



UNIVERSITE D'ANGERS

Institut Universitaire Professionnalisé
Institut Supérieur de la Santé et des Bioproduits d'Angers
16, bd Daviers 49045 ANGERS Cedex

VALIDATION DES PROCEDURES DE NETTOYAGE DU MATERIEL UTILISE POUR LA FABRICATION ET LE CONDITIONNEMENT DES PRODUITS SOLAIRES DESTINES À L'EXPORT (Canada, Etats-Unis, Australie)

Rapport de stage
Par Florence Bourraux

Stage IUP-2
Du 30 Janvier au 28 Avril 2006
Année 2005-2006

Je tiens à remercier mon maître de stage, Monsieur Pierre Rigal-Boivert, Pharmacien responsable du département Qualité, pour son accueil au sein de XXX et pour les enrichissements qu'il m'a apportés, de part sa pédagogie et ses connaissances.

J'adresse également mes sincères remerciements à Mesdames Sandrine Tessier et Christelle Dubois, responsables Qualité, pour leur disponibilité.

Je remercie Laurent Bouillot et Chantal Gaborit, techniciens de laboratoire, pour leurs conseils avisés et leur bonne humeur.

Enfin, je tiens à exprimer ma reconnaissance à l'ensemble du personnel pour sa grande sympathie et pour avoir pris le temps de répondre à mes questions.

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| Introduction | 1 |
| 2. La Qualité..... | 1 |
| 2.1 Le concept de la qualité | 1 |
| 2.2 Définition | 1 |
| 2.3 La recherche de la qualité | 1 |
| 3. Présentation de la mission de stage | 2 |
| 3.1 Le produit solaire, un médicament | 2 |
| 3.2 Le contexte juridique | 2 |
| 3.3 Une prise de conscience de l'entreprise | 3 |
| 3.4 La validation un tremplin pour la qualité | 4 |
| 4 La démarche de validation | 4 |
| 4.1 Qu'est ce qu'une validation ? | 4 |
| 4.2 Mise en place en plusieurs étapes | 4 |
| 4.3 Estimation du coût de la validation | 5 |
| 5 Mission de stage | 6 |
| 5.1 Travail déjà accompli | 6 |
| 5.2 Ma Mission | 6 |
| 5.3 Trois mois pour un projet : planifier pour mieux gérer | 6 |
| 6 La démarche de la validation..... | 7 |
| 6.1 L'organisation de la démarche..... | 7 |
| 6.2 Les procédures et audits du nettoyage et de la désinfection des six machines..... | 8 |
| 6.2.1 Etude des procédures de nettoyage et désinfection..... | 8 |
| 6.2.2 Le procédé de nettoyage et désinfection..... | 8 |
| 6.2.3 Audits des nettoyages et désinfection des machines : états des lieux | 9 |
| 6.2.4 Les problèmes rencontrés | 9 |
| 6.2.5 Mise à jour des procédures..... | 10 |
| 7 Le protocole de validation..... | 11 |
| 7.1 Principe..... | 11 |
| 7.2 Quelques généralités..... | 11 |
| 7.2.1 Plan de prélèvement..... | 12 |
| 7.2.2 Les méthodes de prélèvements..... | 12 |
| 7.2 La validation chimique | 13 |
| 7.2.1 Validation du nettoyage | 14 |
| 7.2.2 Validation de la désinfection..... | 22 |
| 7.2 La validation microbiologique | 27 |

| | | |
|-------|--|----|
| 7.2.1 | Vérification des produits utilisés | 27 |
| 7.2.2 | Vérification de l'efficacité de la désinfection | 27 |
| 7.2.3 | Vérification de la durée effective de la désinfection | 29 |
| 8 | Rapport de validation | 29 |
| 9 | Bilan et analyse du stage..... | 29 |
| 9.1 | Bilan pour XXX..... | 29 |
| 9.2 | Les difficultés rencontrées | 30 |
| 9.2.1 | La documentation | 30 |
| 9.2.2 | La mise à jour des procédures | 30 |
| 9.2.3 | La finalisation du protocole | 30 |
| 9.2.4 | La coordination avec le planning de la fabrication et du conditionnement | 31 |
| 9.3 | Les points positifs | 31 |
| 9.4 | Les enrichissements personnels | 32 |
| 9.4.1 | Les techniques de laboratoire | 32 |
| 9.4.2 | Réalisation d'une mission | 32 |
| 9.4.3 | Un acquis important au niveau humain | 33 |
| 9.5 | Un bilan professionnel..... | 33 |
| | Conclusion | |
| | Glossaire | |
| | Bibliographie | |
| | Sommaire des annexes | |

Introduction

Méconnue du grand public, XXX a su s'imposer comme un grand intervenant dans la filière de sous-traitance des produits cosmétiques et pharmaceutiques. Dotée d'un système de distribution efficace, cette société touche quotidiennement des millions de consommateurs par l'intermédiaire de ses nombreux clients tels Clarins, Sisley, Gemey Maybelline, Caudalie, Séphora...

Face à la multiplicité des matières premières*, des produits et à l'évolution de la réglementation et des technologies, le système *Qualité* doit constamment être remis en cause, afin de rester en adéquation avec l'activité, mais aussi de satisfaire les attentes des clients, et ainsi progresser en fiabilité.

C'est donc sur le site de XXX, structure développée et dynamique que j'ai pu découvrir le secteur des cosmétiques et produits pharmaceutiques en tant que stagiaire au sein du service Assurance Qualité. Durant trois mois, ma mission a consisté à valider le nettoyage et la désinfection du matériel servant à la fabrication* et au conditionnement des produits solaires destinés à l'exportation aux Etats-Unis, Canada et Australie. Cette mission de validation s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité.

Afin de mieux comprendre les conditions dans lesquelles s'est déroulé mon stage je présenterai d'abord l'entreprise. J'exposerai ensuite les divers aspects de mon travail et de ma démarche de validation, en intégrant l'aspect relationnel entretenu et constaté lors des tâches que j'ai effectuées dans les services de fabrication et conditionnement. Enfin, je terminerai par un bilan et une analyse critique concernant ce stage.

* Tous les mots suivis de cet astérisque sont expliqués dans le glossaire

Première partie supprimée car elle traitait de l'entreprise.

1. La Qualité

2.1 *Le concept de la qualité*

Le concept de qualité appliqué au monde industriel est né après la seconde guerre mondiale, au Japon. Désormais c'est un concept largement étendu qui touche une grande majorité d'entreprises et de secteurs. XXX n'y échappe pas puisqu'elle fabrique des produits cosmétiques de soins ainsi que des produits dermatologiques et pharmaceutiques. S'impose donc à elle la nécessité de créer des produits de marque de bonne qualité qui, à la fois, conviennent aux consommateurs et ne risquent pas de leur porter physiquement atteinte.

2.2 *Définition*

Avant toute chose la qualité est la réponse aux besoins. Pour cela l'entreprise doit définir précisément les attentes du client par rapport au produit et satisfaire d'autre part à ses exigences quant aux conditions de fabrications et de contrôles. Il me paraît ainsi évident qu'une bonne définition des besoins est la base de la qualité. En effet un produit qui ne répond pas aux besoins ne peut être vendu. La première démarche qualité est donc d'établir un cahier des charges spécifiant les attentes du client à l'égard des différents produits.

La qualité c'est aussi l'adéquation maximale entre les besoins du client et le produit proposé, en matière de coûts, de performance et de délais. Pour obtenir la qualité, il faut donc toujours avoir à l'esprit la capacité de l'entreprise à fournir le produit. De plus, il faut mesurer la satisfaction des clients, analyser et améliorer les prestations et le fonctionnement de l'entreprise.

2.3 *La recherche de la qualité*

Pour le client un produit est de qualité s'il n'est pas nuisible à la santé, s'il procure l'effet recherché et enfin si son conditionnement primaire et secondaire est attractif. Aujourd'hui le consommateur s'intéresse au produit mais également à son design. En effet, un produit avec une belle présentation indique que celui-ci a été fabriqué avec soin ce qui renforce la confiance et fidélise le client. Les consommateurs recherchent des produits à « Zéro défaut » ; les industries cosmétiques et pharmaceutiques sont conscientes de l'importance de cet impératif. La qualité doit être perçue comme une réponse globale non seulement pour les clients mais également pour la société et son personnel. De même, s'impose la nécessité de fournir les preuves de la qualité des produits et de démontrer que le système mis en place est efficace.

2. Présentation de la mission de stage

3.1 *Le produit solaire, un médicament*

XXX travaille pour des clients tels Clarins et Sisley qui exportent leurs produits solaires aux Etats-Unis, au Canada et en Australie. Ces produits doivent donc répondre aux exigences légales des pays importateurs. En effet, les Etats-Unis ont une définition du médicament différente de la nôtre :

Le Federal Food Drug and Cosmetics Act (FDA^{*}) définit le médicament comme « tout produit utilisé pour le diagnostic, le soin, le traitement ou la prévention d'une maladie dont l'action affecte la structure ou le fonctionnement du corps humain ».

En conséquence de quoi, les produits solaires sont considérés comme des médicaments. Il en est de même en Australie et au Canada. Concernant la T.G.A.* (Australie) et la Health Canada, elles ont signé un protocole d'entente avec la France et c'est donc par l'intermédiaire de l' A.F.S.S.A.P.S. * que les inspections sont effectuées. De ce fait, XXX doit se référer aux règles de bonnes pratiques de fabrications pharmaceutiques (G.M.P.) de l'A.F.S.S.A.P.S. Cette reconnaissance mutuelle n'est pas valable avec les Etats-Unis. XXX est soumise à déclaration vis-à-vis de la F.D.A. c'est à dire que même si aujourd'hui l'entreprise n'a pas été inspectée par les autorités américaines, elle peut l'être à tout moment.

3.2 *Le contexte juridique*

Parmi les produits fabriqués par XXX, seul le Solubacter possède le statut de spécialité pharmaceutique, c'est-à-dire qu'il est le seul soumis aux B.P.F. ; cependant, profitant de cette obligation, l'entreprise a décidé dans un but de rigueur et de qualité maximale, d'y soumettre toutes ses fabrications de produits solaires. Le guide des G.M.P préconise depuis 1968 de maintenir les équipements propres. En 1978 la notion de prévention du risque de contamination et d'altération des produits est apparue.

