

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



UNIVERSITE CONSTANTINE III

Faculté de Médecine



Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

*Pharmacologie*

Intitulé du mémoire :

**Validation de procédé de nettoyage  
des équipements de production en industrie  
pharmaceutique**

Préparé par :

**Khalid Amira**

**Khellaf Hiba**

**Laifa Zineb**

Encadré par :

**Dr. Benhamouda Imene**

Session juin 2016

# Table des matières

Introduction.....	1
<b>Partie théorique :</b>	
<b>Partie I : Définitions générales et contextes réglementaires</b>	
I. Industrie pharmaceutique.....	4
I.1. Notion de qualité.....	4
I.2. Système d'assurance de la qualité.....	4
I.3. Maîtrise de la qualité.....	4
I.4. Place de la validation d'un procédé de nettoyage dans un système qualité pharmaceutique.....	5
II. La validation et réglementation.....	5
II.1. Notion et historique de la validation.....	5
II.1.1. Notion de la validation.....	5
II.1.2. Historique.....	6
II. 2. Guides et textes réglementaires.....	6
II.2.1. Guide français des BPF.....	7
II.2.2. Le Guide BPF britannique.....	7
II.2.3. Le Guide européen.....	7
II.2.4. Guide américain.....	7
II.2.5. Harmonisation.....	7
<b>Partie II : Le nettoyage</b>	
I. La contamination.....	10
I.1. Les contaminants.....	10
I.1.1. Définition d'une contamination.....	10
I.1.2. Les grands types de contaminants.....	10
I.2. Sources, vecteurs et récepteurs de la contamination.....	11
II. Le nettoyage.....	11
II.1. Définitions.....	11
II.2Mécanisme du nettoyage.....	12
1/ Le mouillage.....	12

2/Le déplacement de la souillure.....	12
3/L'antiredéposition.....	12
II.3. Méthodes de nettoyage.....	12
II.4. Paramètres influençant le nettoyage.....	13
II.5. Les agents de nettoyage.....	14
II.5.1. Composition des détergents.....	14
II.5.2. Choix de l'agent de nettoyage.....	15
II.5.3. Traçabilité du nettoyage.....	15

### **Partie III : validation d'un procédé de nettoyage**

I. Définition de la validation du nettoyage.....	17
II. Objectif et principe de la validation du nettoyage.....	17
II.1. Objectif.....	17
II.2. Principe.....	17
III. Différents types de validation.....	18
IV. Les approches de validation du nettoyage.....	18
V. Acteurs de la validation de nettoyage.....	19
VI. Préalables à la validation de nettoyage.....	19
VI.1. Qualification.....	20
VI.2. Procédures de nettoyage.....	21
VI.3. Validation des méthodes analytiques de contrôle de nettoyage.....	21
VI.4. Les critères d'acceptation.....	22
VII. Mise en place et déroulement de la validation du nettoyage.....	23
VIII. Prélèvement.....	24
VIII.1. Point critique.....	24
VIII.2. Nombre de points de prélèvement.....	24
VIII.3. Choix du matériel de prélèvement.....	24
VIII.4. Les méthodes de prélèvement.....	25
VIII.4.1. Méthodes directes.....	25
VIII.4.2. Méthodes indirectes.....	26
VIII.4.3. Placébo.....	26
IX. Les temps critiques.....	27
IX.1. Temps sale.....	27
IX.2. Temps propre.....	27
X. Documents de validation.....	27

