



LA VALIDATION DES PROCÉDÉS DE FABRICATION EN INDUSTRIE

**PUBLIC CONCERNÉ : MASTER PHARMACIE INDUSTRIELLE
ET COSMETOLOGIE**

Année 2010/2021

Prof. GBASSI Komenan Gildas

Professeur Titulaire de Chimie Physique (UFR SPB)

Chef du Laboratoire de Contrôle des Aliments (LNSP)

PLAN DU COURS

I. INTRODUCTION

I-1. Définition de termes

I-3. Historique de la validation

I-2. Contexte réglementaire

II. PLAN DIRECTEUR DE LA VALIDATION

II-1. Définition

II-2. Structuration

III. DIFFERENTES APPROCHES DE LA VALIDATION

III-1. Approche traditionnelle

III-2. Concept actuel

IV. CAS PRATIQUE : FABRICATION DE FORMES COMPRIMÉS

IV-1. Développement de la formule

IV-2. Stratégie de validation

V. CONCLUSION

I. INTRODUCTION

**Pourquoi faut-il valider le
procédé de fabrication?**

I. INTRODUCTION

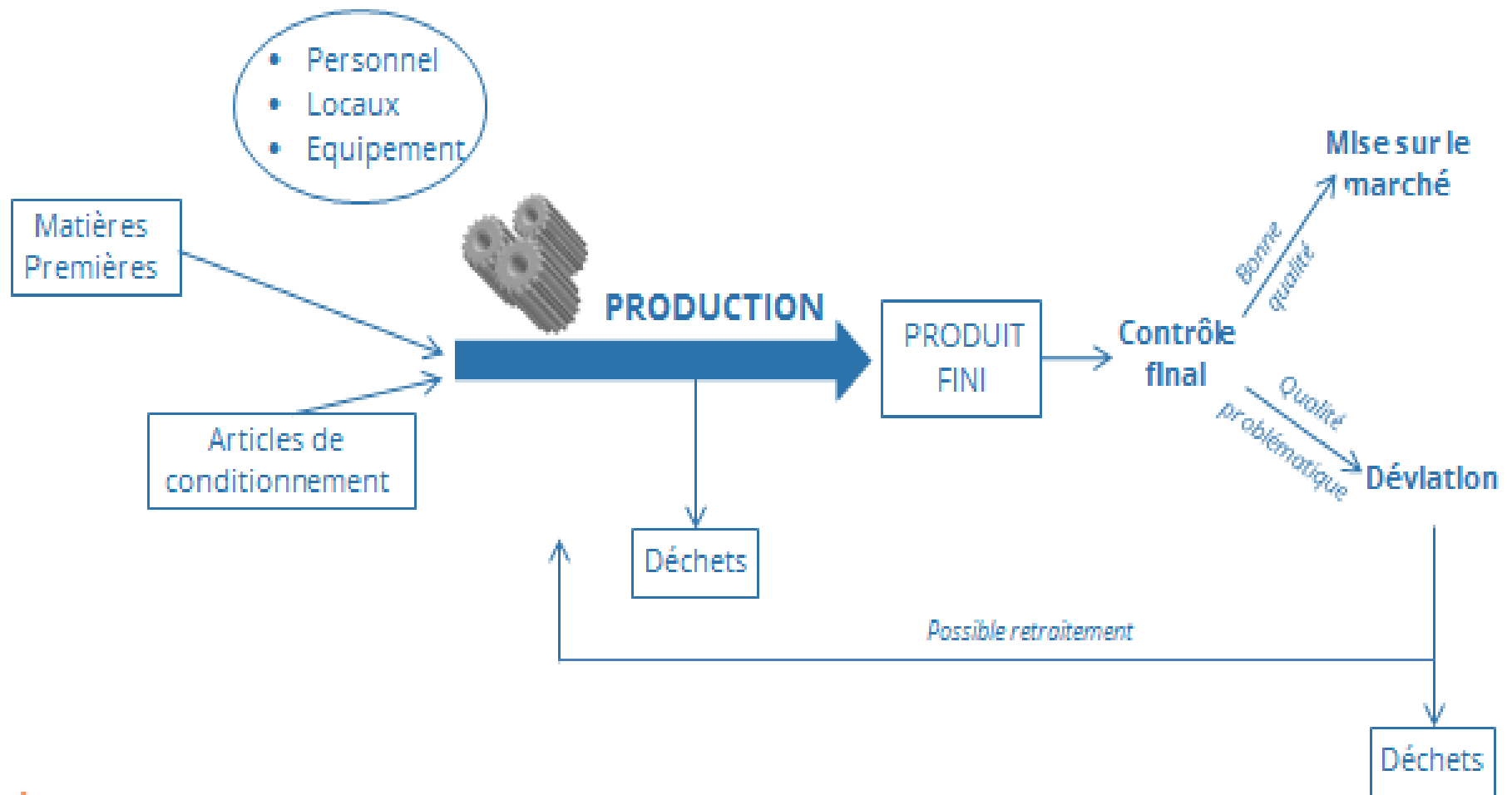
Intérêt de la validation

La validation est vue comme une démarche de progrès. En effet, pour les fabricants, la validation va permettre de :