« Avant toute opération de production, les équipements doivent être inspectés afin de s'assurer de la propreté de l'appareillage. Ils doivent être nettoyés et rincés de manière appropriée pour éviter toute contamination du produit. À chaque étape de la production, les conditions nécessaires à l'obtention de la conformité doivent être satisfaites, y compris les conditions d'hygiène. » (1)¹

¹ Les chiffres entre parenthèses renvoient à la bibliographie

« Des mesures techniques ou une organisation appropriée doivent pouvoir limiter la contamination croisée, comme par exemple : [...]

e) l'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination dont l'efficacité est reconnue (un nettoyage insuffisant du matériel est source habituelle de contamination croisée^{*}). » (2)

3.3 Une prise de conscience de l'entreprise

Dans une optique d'amélioration de la qualité et afin de répondre aux exigences réglementaires, l'entreprise souhaite valider l'ensemble de ses procédures de nettoyage et désinfection. Il s'agit d'un projet important. La première partie de cette validation concerne les procédures dites « pharma » qui concernent les produits solaires et le Solubacter. Ce choix résulte du fait que les produits pharmaceutiques sont soumis à des procédures de nettoyages et désinfections plus strictes que celles applicables aux produits cosmétiques. D'autre part, suite à l'inspection de l'A.F.S.S.A.P.S. du mois d'octobre 2005, il a été constaté un écart face aux BPF concernant les nettoyages pharmaceutiques.

La contamination chimique est mise en cause au motif que les nettoyages ne doivent en aucun cas se terminer par un rinçage avec des alcools techniques. Or, ceux réalisés en fabrication et conditionnement utilisent de l'alcool dénaturé au Phtalate d'éthyle susceptible d'engendrer des résidus. L'entreprise souhaite donc modifier ses procédures et les valider afin qu'elles soient en adéquation avec la réglementation et approuvées par A.F.S.S.A.P.S. lors d'une nouvelle inspection.

3.4 *La validation un tremplin pour la qualité*

Le nettoyage des équipements est une phase de la production à part entière car il occupe une position clé dans la lutte contre les risques de contaminations croisées, microbiologiques et chimiques. Le produit, tout au long de son élaboration, est en contact avec de nombreux intermédiaires : cuves de fabrication, tuyaux, trémie, bec de remplissage... Une non-maîtrise des contaminations croisées peut engendrer une modification des paramètres organoleptiques du produit (odeur, couleur, texture...), une diminution de sa durée de conservation et/ou un risque d'allergie du consommateur. D'où l'intérêt de réaliser une validation* des procédures de nettoyage des machines de fabrication et conditionnement des produits solaires.

4 La démarche de validation

4.1 *Qu'est ce qu'une validation ?*

« Valider un procédé de nettoyage, c'est démontrer, de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans les conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite fixée, ceci de manière reproductible. » (3)

Avant de valider les procédures de nettoyage et désinfection il faut tout d'abord valider les méthodes analytiques qui seront utilisées durant le projet. La validation passe donc par la mesure de l'efficacité des opérations de nettoyage et de désinfection et par l'assurance du respect de critères fixés en terme de contamination microbiologique et physico-chimique.

4.2 *Mise en place en plusieurs étapes*

Les différentes étapes découlent de la définition précédente. En effet, il faut tout d'abord vérifier la présence de procédures de nettoyage, leurs bonnes applications et la cohérence entre les instructions et le travail effectué sur le terrain. Les procédures constituent la base de toutes sécurités et donc un « verrou » de maintien de la qualité. Elles permettent d'éviter toutes les déviations susceptibles d'intervenir lors de la réalisation de tâches répétitives.

Suite à ces premières vérifications, un protocole est établi. Le plan idéal n'existe pas. L'élément essentiel d'une validation des procédés de nettoyage réside dans une démarche logique et réaliste. Certes, il faut par exemple que les techniques de prélèvements soient d'une part réalisables sur le terrain et d'autre part qu'elles

n'engendrent pas un coût financier trop important. Il appartient à chacun d'élaborer son protocole en fonction de son domaine d'activité et de justifier ses choix.

Ensuite, il incombe de faire une estimation du coût de la validation. La rédaction de documents d'enregistrement est indispensable à une bonne organisation et une traçabilité des tâches effectuées.

Mettre en œuvre le protocole de validation nécessite une bonne préparation antérieure car une fois sur le terrain il faut être opérationnel et une omission ne peut être rattrapée. Au final, les résultats sont consignés et interprétés dans le rapport de validation qui marque la fin du projet.

Afin de répondre aux B.P.F., « 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 ». (2)

Cette obligation à laquelle l'entreprise doit se soumettre à intervalles réguliers vise un double objectif. Elle permet d'une part de vérifier que la procédure en usage n'a pas été modifiée et d'autre part de l'analyser en fonction des nouvelles connaissances (techniques) ou des nouvelles réglementations. Toute modification significative impose une nouvelle validation nécessitant elle-même l'édition d'un nouveau document signé par les dirigeants et le responsable Assurance Qualité.

4.3 *Estimation du coût de la validation*

Dans une entreprise l'aspect économique n'est pas négligeable et il est important de prendre conscience du budget qu'engendre tout projet à mettre en œuvre ; d'où l'intérêt de cette estimation de coût (Annexe 2). La diversité des produits fabriqués, des procédés mis en œuvre, des matériels utilisés, des procédures appliquées, entraîne des validations complexes, longues et coûteuses. La solution retenue est de valider l'ensemble des produits solaires selon une méthodologie de groupage (4).

Cette estimation permet de répertorier et de quantifier le matériel nécessaire pour réaliser la validation dans sa globalité. Toutefois elle ne prend pas en compte le matériel déjà en service (verrière, balance, chariot,...). Elle concerne surtout le matériel à usage unique (gélose, pilulier, solvant,...). Le coût engendré par ma mission est très abordable pour l'entreprise.

5 Mission de stage

5.1 *Travail déjà accompli*

L'entreprise a commencé son projet de validation de méthodes de nettoyage en septembre 2001 avec une stagiaire qui a validé la partie bactériologique de la fabrication de Solubacter dans la cuve 5000. La procédure de nettoyage et désinfection de la Breitner (conditionnement Solubacter) a également été réalisée. Concernant les produits solaires aucune validation n'avait été effectuée auparavant.

5.2 *Ma Mission*

Au début de mon stage ma mission concernait uniquement les procédures de nettoyage et désinfection des machines de fabrication et de conditionnement des produits solaires. Cette validation portait sur quatre machines : la MMU 1001 pour la fabrication et pour le conditionnement : la 3emme, la Kalix 701 et l'Airless. Cependant, mon planning me le permettant, j'ai effectué en supplément la validation de la procédure de nettoyage et désinfection de la cuve 5000 en fabrication, car des modifications avaient été apportées à la procédure depuis le passage de la première stagiaire.

Mon protocole de validation pour le nettoyage et la désinfection des machines concernant les produits solaires était transposable à celui concernant le Solubacter car celui-ci est un médicament et de ce fait soumis aux B.P.F. En continuité avec la fabrication du Solubacter se trouve la machine Breitner qui le conditionne et dont j'ai également validé la procédure de nettoyage et désinfection.

J'ai réalisé toutes ces validations en parallèle les unes aux autres en fonction des plannings de nettoyage imposés par la production.

5.3 *Trois mois pour un projet : planifier pour mieux gérer*

Dès le début de mon stage monsieur Rigal-Boivert m'avait prévenue que je ne pourrais pas finir ma validation en trois mois. Malgré ce côté frustrant je me suis appliquée à réaliser le maximum de ce projet afin que la personne qui prendra ma succession possède toutes les cartes en main (ensemble des documents d'enregistrement, démarche établie...) pour finaliser cette opération.

La planification de ma mission concernait principalement l'aspect administratif c'est à dire la prise de connaissance des procédures, leur mise à jour et la rédaction de mes documents d'enregistrement.

La planification de mes tâches effectuées sur le terrain et strictement liées au nettoyage et à la désinfection des machines fut ardue car j'étais entièrement tributaire de deux plannings : celui de fabrication et celui du conditionnement dépendant eux-mêmes des commandes clients. De sorte que je ne pouvais prévoir mes audits et suivis de nettoyage et désinfection seulement deux à trois jours à l'avance avec toujours une contrainte horaire imprévisible. Certes je connaissais le jour, mais en fabrication les opérateurs effectuent les nettoyages dans leurs « temps morts » entre deux fabrications réalisées sur d'autres machines. Je devais donc constamment me tenir informée de l'évolution de leur travail en allant les voir régulièrement et au besoin déposer des messages pour que l'on n'oublie pas de me prévenir. En conditionnement il en était de même mais le système des messages scotchés au mur fonctionnait très bien.

Le traitement de mes échantillons s'opérait durant les trois jours suivant les prélèvements. Le temps me restant entre ces opérations était consacré à mes essais au laboratoire afin de déterminer mes rendements d'extraction et valider mes méthodes analytiques. J'ai donc opté pour un cahier de bord relatant l'ensemble de mes tâches effectuées durant ces trois mois.

Il m'a semblé important d'avoir une vision globale du travail réalisé durant mon stage. C'est pourquoi je me suis servie de PSN8 pour mes tâches administratives, celles sur le terrain étant imprévisibles. Cependant, pour présenter une synthèse complète de la planification de ma mission j'ai répertorié mon activité grâce à :

- Un organigramme des tâches ; (Annexe 3)
- Un réseau Pert qui permet de visualiser rapidement les liens entre les différentes tâches ; (Annexe 4)
- Un diagramme de Gantt qui présente l'enchaînement des tâches dans le temps, leur durée et les dates auxquelles elles ont été réalisées ; (Annexe 5)

6 La démarche de la validation

6.1 *L'organisation de la démarche*

Chaque entreprise construit sa propre démarche en fonction de ses besoins, de ses équipements, de ses moyens... La mise en œuvre de ce projet de validation des procédures de nettoyage et désinfection fut un travail de réflexion avec mon maître de stage et la responsable qualité des produits finis. J'en discutais ensuite avec le responsable de la fabrication et la responsable du conditionnement. Il était également important de prendre en compte l'avis des laveurs concernant par exemple le réalisme d'exécution des tâches.

6.2 Les procédures et audits du nettoyage et de la désinfection des six machines

6.2.1 Etude des procédures de nettoyage et désinfection

Avant de se rendre sur le terrain il est indispensable de bien maîtriser les procédures de nettoyage et désinfection. N'ayant jamais eu de procédures de ce genre entre les mains j'ai tout d'abord étudié « la procédure de la procédure type » qui explique comment est rédigé un tel document, son utilité et ses objectifs. Comprendre ces procédures m'a permis de connaître les techniques mises en place au sein de l'entreprise pour obtenir un nettoyage et une désinfection optimale des machines. Ensuite, je me suis fabriqué une grille pour chaque procédure afin d'annoter toutes mes remarques lors de ma phase d'audits (Annexe 6).

