité, sa sécurité et son efficacité. Il est donc important d'éliminer les contaminants qui sont apportés par l'environnement, ou par le procédé de la fabrication lui-même.

Le nettoyage occupe une place capitale au sein des processus d'assurance qualité. C'est le processus qui fiabilise l'absence de contamination et de ce fait garantit la qualité du médicament. La validation du procédé de nettoyage permet de démontrer son efficacité et sa reproductibilité. Cette validation constitue une étape clé de la maîtrise de la contamination.

Ce travail présente des techniques d'application de la validation des procédés de nettoyage de la centrale de pesée, elle traite cette validation depuis la stratégie, les pré-requis, la détermination des critères d'acceptation, le choix du traceur, les méthodes de prélèvement jusqu'au choix de la méthode d'analyse. Une application à un cas réel complète les données théoriques et montre la méthodologie entreprise par une industrie pharmaceutique.

MOTS CLES : Industrie pharmaceutique, contamination, nettoyage, centrale de pesée, validation.

ABSTRACT

During the production of medicinal product, the pharmaceutical industry must guarantee its quality, safety and efficacy. It is therefore important to eliminate the contaminants that are brought by the environment or the manufacturing process itself.

Cleaning is a key part of quality assurance processes, it's the one that makes reliability the absence of contamination and thus guarantees the quality of the drug. The validation of the cleaning process makes it possible to demonstrate its effectiveness and reproducibility. This validation is a key step in controlling contamination.

This work presents techniques for applying the validation of the cleaning processes of the weighing plant; it deals with this validation from the strategy, the prerequisites, the determination of the acceptance criteria, the choice of the tracer, and the sampling methods until the choice of the analysis method. An application to a real case completes the theoretical data and shows the methodology undertaken by a pharmaceutical industry.

KEY WORDS: Pharmaceutical industry, contamination, cleaning, weighing center, validation.