- **Mieux comprendre le procédé, réduisant ainsi les risques d'incidents lors de la production**
- **Réduire les défauts (moins de retraits)**
- **Alléger les contrôles en cours de production et en fin de fabrication**

Tout ceci participant ainsi à la réduction des coûts.

I. INTRODUCTION



I. INTRODUCTION

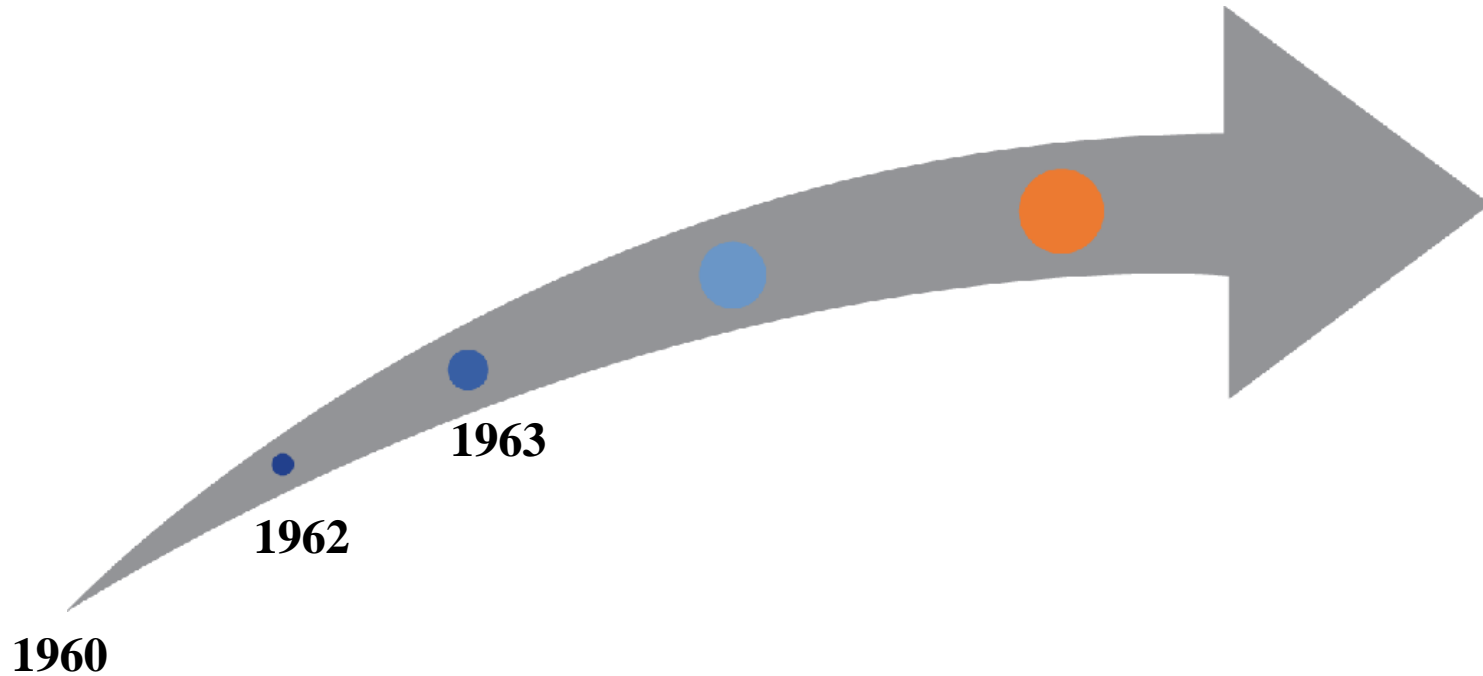
I-1. Définition de termes

Valider ? : Prouver par écrit (documents à l'appui).

Validation ? : Processus qui vise à établir la preuve documentée des résultats escomptés, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication.