6.2.2 Le procédé de nettoyage et désinfection

a\ Quelques définitions

- Le nettoyage

Il correspond aux « mesures prises pour élimination d'un produit dont la présence à l'état de traces dans un autre produit présente un risque mineur » (5). Le nettoyage consiste essentiellement à éliminer le produit indésirable dans celui qui vient d'être fabriqué ou conditionné.

Un nettoyage est efficace si les quatre éléments du cercle de Sinner sont respectés (6) : température, durée, action mécanique et concentration.

- La désinfection

Pour l'AFNOR, une désinfection est une « opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés en fonction des objectifs fixés. » (6)

b\ Les procédés à valider

Le nettoyage et la désinfection sont deux opérations indissociables. On ne peut assurer la qualité microbiologique du produit qu'en effectuant une bonne désinfection. Or on ne peut désinfecter que ce qui est déjà propre. Les procédures font donc succéder la désinfection à une opération de nettoyage.

Pour les machines de fabrication (Cuve 5000 et MMU 1001) il s'agit d'un nettoyage sur place car il est impossible de transporter les cuves à la laverie et il n'y a pas de pièces à démonter. Le nettoyage de la cuve 5000 ne nécessite pas l'utilisation d'un détergent, le Solubacter étant lui-même un tensioactif cationique. La MMU 1001 fabrique

des produits solaires (crème, lotion). Le nettoyage s'effectue au moyen d'un détergent très corrosif : le Divoflow NTC®. La désinfection est réalisée avec du Tégol 2000 à 1% et de l'alcool à 65° (Figure n° 4).

Pour les machines du conditionnement : Kalix 701, 3emme, Airless et Breitner le détergent utilisé est le Teepol, tensioactif anionique. Tout comme en fabrication, la désinfection est réalisée avec du Tégol 2000 à 1% et de l'alcool à 65°. Les pièces en contact avec le produit sont entièrement démontées par les régleurs et envoyées en laverie pour un nettoyage minutieux à la main (Figure n° 5).

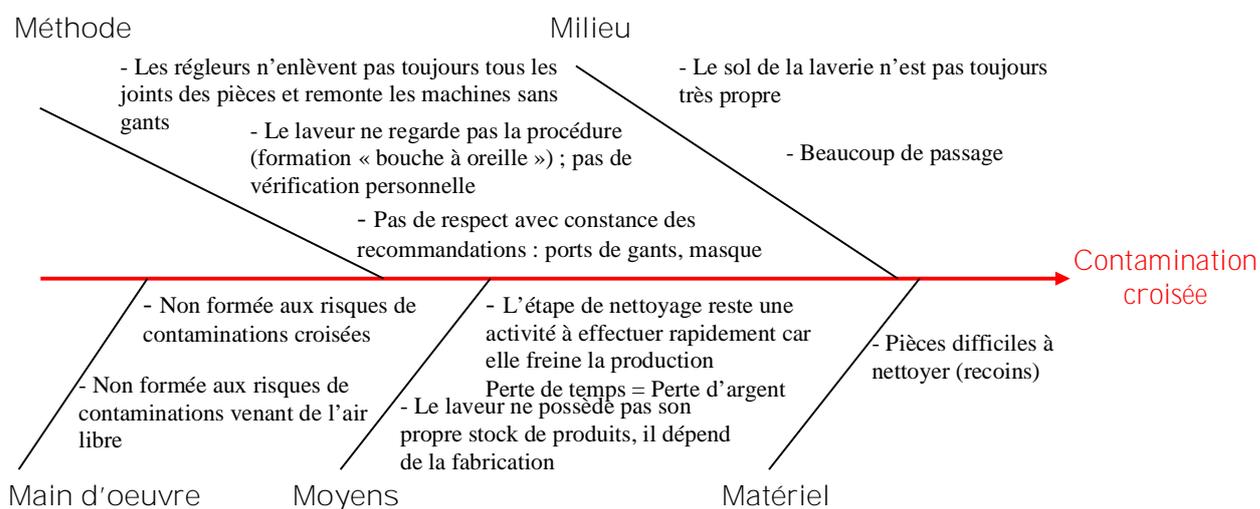
6.2.3 Audits des nettoyages et désinfection des machines : état des lieux

Ils concernent l'atelier de fabrication et de conditionnement. Ils m'ont permis d'avoir une vue plus précise de l'application des règles d'hygiène et du respect ou non des procédures de nettoyage et désinfection. Cette étape fut primordiale d'un point de vue relationnel car c'était mon premier contact avec les laveurs. Il était important de montrer que je ne faisais pas une inspection mais un état des lieux et que cela ne pouvait donc pas déboucher sur une sanction en cas d'irrégularités vis-à-vis des procédures.

Ces audits m'ont également permis d'observer si les procédures sont toujours adaptées aux moyens mis en œuvre. L'une des responsables « qualité » m'a conseillé de prendre en notes toutes les actions menées par le laveur afin de ne pas être dépourvue si l'opérateur ne suivait pas l'ordre indiqué sur la procédure. Ce fut un conseil très utile. Les laveurs ne consultant pas les procédures, il en résulte que l'ordre des opérations est modifié selon l'opérateur. Les laveurs se forment entre eux par le biais du « bouche à oreille » ce qui peut entraîner des dérives. D'où l'intérêt de reprendre les procédures avec eux et bien en expliquer les étapes.

6.2.4 Les problèmes rencontrés

Suite aux audits, plusieurs points de dysfonctionnement ont été mis en évidence en particulier au sein de la laverie du conditionnement.



Toutes ces remarques permettent de faire des modifications judicieuses au sein des procédures.

6.2.5 Mise à jour des procédures

Avant de mettre à jour les procédures il m'a semblé intéressant d'effectuer sur une dizaine de nettoyages les mêmes prélèvements que ceux effectués après modifications. En effet, les procédures n'ayant jamais été validées pour les nettoyages et désinfections des machines fabriquant ou conditionnant les produits solaires, cela permettra de comparer les résultats concernant cette évolution face aux résidus chimiques et aux contaminations microbiologiques.

La mise à jour des procédures s'est réalisée progressivement. La décision de rincer l'alcool technique avec de l'eau déminéralisée fut la première modification retenue. Les autres changements sont apparus au fur et à mesure de mes constatations lors des nettoyages et désinfections. Il est vrai que l'observation des techniques propres à chaque laveur est primordiale car elle permet de mettre en évidence des points sur des problèmes inattendus.

Par exemple lors de la mise en application du nettoyage et de la désinfection de la Kalix 701. Le laveur dispose de trois fûts. Un premier pour l'alcool à 65°, un second pour la solution désinfectante et un troisième pour l'eau déminéralisée, ces trois produits provenant de la fabrication. Auparavant la procédure expliquait la méthode de nettoyage des pièces, de la trémie et de la pompe de répartition. Cependant, elle n'imposait pas d'ordre de nettoyage de ces pièces ; en sorte que le laveur choisissait le matériel qu'il nettoyait en premier.

Son choix fut de commencer par nettoyer et désinfecter les pièces. Mais une fois les pièces trempées dans l'eau déminéralisée pour rinçage, cette dernière était polluée par la solution désinfectante (eau déminéralisée comprenant de la mousse de Tégol). Or cette eau servait également pour la trémie et la pompe. Il s'ensuivait que celles-ci n'étaient pas bien rincées car le laveur aspergeait de l'eau contenant de la solution désinfectante. On pouvait constater visuellement que les eaux de rinçage n'étaient pas claires et limpides. D'où une perte de temps pour le laveur obligé d'aller chercher de l'eau propre en fabrication.

La procédure indique donc maintenant un ordre de nettoyage c'est-à-dire : trémie/pompe/pièces. L'eau déminéralisée est ainsi gardée propre jusqu'à la fin de la procédure, le pulvérisateur d'eau pour la trémie et la pompe étant rempli sans contaminer le fût.

Les observations et les discussions avec les opérateurs sont primordiales. Elles permettent d'inscrire dans les procédures des tâches réalistes. Les procédures doivent

mentionner ce qui est effectivement exécuté. Par exemple le port de gants était obligatoire pour le remontage des pièces ayant subi un nettoyage et une désinfection dite « pharma ». Mais cette directive n'était pas observée car le remontage de la machine s'avérait difficile avec les gants et des bouts de latex risquant de se retrouver coincés entre deux pièces.

La procédure prévoit donc, suite à sa mise à jour, que l'opérateur doit avoir les mains propres et désinfectées avant de remonter les pièces sur la machine. A cet effet, des lingettes désinfectantes sont à la disposition du personnel.

Ces mises à jour de procédures ne sont pas réalisées pour compliquer les démarches déjà utilisées ; elles tendent au contraire à les simplifier dans la mesure du possible.

7 Le protocole de validation

Réaliser un protocole de validation permet de décrire les actions à mener afin de valider les procédures de nettoyage et désinfection des équipements affectés à la fabrication et au conditionnement des produits solaires et du Solubacter. Il précise également les documents et les éléments à obtenir, les critères d'acceptation et les limites de validation. Dans un souci de clarté, j'ai décrit les actions menées en deux temps. Tout d'abord celles concernant la validation chimique puis celles se rapportant à la microbiologie.

7.1 Principe

La validation du nettoyage et de la désinfection porte sur la contamination chimique, représentée par les résidus de Parsol MCX et de Phtalate d'éthyle, et la contamination bactériologique. Le niveau de propreté chimique à atteindre est de l'ordre de l'ultrapropreté*. A ce niveau, des résultats satisfaisants permettent de garantir que les procédés de fabrication seront mis en œuvre avec du matériel conforme aux exigences de sécurité et de qualité requises pour les produits solaires et le Solubacter. A la suite du nettoyage et de la désinfection, une fraction représentative de la contamination résiduelle est donc recherchée sur un prélèvement. Après traitement de celui-ci, l'échantillon est dosé. La contamination résiduelle totale est calculée et comparée au critère d'acceptation préalablement déterminé.

7.2 Quelques généralités

La mise au point de la méthodologie de prélèvement est faite en parallèle avec la méthode analytique. Ainsi on détermine et concilie les facteurs influençant la pertinence du mode d'échantillonnage.

7.2.1 Plan de prélèvement

Le plan de prélèvement est élaboré en fonction du type d'analyse à réaliser (chimique ou microbiologique) et selon les méthodes.

Les points de prélèvements sont justifiés : nombre, nature, criticité, surface. Le nombre de points de prélèvements dépend de la configuration de la machine et de sa taille. Toutes les natures de matériaux sont à étudier. Il est possible de classer les points de prélèvements en 4 types.

Points « critiques », c'est-à-dire difficiles à nettoyer ou susceptibles de retenir de la contamination (joints, vanne) ; et les points « non critiques » faciles à nettoyer.