X.1. Protocole de validation.....	27
X.2. Rapport de validation.....	28
X.3. Programme de revalidation.....	28
<b>Partie pratique</b>	
I. Objectif .....	31
II. Matériel et méthode.....	31
II.1. Présentation de l'entreprise .....	31
II.2. Description de la méthodologie de validation de nettoyage adoptée par le laboratoire PHARMA X.....	32
II.2.1. Description du protocole de validation de nettoyage par recherche de contaminant chimique: cas des cuves de fabrication et de stockage des formes orales liquides .....	33
1.Objectif .....	33
2.Description de l'équipement.....	33
3.Le personnel concerné.....	35
4.La procédure de nettoyage à valider.....	35
5.Le principe de la méthode de validation de nettoyage.....	35
6.La sélection des contaminants.....	36
7.La détermination du pire cas.....	36
8.Le prélèvement.....	39
9.Le choix de la méthode d'analyse.....	44
10.La détermination des critères d'acceptation.....	44
11. Résultats et interprétations (rapport de validation).....	45
II.2.2. Description du protocole de validation de nettoyage par recherche de contaminant microbiologique: cas des cuves de fabrication et de stockage des formes orales liquides.....	46
1. Objet.....	46
2. Domaine d'application et personnels concernés.....	46

3.Principe.....	46
4.Le prélèvement.....	46
5.Résultats et interprétation.....	47
II.2.3. Description du protocole de validation de nettoyage par recherche de contaminant chimique: cas de la répartisseuse des flacons des formes liquides.....	49
1. Description de l'équipement.....	49
2. Points de prélèvement.....	49
3. Détermination du pire cas.....	51
4.Les critères d'acceptation.....	52
5. Résultats et interprétations.....	53
II.2.4. Description du protocole de validation de nettoyage par recherche de contaminant microbiologique: cas de la répartisseuse automatique des flacons ANCIMO.....	55
1.Objet.....	55
2.Domaine d'application et personnels concernés.....	55
3.Principe.....	55
<b>Discussion.....</b>	<b>58</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>72</b>

## Résumé :

L'industrie pharmaceutique est un secteur d'activité soumis à de nombreuses contraintes réglementaires. Elle doit garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité de ses médicaments en prouvant que leur fabrication s'effectue dans des locaux et des équipements maîtrisés et propres. Un des outils de l'assurance qualité mis en œuvre pour répondre à ces exigences est la validation des procédés de nettoyage des équipements permettant la prévention de tout risque de contamination croisée.

Ce travail d'exercice aborde les aspects organisationnels, techniques et légaux de la validation des procédés de nettoyage. Il traite cette validation dans son ensemble, depuis la stratégie et l'organisation à mettre en place, les prérequis, la définition des critères d'acceptation, les méthodes de prélèvement, jusqu'au choix des méthodes d'analyses. Une application à un cas réel complète les données théoriques et montre la méthodologie entreprise par une industrie pharmaceutique avec les difficultés auxquelles elle est confrontée.

## ملخص:

صناعة الأدوية هي قطاع يخضع لكثير من القيود التنظيمية. وينبغي أن تضمن جودة وكفاءة وسلامة الأدوية وذلك عن طريق إثبات أن تصنيعها يتم في مبان وبواسطة معدات مناسبة ونظيفة. واحدة من أدوات ضمان الجودة لتلبية هذه المتطلبات هو التحقق من صحة طرق تنظيف المعدات لمنع أي خطر للتلوث.

يتناول هذا العمل المصادقة التنظيمية والتقنية والقانونية لعمليات التنظيف. و يقوم بمعالجة عملية المصادقة ككل، من إستراتيجية وتنظيم بوضع الشروط المسبقة، وتحديد معايير القبول، وأساليب أخذ العينات، إلى غاية اختيار طرق التحليل. التطبيق على حالة حقيقية يكمل المعطيات النظرية ويبين المنهجية التي تتبعها صناعة الأدوية مع التحديات التي تواجهها.

## Summary:

The pharmaceutical industry is a sector subject to many regulatory constraints. It should ensure the quality, the efficiency and the safety of its drugs by proving that their manufacturing is carried out in controlled and clean locals and equipments. One of the requirements of quality assurance is the validation of the equipment cleaning methods to prevent any risk of cross contamination.

This exercise addresses the organizational, technical and legal aspects of cleaning processes validation. It processes this validation as a whole, from the strategy and organization to put in place, the prerequisites, the acceptance criteria definition, the sampling methods, to the choice of methods of analysis. An application to a real case completes the theoretical data and shows the methodology undertaken by a pharmaceutical industry with the challenges that it faces.