I. INTRODUCTION

I-1. Historique de la validation



1960

1962

1963

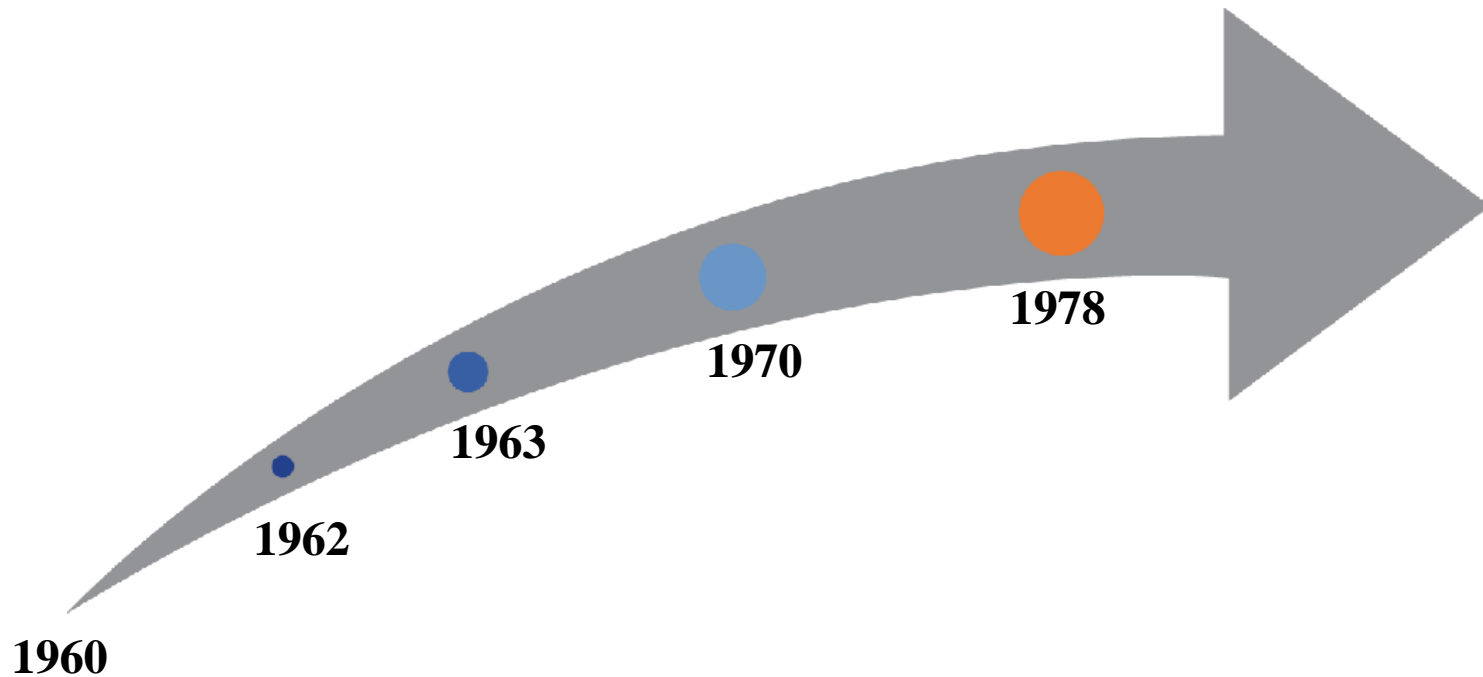
Avant 1960, la validation n'était pas une exigence réglementaire, aucune obligation de prouver la sécurité de leurs médicaments.

1962: scandale du thalidomide (nombreuses malformations de nouveaux nés dont les mères ont utilisé le produit au cours de leurs grossesses).

1963: publication des premiers règlements cGMP basés sur les directives de contrôle industriel.