Points « en contact », c'est-à-dire en contact direct avec le produit fabriqué ; et ceux « non en contact ». Ces quatre types donnent la matrice suivante :

| | Point « en contact » | Point « non en contact » |
|------------------------|--|--------------------------|
| Point « critique » | Joint, Vanne, Bec de remplissage, Tuyau de remplissage | Non prélever |
| Point « non critique » | Paroi, Trémie | Non prélever |

La validation est réalisée uniquement grâce à des points de prélèvement en contact avec le produit. Limiter le nombre de prélèvements permet d'alléger la validation. Cependant, l'ensemble de la machine est couvert afin d'éviter toute « zone d'ombre ».

7.2.2 Les méthodes de prélèvements

a\ Les types de prélèvements

- Le prélèvement direct est réalisé sur une unité de surface définie par sa taille et sa nature. Ce type de prélèvement s'opère par contact et nécessite la définition et la justification des points de prélèvement avec l'élaboration d'un plan d'échantillonnage. (7) Cette technique induit de nombreux avantages (Figure n° 6). Elle est adaptée aux surfaces planes.
- Le prélèvement indirect par solution de rinçage s'effectue par immersion de la pièce dans un volume précis de solvant déterminé en fonction de la surface de la pièce en contact direct avec le produit conditionné. Cette technique concerne les prélèvements effectués sur les surfaces difficiles d'accès. Ce type de prélèvement induit de nombreux avantages (Figure n° 7).

b\ Le support de prélèvement

La sélection du support prend en compte les paramètres suivants :

- *la matière* : elle doit être absorbante mais également permettre une extraction sans manipulations trop compliquées.
- *la présence de liants/agents de blanchiment* : il ne faut pas que le support laisse un composé qui absorbe à la même longueur d'onde que le produit à doser.
- *la taille* : elle doit être adaptée à la surface prélevée sinon elle risque de fausser les résultats de récupération du produit prélevé.
- *l'épaisseur* : elle doit être suffisante pour contenir le solvant de dissolution.
- *la stérilité ou non* : les prélèvements bactériologiques nécessitent du matériel stérile, ce qui n'est pas le cas pour les prélèvements chimiques.
- *le support* (praticité, compatibilité avec le solvant et la résistance chimique)

c\ Le solvant de prélèvement et d'extraction

Le solvant choisi ne doit pas contenir initialement le contaminant. Il doit être un bon solvant pour le produit à prélever et ne pas se complexer avec ce dernier.

d\ Des modes de prélèvements adaptés aux pièces

Pour la validation chimique, les pièces difficiles d'accès sont prélevées indirectement par trempage. Il s'agit en particulier du bec de remplissage, de la vanne de sortie de pompe, des joints. Pour ne pas ralentir le travail du laveur ces pièces sont nettoyées et désinfectées en premier. Durant les 45 minutes de trempage d'autres pièces sont à leur tour nettoyées et désinfectées. Certaines (trémie, couvercle de trémie, cuve, couvercle de cuve et mélangeur) sont prélevées par essuyage à la gaze.

Pour la validation bactériologique, l'écouvillonnage est adopté comme mode de prélèvement pour les pièces difficiles d'accès : bec de remplissage, vanne de sortie de pompe et tuyaux. Les boîtes count-tact sont utilisées pour prélever des surfaces planes. Les prélèvements directs de détergent, désinfectant, eau déminéralisée sont déposés dans des flacons stériles en attendant d'être filtrés.

7.2 La validation chimique

Cette validation permet de vérifier la présence de traces de produits suite au nettoyage et à la désinfection. Les produits pouvant laisser des résidus sont les produits fabriqués ou conditionnés, les produits détergents ou les désinfectants. Il faut donc obtenir

des équipements ne présentant pas de contamination chimique résiduelle supérieure au seuil d'acceptation préalablement fixé.

7.2.1 Validation du nettoyage

a\ Vérification de l'absence de produit solaire

1. *Choix du traceur*

La diversité des produits fabriqués, des procédés mis en œuvre, des matériels utilisés, des procédures appliquées entraînent des validations complexes, longues et coûteuses. La solution retenue est de valider l'ensemble des produits solaires selon une méthodologie de groupage. Il convient donc de rechercher un traceur non hydrosoluble qui soit présent dans la majorité des produits solaires fabriqués à XXX. Le traceur choisi est un filtre solaire.

Mon premier travail a donc consisté à répertorier l'ensemble des filtres solaires utilisés pour les produits fabriqués à Saumur et à les inclure dans une base de données Excel. Suivant les marques, le même composé porte un nom différent. Par exemple le Parsol MCX s'appelle également Ethylhexyl méthoxycinnamate (Sisley, Guinot) ou Octylmethoxycinnamate (Clarins, EBEL, Darphin). (Figure n° 8)

C'est le Parsol MCX qui sert de traceur car il n'est pas hydrosoluble (difficulté à nettoyer) et c'est le composé le plus présent dans les produits solaires fabriqués.

2. *Choix de la méthode analytique*

Le dosage des produits solaires fait partie des nombreuses analyses demandées par les clients. Mon choix s'est donc dirigé vers la chromatographie liquide haute performance (HPLC) afin d'utiliser la méthode FS-Parsol MCX programmée dans l'ordinateur. Cette technique est très sensible.

3. *Recherche du seuil de détectabilité et de quantification*

Ceci s'effectue par des essais en laboratoires. Le Parsol MCX est très sensible à la lumière, il est par conséquent important de réaliser les solutions peu de temps avant leur traitement en HPLC. (Figure n° 9) Le seuil de quantification du Parsol MCX par HPLC est de 10^{-7} g.L⁻¹.

4. Le critère d'acceptation

La limite d'acceptation est choisie arbitrairement car il n'existe pas de critères limites concernant les filtres solaires. La limite fixée correspond donc au seuil de quantification de la chromatographie liquide haute performance.

La limite d'acceptation $\text{Parsol MCX en HPLC} = 0,0000001 \text{g.L}^{-1}$
Cette limite de quantification sert de critère d'acceptation pour 25cm^2 . La contamination résiduelle est donc acceptable si pour le Parsol MCX elle est $< 0,004 \mu\text{g/cm}^2$.

5. Choix du type de prélèvement

Le type de prélèvement est déterminé en fonction de la pièce à prélever. Tous les prélèvements sont directs exceptés ceux effectués sur les becs de remplissage des machines du conditionnement. Le prélèvement direct est réalisé sur une surface d'acier inoxydable de 25cm^2 . Il est mené en imprégnation avec un solvant de prélèvement. Afin d'être certaine de prélever la bonne surface j'ai utilisé un gabarit de 25cm^2 découpé dans une feuille de plastique assez rigide (« transparent »).

Les prélèvements indirects sont effectués sur les becs de remplissage en forme de cylindres droits auxquels ce type de gabarit n'est pas adapté. Le trempage dure 45 minutes avec trois agitations.

6. Mise au point de la méthodologie de prélèvement

Elle concerne l'ensemble des prélèvements de cette mission.

Les essais en laboratoire sont effectués sur des surfaces tests en acier inoxydable, matériau identique à celui des surfaces des équipements à prélever (plan d'échantillonnage). Ces surfaces sont utilisées pour calculer le rendement d'extraction des prélèvements directs et indirects.

(a) Le prélèvement par essuyage

Une fois la méthode analytique retenue et les limites de détection et de quantification déterminées, il convient d'étudier la spécificité de la méthode, c'est-à-dire l'absence d'interférences du support d'essuyage et du solvant d'extraction. Pour cela des essais en laboratoire sont nécessaires.

On réalise :

- une analyse du solvant d'extraction seul. Elle consiste à prendre une solution d'éthanol pur que l'on passe en HPLC afin de vérifier qu'elle n'absorbe pas à la

longueur d'onde à laquelle doit être effectuée l'analyse des échantillons. Cette solution sert de témoin négatif pour l'HPLC.

- une analyse du solvant d'extraction issu du support d'essuyage : on trempe la gaze dans 5ml d'éthanol, on la triture pour extraire la solution que l'on place dans un bécher. L'opération est répétée 7 fois afin d'effectuer les mêmes manipulations lors du traitement des échantillons. Une fois les 35ml d'éthanol récupérés on analyse la solution par HPLC. En HPLC la sélection est importante. Il faudrait que l'impureté absorbe à une même longueur d'onde et ait un même temps de rétention pour que son pic se superpose à celui du Parsol MCX. Ici ce n'est pas le cas. Il n'y a donc pas de facteur de correction à appliquer au résultat analytique.
- une analyse d'un échantillon issu à blanc de la surface à tester (la surface à tester correspond à la surface plus le gabarit qui permet de délimiter) : on prend une solution de concentration connue en Parsol MCX. Cette concentration est proche de ce que l'on pense récupérer lors des prélèvements sur les équipements. [Parsol MCX] = 10^{-6} g.L⁻¹

On dépose une quantité connue, soit 1ml sur la plaque en acier inoxydable, sur une surface délimitée par le gabarit. On prélève et extrait, comme vu précédemment, puis on analyse par HPLC.

Le mode d'essuyage doit permettre d'obtenir un rendement de récupération*(= pourcentage de recouvrement) de préférence supérieur à 70% (cf. GMP US). Pour améliorer le pourcentage de recouvrement il est possible de :

- modifier le chemin du support d'essuyage,
- augmenter ou réduire le nombre de passages du support d'essuyage,
- augmenter le nombre de supports d'essuyage,
- augmenter ou diminuer la surface à essuyer,
- saturer ou non le support de prélèvement,
- modifier le traitement du support d'essuyage : temps d'extraction, ultra-sons, chauffage, agitation, etc.

Le temps de contact sur la plaque lors de l'essuyage, la pression, la vitesse de passage sont des éléments à considérer.

(b) Le prélèvement par trempage

Ce prélèvement est utilisé pour les pièces difficiles d'accès. Une fois la méthode analytique retenue on choisit le solvant de trempage qui est l'éthanol pur. En utilisant le même solvant pour les deux méthodes de prélèvement on réduit le nombre de bouteilles de solvants à transporter sur le terrain.

Ensuite on détermine le volume à utiliser. Le choix est fait en fonction de la solubilité du traceur ; le volume est défini en fonction de la taille de la pièce à prélever (suffisamment important pour rincer la totalité des parois et suffisamment faible pour limiter la dilution du traceur). (Figure n° 10)

Chaque pièce trempe pendant 45 minutes dans l'éthanol, le récipient est fermé à l'aide d'un parafilm. On remue trois fois pendant le trempage. Le traitement de l'échantillon se fait par HPLC.

Le rendement de récupération est meilleur car la pièce est entièrement prélevée.

Rendement par trempage $\text{Phtalate d'éthyle} = 78\%$

Rendement par trempage $\text{Parsol MCX} = 89\%$

7. Protocole d'échantillonnage

Le protocole d'échantillonnage décrit le mode d'obtention de l'échantillon. Il est important de préciser qu'il est indispensable, avant de procéder à tout prélèvement, que la totalité de l'équipement et des différents points de prélèvement soit visuellement propre.

a. L'essuyage

Il est impératif de définir et justifier dans le protocole de nombreux points (Figure n° 11).

Mode opératoire

On prélève la surface à tester, à l'aide d'une gaze préalablement imbibée du solvant de dissolution : éthanol pur, tenue par des pinces.

On utilise le gabarit de 25cm^2 et une quantité de gaze appropriée à la surface à prélever:

- Surface $\leq 25\text{ cm}^2$: gaze de 5 cm^2 environ

Le prélèvement s'effectue en 4 passages, avec le même support de prélèvement mais l'obligation de retourner la gaze avant le troisième passage. Le sens des passages est schématisé ci-dessous :



La gaze est transférée dans le pilulier de 50ml. Sans oublier de rincer la pince avec 5 ml de solvant de dissolution et de récupérer cette solution de rinçage dans le flacon. Le flacon est étiqueté et bouché. L'ensemble est conservé au réfrigérateur.

b. Le trempage

Il est impératif de définir et justifier dans le protocole de nombreux points (Figure n° 12).

8. Choix des solvants

Le Parsol MCX est très soluble dans l'éthanol pur. Il est donc utilisé comme solvant de prélèvement mais également comme solvant d'extraction.

Un autre solvant a été envisagé pour l'extraction, il s'agit de l'hexane. Cependant, suite à la comparaison des rendements, l'éthanol pur s'est révélé plus efficace. D'un point de vue pratique, l'hexane fait fondre le plastique. L'utilisation de flacons en verre aurait été plus laborieuse et le coût de la validation augmenté.

9. Choix du support de prélèvement

Le support de prélèvement le plus adapté est la gaze double épaisseur de 2,5 cm². Elle permet une bonne récupération du filtre solaire et n'induit pas d'interférence lors du traitement de l'échantillon en HPLC.

10. Choix de la délimitation de la surface

La délimitation des surfaces à prélever est faite grâce à un gabarit de 25 cm² découpé dans une feuille plastique (« transparent ») assez rigide. Ce gabarit est résistant à l'éthanol pur et utilisé pour l'ensemble des prélèvements effectués pour la validation.

11. Conservation des échantillons

Elle se fait dans des piluliers en plastique à une température de 3°C durant 7 jours et à l'abri de la lumière. Ceci a été validé avec trois solutions témoins de faible concentration. Il est important d'utiliser un contenant propre à usage unique (ici pilulier stérile). Malgré la validité de la conservation, je me suis arrangée pour traiter mes échantillons le jour suivant le prélèvement. Exception faite de ceux réalisés un vendredi après-midi et dont l'analyse se déroulait le lundi.

12. Validation de la méthode analytique

Avant de commencer mes analyses j'ai été obligée de valider la méthode de dosage du Parsol MCX par HPLC. La validation s'effectue par la vérification de la linéarité, de la

répétabilité et de la reproductibilité de la méthode. Ceux-ci étant démontrés par le calcul du coefficient de corrélation (r) et du coefficient de variation (CV). (Annexes 7, 8 et 9)

Si $r > 0,99$ et $CV < 2\%$ pour chaque critère alors la méthode est validée. Ces seuils sont déterminés par rapport aux conditions extérieures et à la précision d'exécution des manipulations.

La répétabilité est mesurée par le même opérateur. La méthode est répétable si elle donne, pour un même essai, un résultat relativement constant. Elle est reproductible si, sur des jours différents ou effectuée par des personnes différentes, elle donne également des résultats réguliers.

13. Validation de la méthode de prélèvement et calcul du taux de recouvrement

- Principe

Le but est de s'assurer que la méthode de prélèvement permet de récupérer de façon adéquate les résidus de Parsol MCX présents sur les surfaces des machines de fabrication et conditionnement. La démonstration est faite grâce au calcul du taux de recouvrement.

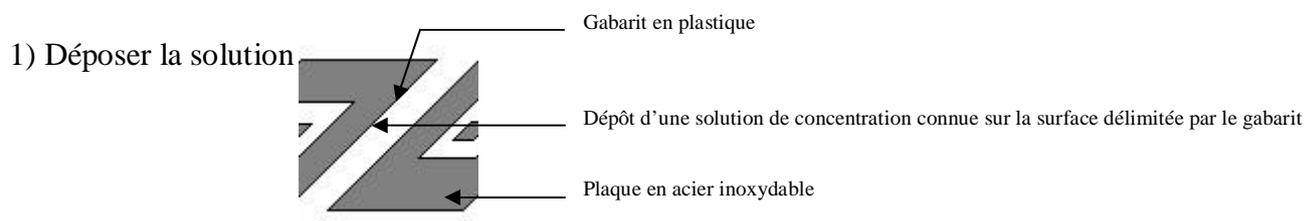
Pour calculer le taux de recouvrement on dépose une quantité connue de résidu contaminant en solution sur un support de prélèvement. La surface est échantillonnée selon la méthode d'échantillonnage que l'on cherche à valider. L'échantillon obtenu est analysé par la méthode analytique validée.

$$\text{Taux de recouvrement} = \frac{\text{Quantité de résidu retrouvée après échantillonnage}}{\text{Quantité de résidu déposée}} \times 100$$

Ce taux est utilisé pour ajuster les résultats analytiques obtenus afin de compenser la récupération incomplète des résidus et de refléter ainsi la contamination potentielle. Les études de taux de recouvrement sont réalisées dans les conditions identiques ou aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement sur le terrain.

- méthode de prélèvement et traitement de l'échantillon

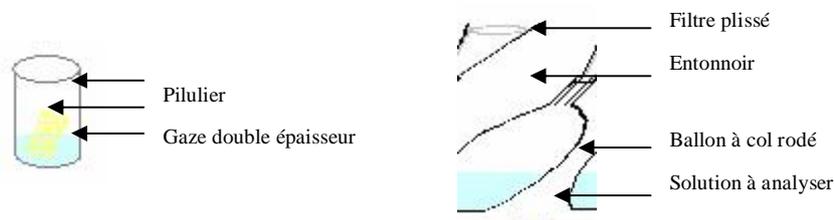
La méthode de prélèvement et traitement des échantillons contenant du Parsol MCX est la suivante :



Lorsque je dépose une goutte de solution je la sèche tout de suite avec de l'air (sèche-cheveux) ; sinon la goutte diffuse et sort du gabarit.

2) Prélèvement selon le plan d'échantillonnage

3) L'extraction se fait par 7 fois 5 ml d'éthanol précisément (utilisation de pipettes jaugées).



4) Distillation au rotavapeur à 50°C jusqu'à totale évaporation de l'éthanol. Ceci permet de concentrer l'échantillon.

5) On met 10 ml d'éthanol

6) On analyse

Avec un traitement d'échantillon utilisant la distillation on obtient un rendement de récupération de 15%. Sur le chromatogramme donné par l'HPLC, on remarque que le Parsol MCX a été décomposé, ceci est d'habitude constaté lorsque le Parsol MCX est resté longtemps à la lumière. Ici on peut supposer que cela provient du chauffage lors de la distillation. L'HPLC est capable de quantifier jusqu'à une concentration de 10^{-7} g.L^{-1} . On peut donc analyser directement l'échantillon dilué dans les 35ml. On obtient ainsi un rendement d'extraction de 85% (cf. paragraphe ci-dessous).

- Calcul du taux de recouvrement

Pour chaque produit et chaque concentration testée, j'ai réalisé les tests de mesure du taux de recouvrement trois fois. Puis j'ai utilisé la valeur moyenne pour corriger mes résultats analytiques. La recherche de taux de recouvrement demande de la précision dans les manipulations. Les essais se sont déroulés en deux étapes.

J'ai débuté en utilisant une solution beaucoup plus concentrée que celle attendue des prélèvements. Les résultats obtenus m'ont permis de réviser ma méthode de prélèvement et de traitement de mes échantillons.

Une fois obtenu un taux de recouvrement correct, j'ai effectué d'autres essais avec trois concentrations différentes entourant mon critère d'acceptation.

| Parsol MCX | Essai n°1 | Essai n°2 | Essai n°3 | Moyenne | Rendement |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| 2×10^{-5} | $1,74 \times 10^{-5}$ | $1,73 \times 10^{-5}$ | $1,75 \times 10^{-5}$ | $1,74 \times 10^{-6}$ | 87% |
| 10^{-5} | $7,6 \times 10^{-6}$ | $8,1 \times 10^{-6}$ | $8,4 \times 10^{-5}$ | 8×10^{-5} | 80% |
| 8×10^{-4} | 7×10^{-4} | $7,5 \times 10^{-4}$ | $7,3 \times 10^{-4}$ | $7,2 \times 10^{-4}$ | 90% |

Ainsi j'ai obtenu un taux de recouvrement de 85% pour le Parsol MCX.

14. Interprétation des résultats

Ce taux de recouvrement est acceptable car il est supérieur à 70% (6).

Les résultats des prélèvements de Parsol MCX sont corrigés de la manière suivante :

$$\text{Résultat}_{\text{HPLC}} = \text{Résultat}_{\text{HPLC}} + (\text{Résultat}_{\text{HPLC}} \times 15) / 100$$

Chaque résultat est comparé au critère d'acceptation déterminé (cf. paragraphe 7.2.3 à 4.). Ensuite le résultat est validé ou non. Lorsqu'il ne l'est pas, une action corrective est menée.

b\ Vérification de l'absence de produit détergent : Teepol, Divoflow NTC[®] et le Solubacter[®]

1. Choix du traceur

Les produits détergents utilisés sont le Teepol pour les machines du conditionnement et le Divoflow NTC[®] pour la machine fabriquant les produits solaires. Lors du nettoyage de la machine fabriquant le Solubacter[®] on n'utilise pas de détergent car le produit fabriqué est lui-même un tensioactif. C'est donc le Solubacter[®] qui sert de traceur.

2. Choix de la méthode analytique

La recherche du Solubacter[®] se fait par un test colorimétrique de mise en évidence des tensioactifs. Une gamme colorée est effectuée pour comparer l'échantillon traité et déterminer sa concentration. C'est un système de positif et négatif. L'échantillon anionique devient bleu et le cationique devient rose.

La limite d'acceptabilité est choisie arbitrairement. Elle est donc fixée au seuil de coloration de la solution à partir du test de détection de la trace de détergent (10 ml testé).

$$\text{Limite d'acceptabilité}_{\text{Teepol}} = 20 \text{ ppm}$$

3. Choix du type de prélèvement

Le prélèvement se fait par récupération de la dernière eau de rinçage dans un pilulier.

La mise au point de la méthode de prélèvement se fait de la même manière que pour les échantillons de Parsol MCX. L'analyse du solvant d'extraction seul sert à réaliser la mise à zéro du spectrophotomètre. L'analyse du solvant d'extraction issu du support d'essuyage permet de prendre en compte les impuretés de la gaze. Le spectrophotomètre

est moins sélectif que l'HPLC. On obtient ainsi une absorbance qui sera soustraite aux résultats recueillis avec les échantillons.

$$\text{Facteur 1 de correction}_{\text{spectro UV}} = 0,0361 \text{ Abs} = 4,98 \times 10^{-6} \text{ g.L}^{-1}$$

L'analyse d'un échantillon issu à blanc de la surface à tester est réalisée avec une solution de concentration : [Phtalate d'éthyle] = 10^{-4} g.L^{-1}

4. Validation de méthodes analytiques

Validation utilisée pour la purge de la Breitner

Entre deux lots* de Solubacter[®] à conditionner, la machine (Breitner) n'est pas démontée pour un nettoyage complet. Elle est mise sous alcool à 65° pour éviter toute contamination. Au démarrage une purge de plusieurs séries de flacons est effectuée. La validation de cette méthode est basée sur une courbe de densité variant en fonction du % d'alcool présent dans le Solubacter[®].

La validation a été réalisée en trois étapes. Une première validation sur une variation de % de produit de 10 en 10% sur une fourchette de 0 à 100% de Solubacter[®] pur. Une seconde avec une variation de 1 en 1% sur une fourchette de 95 à 100% de Solubacter[®] pur. Enfin la validation finale avec une variation de 0,2 en 0,2% sur une fourchette de 99 à 100% de Solubacter[®] pur.

Validation pour la purge de la pompe Mouvex avant fabrication de Solubacter[®]

En attente d'utilisation, la pompe Mouvex est mise sous alcool à 65°. Avant d'être utilisée elle est purgée avec 60 litres d'eau déminéralisée. La validation de cette méthode de purge est basée comme pour la méthode précédente sur une mesure de densité. Ici il s'agit de la densité de l'eau déminéralisée contenant de l'alcool à 65°. La validation est faite sur une fourchette de 99 à 100% d'eau pure avec une variation de 0,1 en 0,1%.

7.2.2 Validation de la désinfection

La vérification de l'absence de trace de désinfectant suite au séchage est importante.

a\ Le Tégol

Ce désinfectant est un tensioactif anionique. Sa recherche s'effectue comme celle des produits détergents grâce à un prélèvement d'eau de rinçage. Ensuite l'échantillon est traité par le test colorimétrique, la solution virant au bleu lors de la présence de Tégol. Une

gamme colorée sert de référence pour déterminer la concentration en Tégol de l'échantillon prélevé.

Limite d'acceptabilité $T_{\text{Tégol}} = 20 \text{ ppm}$

b\ L'alcool à 65°

1. Choix du traceur

L'alcool à 65° utilisé pour la désinfection n'est pas pur. Il est dénaturé par du Phtalate d'éthyle. C'est ce composé qui sert de traceur pour mettre en évidence l'absence de résidu. En effet, sec, le Phtalate d'éthyle peut laisser des traces sur les machines. Une étape de rinçage à l'eau déminéralisée et séchage a été mise en place après la désinfection à l'alcool à 65°. C'est donc après cette dernière que les machines sont prélevées.

2. Choix de la méthode analytique et recherche du seuil de quantification

Les méthodes d'analyses chimiques doivent avoir une limite de quantification en adéquation avec la limite d'acceptabilité du traceur. Le choix de la méthode d'analyse pour le traitement des échantillons contenant du Phtalate d'éthyle a représenté un travail laborieux. Mes premiers dosages ont été réalisés par chromatographie en phase gazeuse (CPG). J'ai utilisé la méthode « phtalate carbowax » programmée dans l'ordinateur et qui utilise un étalon interne le Methyl margarate à 0,02 g.ml⁻¹ dans le méthanol. Cette méthode avait déjà été validée car elle est souvent utilisée par les techniciens du laboratoire pour doser l'alcool et autoriser la réception au magasin.

La première étape est de chercher le seuil de détectabilité du Phtalate d'éthyle par la CPG. L'alcool technique utilisé pour la désinfection est à 0,5% je suis donc partie de cette concentration pour réaliser mes dilutions.

| Solution de Phtalate d'éthyle | Détectable | Indétectable |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------|
| 0,5% | X | |
| 0,05% | X | |
| 0,005% | X mais pic non quantifiable | |
| 0,0005% | | X |
| 0,00005% | | X |

La seconde étape consiste à rechercher le seuil de quantification

| Solution de phtalate | Quantifiable | Non quantifiable |
|----------------------|--------------|------------------|
| 0,01% | X | |
| 0,008% | | X |

Le seuil de quantification du Phtalate d'éthyle en CPG est de 0,01%. Chaque résultat annoncé résulte de la moyenne de trois manipulations afin de s'assurer d'une bonne répétitivité et reproductibilité. Cette valeur est encore très élevée. C'est pourquoi il était important de trouver une autre méthode avec un seuil de quantification plus bas. Le choix d'une autre méthode analytique est également confirmé par un rendement de recouvrement < 70% lorsque l'on utilise la CPG.

La pharmacopée européenne propose une méthode de dosage pour le Phtalate d'éthyle du type saponification mais cette technique est encore moins sensible que la CPG.

Enfin la méthode qui se révéla intéressante est la spectrophotométrie à l'ultraviolet.

Tout d'abord j'ai passé cinq échantillons de concentration différente (10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7}) afin de connaître les pics d'absorption du Phtalate d'éthyle. L'opération a révélé que ce composé possède trois maximum d'absorption : 203 nm, 250 nm et 275 nm. Il existe énormément de composés qui absorbent à 200 nm. J'ai donc éliminé cette longueur d'onde pour la réalisation de la gamme étalon. Les échantillons à traiter contiendront une quantité infime de Phtalate d'éthyle, la gamme étalon doit par conséquent être la plus proche possible de zéro. J'ai réalisé deux gammes, une à 250 nm et l'autre à 275 nm. Lors du passage d'une solution de concentration connue, c'est la gamme à 250nm qui possède le meilleur rendement. J'ai donc retenu cette dernière pour traiter mes échantillons.

3. Recherche du critère d'acceptation

La limite d'acceptation est choisie arbitrairement comme pour le Parsol MCX car il n'existe pas de critères limites concernant ce dénaturant d'alcool. La limite fixée correspond donc au seuil de quantification de la spectrophotométrie à ultraviolet.

La limite d'acceptation Phtalate d'éthyle en spectrophotométrie UV = $0,0001 \text{ g.L}^{-1}$
Cette limite de quantification sert de critère d'acceptation pour 25 cm^2 . La contamination résiduelle est donc acceptable si pour le Phtalate d'éthyle elle est $< 4 \mu\text{g/cm}^2$.

4. Choix du type de prélèvement, de support, et de délimitation de la surface

Les prélèvements pour rechercher le Phtalate d'éthyle sont des prélèvements directs par essuyage, utilisant une gaze double épaisseur et un gabarit de 25 cm^2 en plastique.

5. Choix des solvants

Le Phtalate d'éthyle est très soluble dans l'éthanol c'est pourquoi on le choisit comme solvant pour le prélèvement. Ce solvant est pur car il ne faut pas que le Phtalate d'éthyle y soit initialement présent. Ceci permet d'utiliser le même solvant que pour le Parsol MCX et, de ce fait, de réduire le nombre de solvants à emporter sur le terrain.

Pour choisir le solvant adéquat pour l'extraction du Phtalate d'éthyle des essais au laboratoire ont été effectués afin de comparer les rendements entre des extractions utilisant de l'éthanol pur et ceux utilisant de l'hexane. Ces essais ont révélé que l'éthanol pur permet une meilleure extraction pour le Phtalate d'éthyle.

6. Conservation des échantillons

Elle se fait comme pour le Parsol MCX, dans des piluliers en plastique à une température de 3°C durant 7 jours et à l'abri de la lumière. Ceci a été validé avec trois solutions témoins de faible concentration. Il est important d'utiliser un contenant propre, à usage unique (ici pilulier stérile). Malgré la validité de la conservation, je me suis arrangée pour traiter mes échantillons le jour suivant le prélèvement. Exception faite de ceux réalisés un vendredi après-midi et dont l'analyse se déroulait le lundi.

7. Validation de la méthode analytique

La validation de la méthode d'analyse du Phtalate d'éthyle par spectrophotométrie à l'ultraviolet est nécessaire avant de traiter les échantillons. La validation s'effectue en trois étapes comme pour la validation du dosage du Parsol MCX par HPLC. Premièrement par la vérification de la linéarité, puis de la répétabilité et enfin de la reproductibilité. Ceux-ci étant démontrés par le calcul du coefficient de corrélation (r) et du coefficient de variation (CV).

8. Validation de la méthode de prélèvement

La méthode de prélèvement et traitement de l'échantillon est la même que celle utilisée pour le Parsol MCX.

9. Calcul rendement essais

Le calcul de mes rendements de récupérations fut l'étape la plus laborieuse de mon stage, en particulier concernant le Phtalate d'éthyle.

Au début, je traitais mes échantillons pour la recherche de Phtalate d'éthyle en CPG. Lors de mes premiers essais je ne voyais rien en CPG ; j'ai donc mis 5ml au lieu de 10 au moment de diluer le contenu du ballon. Cela n'a pas suffi pour détecter le produit ; il m'a fallu utiliser une solution avec une concentration plus forte.

Une fois la concentration modifiée, je trouvais un rendement de seulement 15%. D'autre part j'ai constaté que la température d'ébullition du Phtalate d'éthyle atteignait 250°C, ce qui était largement supérieur au 50°C de chauffage pour l'évaporation de l'éthanol. Le Phtalate ne s'évapore donc pas. Aussi s'avéra-t-il nécessaire de vérifier si j'extrayais bien tout le Phtalate d'éthyle prélevé. Pour m'en assurer, j'ai analysé une huitième solution de rinçage de la gaze ; ce qui a montré que le nombre de rinçage était suffisant. Pour améliorer ce rendement, j'ai modifié la méthode paramètre par paramètre.

1^{ère} modification : séchage du dépôt avec de l'air froid 16% de rendement

2^{ème} modification : suppression du filtre plissé 20% de rendement

3^{ème} modification : ballon plus grand 21% de rendement

En suivant la même méthode au moyen d'un écouvillon à la place d'une gaze on obtient un rendement de 14% ce qui est encore moins efficace.

Avec la chromatographie en phase gazeuse je suis obligée de concentrer mon échantillon par une phase de distillation ; sinon il est trop dilué et donc non quantifiable. Il se peut que le Phtalate d'éthyle s'évapore par azeotropie. Toutes ces modifications ne sont pas suffisantes pour améliorer le rendement de récupération. Il s'avère donc indispensable de trouver une autre méthode de traitement des échantillons permettant de ne pas chauffer. On utilise alors la spectrophotométrie à l'ultraviolet. Elle présente l'avantage de quantifier la présence de Phtalate d'éthyle jusqu'à de très faibles quantités.

- Calcul du taux de recouvrement

Ma démarche est la même que pour le Parsol MCX. Pour chaque concentration testée, j'ai réalisé les tests de mesure du taux de recouvrement trois fois. Puis j'ai utilisé la valeur moyenne pour corriger mes résultats analytiques. La recherche de taux de recouvrement demande de la précision dans les manipulations. Les essais se sont déroulés en deux étapes.

J'ai débuté en utilisant une solution beaucoup plus concentrée que celle attendue des prélèvements. Les résultats obtenus m'ont permis de réviser ma méthode de prélèvement et traitement de mes échantillons (cf. explications ci-dessus).

Une fois obtenu un taux de recouvrement correct, j'ai effectué d'autres essais avec trois concentrations différentes entourant mon critère d'acceptation. (Figure n° 12)

Ainsi j'ai obtenu un taux de recouvrement de 76% pour le Phtalate d'éthyle.

10. Interprétation des résultats

Des taux de recouvrement acceptables doivent être supérieurs à 70% (6). Les résultats des prélèvements sont corrigés de la manière suivante :

$$\text{Résultat}_{\text{Spectro final}} = \text{Résultat Spectro} + (\text{Résultat}_{\text{Spectro}} \times 24)/100$$

Chaque résultat est comparé au critère d'acceptation déterminé auparavant. Ensuite le résultat est validé ou non. Lorsqu'il ne l'est pas, une action corrective est menée.

7.2 La validation microbiologique

Les analyses de prélèvements microbiologiques sont requises pour vérifier la propreté microbiologique des produits utilisés pour le nettoyage et la désinfection ainsi que la propreté microbiologique des équipements suite à la désinfection, et enfin valider la durée de l'état de propreté microbiologique de ces derniers.

7.2.1 Vérification des produits utilisés

Les produits utilisés pour le nettoyage et la désinfection sont : le Teepol, le Divoflox NTC, l'eau déminéralisée, le Tégol et l'alcool à 65°.

Le prélèvement de ces liquides purs est réalisé avant leur utilisation dans un pilulier stérile. Le traitement de ces échantillons s'effectue sous flux laminaire. 100 mL de produit est filtré. Le filtre est déposé sur une gélose R₂A qui est ensuite mise à l'étuve (35°C). La lecture est effectuée au bout de 72 heures.

- *Filtration d'eau déminéralisée*

D'après la pharmacopée européenne le critère d'acceptation de l'eau déminéralisée non stérile est de 100UFC/100ml. On retient donc cette valeur.

- *Filtration de détergent et désinfectant*

Ces deux produits sont à la base du nettoyage et de la désinfection. De par leur nature, ils sont exempts de contamination, leur critère d'acceptation est donc fixé à 0 UFC/100ml.

7.2.2 Vérification de l'efficacité de la désinfection

Deux sortes de prélèvements sont effectués : écouvillonnage et les boîtes count-tact. Les prélèvements bactériologiques par écouvillonnage utilisent de l'eau stérile comme solvant de prélèvement. L'eau est placée dans un tube à essai fermé et puis autoclavé pendant une heure. Celle-ci est préparée à l'avance car elle doit être froide lors de son utilisation.

1. Traitement des échantillons

Mes premiers écouvillonnages étaient enrichis avant d'êtreensemencés. Dans les premiers temps mes échantillons n'ont révélé aucune contamination mais lorsque l'une de mes boîtes a « poussé » je me suis rendu compte que je ne pouvais pas dénombrer suite a un enrichissement. Par la suite j'ai donc effectué un ensemencement direct sur gélose avant d'enrichir. Ainsi j'ai pu utiliser un tableau de lecture utilisée par le technicien du laboratoire de microbiologie. (Figure n° 13)

Les boîtes count-tact ne nécessitent par de traitement particulier suite au prélèvement. Elles sont uniquement placées à 35°C pendant 72 heures.

2. Les critères d'acceptation des boîtes count-tact et écouvillonnage

La détermination du critère d'acceptation pour les boîtes count-tact résulte de la formule donnée par la pharmacopée européenne 3^{ème} édition :

$$C = [(L-l) T \times s \times R] / (S \times F)$$

C = critère d'acceptation en germes par boîte

L = limite en germes/g, du produit donnée dans la Pharmacopée

l = charge microbiologique en germes/g dans les vracs ou les matières premières

T = plus petite taille de lot en g

s = surface d'une boîte de prélèvement en cm²

R = rendement de recouvrement en %

S = surface totale des équipements en cm²

F = facteur de sécurité

Données :

L = 100

R = 50 %

l = 0

S = varie en fonction de la machine

T = 1000 kg

F = 1000 pour un produit dermatologique (1)

s = 30 cm²

Remarque : ces données sont spécifiques au process de fabrication concernant les machines dont le nettoyage et la désinfection sont à valider. Application numérique : (Figure n°14).

Le critère d'acceptation microbiologique que l'on se fixe pour toutes les machines est de 1UFC/10cm². Le même critère d'acceptation est utilisé pour les écouvillonnages.

7.2.3 Vérification de la durée effective de la désinfection

Cette durée a été contrôlée bactériologiquement sur une machine de fabrication non cloisonnée (condition extrême). L'étude a pu être réalisée durant sept jours car l'une des machines était en panne. Chaque jour trois prélèvements par boîtes count-tact ont été effectués sur le couvercle, la paroi et le mélangeur. Ces prélèvements ont donné de bons résultats et la nouvelle procédure de désinfection a été validée.

8 Rapport de validation

Le rapport établi comprend des tableaux récapitulatifs (exemple : Annexe10) des résultats analytiques et les actions correctives qui s'imposent lorsque ces derniers n'étaient pas satisfaisants. La validation porte sur les prélèvements réalisés en conformité avec la mise à jour effective des procédures de nettoyage et désinfection.

Désormais, les procédures concernant l'Airless et la cuve 5000 sont validées. Sur les vingt et un prélèvements initialement convenus, cinq restent à effectuer. Deux tableaux ont été réalisés afin de récapituler l'ensemble de ma démarche (Annexes 11 et 12).

9 Bilan et analyse du stage

9.1 Bilan pour XXX

L'entreprise possède un personnel motivé et impliqué. Ceci est très important et enrichissant pour l'avancement d'un projet car chaque personne apporte des renseignements issus de sa propre expérience. Lors de l'analyse de certaines situations, les opérateurs, régleurs, laveurs et responsables n'ont pas hésité à répondre à mes interrogations. Leurs remarques sont du plus grand intérêt sur le plan pratique. Il en ressort une vue d'ensemble des opérations sur le terrain.

Avant mon arrivée il n'existait pas de dossier concernant la validation du nettoyage et de la désinfection des machines fabriquant et conditionnant les produits solaires. Désormais, l'ensemble des bases est posé et une structure documentaire mise en place. La validation est terminée pour l'Airless et la cuve 5000. Ne restent plus qu'à compléter les documents d'enregistrement avec les résultats d'analyses des derniers prélèvements à effectuer (5 sur les 21). La suite du projet sera prise en main par les responsables ou futurs stagiaires en qualité.

La trame réalisée sera transposable pour valider n'importe quel processus de nettoyage et désinfection, notamment concernant les machines fabriquant et conditionnant

les produits cosmétiques. Ainsi, une fois les derniers prélèvements terminés par la personne qui me succédera dans l'accomplissement du projet, XXX pourra présenter un dossier de validation structuré et rigoureux lors d'une prochaine inspection de l'A.F.S.S.A.P.S.

9.2 Les difficultés rencontrées

9.2.1 La documentation

A mon arrivée, l'entreprise n'ayant pas précédemment effectué de validation de nettoyage et désinfection, je ne disposais d'aucune base pour réaliser mon projet. D'autre part XXX ne possédant pas de bibliothèque comme certaines autres entreprises, il a fallu que je me documente par mes propres moyens tout en sachant que je ne pouvais me rendre à l'ISSBA compte tenu des horaires d'ouverture incompatibles avec mon emploi du temps. Une fois ma base documentaire constituée, il a fallu adapter les méthodes à la pratique. Un esprit de synthèse critique a été nécessaire pour mettre en place une démarche en adéquation avec l'entreprise et obtenir un projet réalisable. C'est pourquoi, j'ai présenté dans ce rapport l'ensemble des tâches à effectuer pour réaliser une validation, dans l'espoir que mon travail servira aux élèves des promotions suivantes qui n'ont pas encore bénéficié des cours dispensés en IUP3 traitant de ce sujet.

9.2.2 La mise à jour des procédures

Elle a été réalisée en trois étapes : rinçage de l'alcool technique, modification spécifique à chaque machine en fonction des observations effectuées et suppression de l'alcool en fabrication lorsque la désinfection est réalisée entre deux campagnes*. Chaque modification apportée à une procédure nécessitant une nouvelle validation, je suis donc repartie à zéro deux fois concernant mes séries de prélèvements. Toutefois, les résultats inexploités présentent un certain intérêt car ils montrent l'utilité de la modification apportée (figures n° 8 et n° 9). Chaque problème à résoudre se traduit par une action corrective. La rédaction des mises à jour prend du temps. Chaque machine dispose en effet d'une procédure et de plusieurs annexes. L'une de ces dernières résume le travail à effectuer par les opérateurs et laveurs. Après chaque nettoyage et désinfection une feuille est remplie, datée et signée par les personnes en cause afin d'assurer la traçabilité.

9.2.3 La finalisation du protocole

S'agissant de validation, de nettoyage et de désinfection, on pense immédiatement aux prélèvements réalisés sur les machines. Néanmoins, un important travail reste à effectuer en amont, concernant notamment les essais en laboratoire, afin de déterminer les rendements de récupération et les critères d'acceptation. La durée de mon stage étant trop courte pour l'accomplissement total d'un tel projet, une fois mes documents

d'enregistrement réalisés, j'ai donc commencé à effectuer mes prélèvements avant d'avoir bien défini mes rendements de récupération et mes seuils d'acceptation. D'où le temps passé sur la recherche d'un rendement de recouvrement correct avec la CPG et finalement le changement de méthode analytique qui m'a conduite à utiliser la spectrophotométrie à l'ultraviolet.

Par la suite il s'est révélé indispensable de valider la méthode choisie. Cette étape m'a pris beaucoup de temps car il a fallu réaliser trois fois les essais, puis refaire les manipulations sur deux autres jours. Toute cette partie a été effectuée dans mes « temps morts » de phase de prélèvements et traitements des échantillons.

9.2.4 La coordination avec le planning de la fabrication et du conditionnement

Comme je l'ai expliqué précédemment, mon emploi du temps était rythmé par ceux de la fabrication et du conditionnement. Ces plannings m'ont obligée à adapter mes horaires car les opérations de nettoyage et désinfection peuvent aussi bien se dérouler le matin dès 5h30 qu'en fin de soirée jusqu'à 21 h. Chaque matin et chaque soir je me rendais dans les ateliers pour vérifier s'il n'y avait pas un changement d'emploi du temps ce qui était très souvent le cas. En amont des prélèvements, l'aspect organisationnel est également indispensable. La préparation du matériel s'opère en plusieurs étapes. Celle des géloses se fait au minimum une demi-journée avant : liquéfaction dans l'autoclave, coulée dans une boîte de pétri, refroidissement. Il en va de même pour la préparation des eaux qui nécessite une stérilisation à l'autoclave durant une heure. J'ai pris pour habitude d'avoir toujours mon chariot de prélèvements prêt trois jours avant l'éventuelle date de nettoyage et désinfection. Ceci m'a permis d'être toujours opérationnelle en cas d'avance de production.

9.3 *Les points positifs*

J'ai réussi à entrer rapidement dans mon sujet de stage ce qui m'a permis d'être efficace dès la première semaine. Au terme des quinze premiers jours j'avais déjà audité toutes les machines sur lesquelles je devais faire ma validation. Ceci a été possible grâce aux connaissances acquises lors de mon stage l'année passée sur les audits hygiène.

Dès le premier contact avec les laveurs et opérateurs j'ai expliqué mon sujet de stage et l'objet de ma mission. Ainsi ils ont compris que j'étais comme eux un maillon de la chaîne assurant le bon fonctionnement de l'entreprise et que je n'étais pas là pour les juger et encore moins pour changer toutes leurs méthodes de travail. Ma démarche de validation fut donc réalisée en entière collaboration avec les intéressés.

La diversité de l'enseignement de l'ISSBA et le savoir qu'il dispense m'ont permis de comprendre sans difficultés des sujets très différents allant de la microbiologie aux

techniques de laboratoires (CPG, HPLC), en passant par la technologie des machines et les méthodes qualité et structures documentaires.

9.4 *Les enrichissements personnels*

9.4.1 Les techniques de laboratoire

Ma mission m'a ouvert les yeux sur le fait qu'il existe une grande différence entre la théorie et la pratique. En effet, mes essais en laboratoire m'ont obligée à développer un regard critique et à remettre constamment en question ma démarche. Contrairement aux travaux pratiques que l'on fait en cours où toute la méthode est déjà réalisée et dont il suffit de suivre les instructions.

Les analyses en laboratoire sont très importantes dans une démarche de validation et j'ai pu observer la diversité d'utilisation de la CPG et de l'HPLC. Le fait d'avoir énormément d'analyses à faire en peu de temps m'a contrainte à l'efficacité. Il en est découlé une capacité de réflexion sur de nombreux points qui peuvent sembler de prime abord sans importance mais qui en réalité exercent un rôle de premier ordre dans le bon déroulement des opérations. Par exemple d'analyser en premier les essais de concentration les plus faibles pour éviter le re largage de produits dans la colonne, et d'utiliser une verrerie bien sèche lorsque l'on effectue une pesée.

9.4.2 Réalisation d'une mission

Ce stage m'a permis d'être autonome devant un sujet relativement vaste. Durant ces trois mois j'ai pu mettre en pratique mes connaissances et j'ai été agréablement surprise de constater que j'ai réussi à atteindre mes différents objectifs. J'ai augmenté mes capacités d'analyses et d'organisation. D'autre part mes initiatives pour l'avancement de ce projet m'ont permis de prendre confiance en moi. J'ai apprécié par ailleurs le fait de gérer une mission exigeant une méthode rigoureuse car j'aime ce qui est bien défini et qui demande de la précision dans les tâches à effectuer.

J'ai aussi jugé favorablement d'avoir une mission précise répondant à un réel besoin dans l'entreprise. Étant une personne extérieure à celle-ci, mon regard a permis d'avoir un point de vue neuf et neutre, grâce auquel des modifications qui n'avaient pas été acceptées auparavant ont pu être réalisées sans problème. Je considère que mon travail a apporté un plus dans la recherche continue de l'entreprise pour l'amélioration de la qualité. Mon projet pourra servir de base à d'autres validations et je trouve cela très valorisant. Néanmoins, je considère un peu frustrant de ne pas avoir disposé de plus de temps pour mener mon projet à son terme. Il ne me restait effectivement que peu de prélèvements à réaliser pour finaliser le travail. Mais cela, je le savais dès le début.

9.4.3 Un acquis important au niveau humain

9.5 *Un bilan professionnel*

Ce stage fut l'occasion pour moi de découvrir le secteur de l'industrie des produits cosmétiques et pharmaceutiques. L'entreprise est sous-traitante et présente un contexte qui m'a permis de connaître un milieu très spécifique où se concilient rendement et qualité. Il faut donc en tant qu'acteur de la qualité faire sa place et savoir s'affirmer face aux personnes auxquelles on se trouve en contact. Les travaux réalisés m'ont, non seulement donné la possibilité d'appliquer mes connaissances, mais surtout de les enrichir.

Cette expérience professionnelle confirme mon choix de travailler dans la qualité car ce métier permet d'exercer des missions très diversifiées impliquant tous les services. J'ai pu constater que la patience, la persévérance et la diplomatie sont trois qualités indispensables pour un responsable qualité et je trouve que cela correspond à mon tempérament. Le secteur des cosmétiques me plaît énormément en raison de la diversité de ses activités qui vont dans le sens de mes centres d'intérêts.

Au final ma mission m'a permis de comprendre et mettre en place la validation de procédures de nettoyage et désinfection de six équipements différents. J'ai donc rédigé un protocole de validation général avec des annexes spécifiques à chaque machine ainsi qu'un rapport de validation pour les machines que j'ai pu finaliser.

Conclusion

Ce stage a été très enrichissant tant d'un point de vue personnel que professionnel. Il m'a permis de me rendre compte de la place essentielle de la qualité dans une entreprise de ce type. Elle joue un rôle moteur dans l'amélioration de la maîtrise du produit et des relations avec les clients.

Dans un souci d'efficacité et de conformité avec la réglementation en vigueur, l'entreprise XXX a décidé de valider l'ensemble de ses procédures de nettoyage et désinfection. Mon travail s'inscrit donc dans ce projet d'envergure.

Désormais, la validation est presque achevée concernant les équipements fabriquant et conditionnant le Solubacter[®] ainsi que les produits solaires destinés à l'export (Canada, Etats-Unis, Australie). Un protocole détaillé et un rapport de validation sont à disposition pour une éventuelle inspection des autorités sanitaires.

Etudier ce sujet m'a permis de collaborer avec plusieurs personnalités différentes. La patience, la persévérance et la diplomatie ont été mes alliées. J'ai pu constater de la sorte que chaque poste a son importance. Ma mission a été l'occasion de travailler autant d'un point de vue administratif que pratique, ce qui a rendu mon stage riche d'expériences et très formateur. J'ai pris conscience de mes aptitudes, de mes limites et des efforts qu'il me faudra fournir pour profiter au maximum des stages qui vont suivre.

Glossaire

A.F.S.S.A.P.S. : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Campagne : production d'une série de produits pharmaceutiques de même référence vrac, intervenant après celle d'un produit cosmétique. On considère que la campagne dure une semaine et qu'il n'y a pas rupture de campagne si la répartition d'un même lot est interrompue moins de 3 jours pleins.

Contamination croisée : contamination d'un produit par un autre.

Fabrication : toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle qualité, la libération des lots ainsi que les contrôles correspondants.

FDA : Federal Food Drug and Cosmetics Act = Organisme gouvernemental chargé de réglementer la nourriture, les suppléments diététiques, les drogues, les produits de beauté, les dispositifs médicaux, les produits biologiques et les produits de sang aux Etats-Unis.

GMP : Good Manufacturing Practices = Bonnes Pratiques de Fabrication

Lot : quantité définie, dans le cas présent, d'un produit pharmaceutique de même référence vrac fabriqué en une seule opération.

Matière première : Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament ou d'un cosmétique, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Rendement de récupération ou taux de recouvrement : rendement obtenu après contamination d'une surface déterminée par une quantité connue de traceur.

Rendement d'extraction : rendement obtenu après extraction du support d'essuyage d'une quantité connue de traceur.

TGA: Therapeutic Goods Administration = Organisme gouvernemental australien

Ultrapropre : état d'une surface, d'un équipement exempt de contaminants particuliers, biologiques ou chimiques, ou à défaut, surface ou équipement dont le niveau de contamination est inférieur à un seuil très bas défini. Cet état s'obtient par des opérations de décontamination, elles mêmes précédées par des opérations de nettoyage.

Validation : Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Bibliographie

Ouvrages

- 1 : BPPC Ligne directrice de bonnes pratiques de production des produits cosmétiques
- 2 : « Bulletin Officiel des Bonnes Pratiques de Fabrication » 1998
Agence du médicament - Ministère de l'emploi et de la solidarité N°98/5 Bis
- 3 : « Validation des procédés de nettoyage, Rapport d'une commission SFSTP »
STP Pharma Pratiques 6(1)5-40 1996
- 4 : « Site pharmaceutique multiproduits : méthodes de groupage en vue de simplifier la validation de nettoyage »
STP Pharma Pratiques 10 (5) 274-278 2000
- 5 : « Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique »
Guide Aspect, Paris, 1993
- 7 : « Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques pour le contrôle et/ou la validation du nettoyage »
STP Pharma Pratiques - Volume 15 - N°1 – janvier/février 2005

Sites Internet

Moteur de recherche : Google

6 : « L'entretien et la désinfection »

www.med.univ-tours.fr/enseign/santepub/hygiene/protoc/locaux.html

Annexes me contacter