I. INTRODUCTION

I-1. Historique de la validation

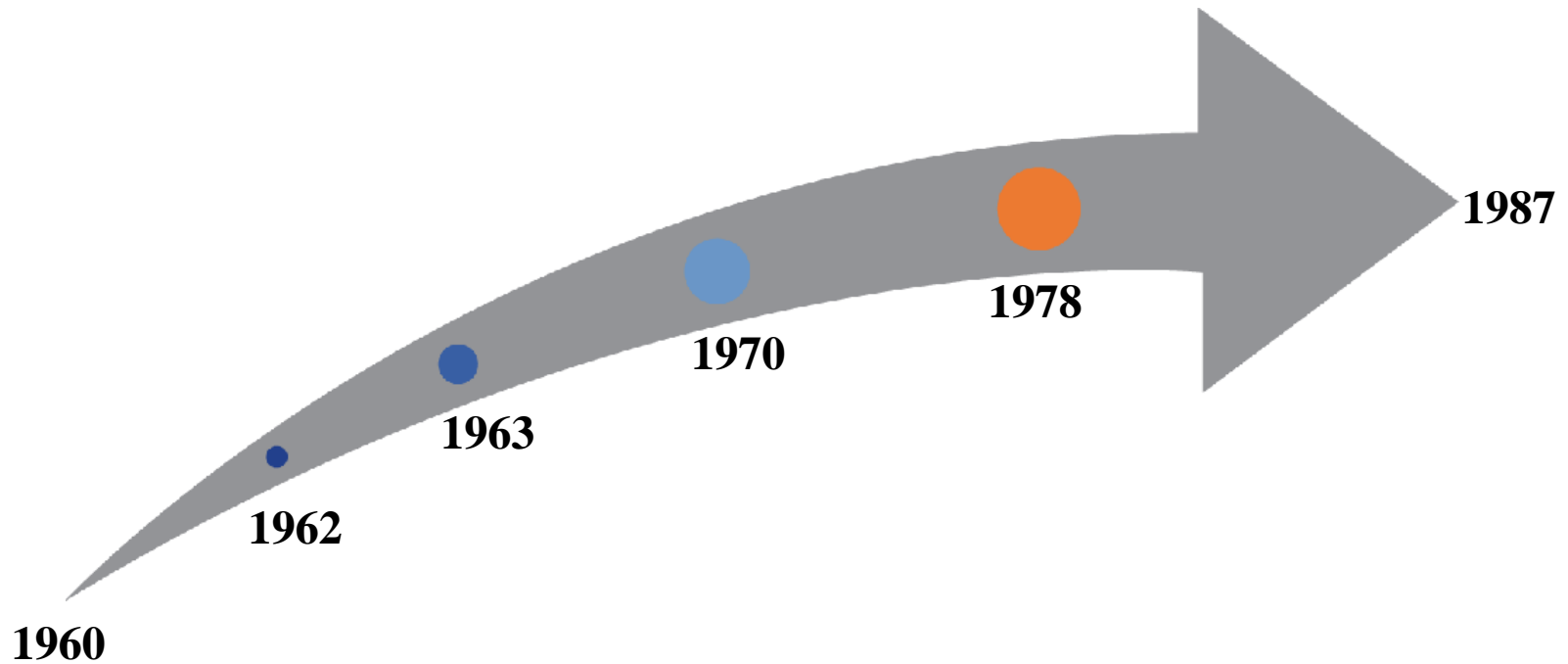


1970: apparition de nouveaux évènements (comprimés de teneurs non uniformes, procédures de stérilisation insuffisante, etc).

1978: le besoin d'une validation de procédé a été exprimé par les autorités et l'expression « *procédé de fabrication validé* » a finalement été définie dans le Programme de Conformité d'Inspections de Processus de Médicament.

I. INTRODUCTION

I-1. Historique de la validation



1978 à 1987: conduite d'un échantillonnage massif et d'essais sur les lots fabriqués, engageant alors une inspection des fabricants jusqu'à ce qu'ils aient prouvés leur conformité. Cependant, cette approche n'était pas entièrement satisfaisante car les échantillons n'étaient pas forcément représentatifs de l'ensemble du lot.

I. INTRODUCTION

I-3. Contexte réglementaire

En 1987, une directive sur les Principes Généraux de Validation de Procédé était écrite pour les industries pharmaceutiques et vétérinaires Américaines. Cette directive est rapidement devenue une source importante d'informations.

Au même moment, la validation informatique, ou la validation de procédés informatisés, est devenue un sujet important. Récemment, cette directive a été mise à jour et donne la définition la plus précise du concept de validation de procédé (U.S. FDA, 2011).

En 1989, la première édition du Guide européen GMP a remplacé toutes les directives nationales dans l'Union Européenne. Ce guide de la Commission Européenne a servi de modèle pour tous les pays Européens.

Le Tableau suivant présente le parallèle entre l'évolution de la réglementation de la validation de procédé de fabrication en Europe et aux Etats-Unis, de 1963 à nos jours.

I. INTRODUCTION

I-3. Contexte réglementaire

ETATS-UNIS		EUROPE
1 ^{er} guide cGMP	1963	-
-	1971	1 ^{ère} édition du Guide Orange – GMP par le PIC
-	1977	2 ^{ème} édition du Guide Orange – GMP par le PIC
<i>Drug process inspections compliance programme, révision des cGMP</i>	1978	-
-	1983	3 ^{ème} édition du Guide Orange – GMP par le PIC
Directive " <i>General Principles on Process Validation</i> "	1987	-
-	1989	Guide Européen des GMP par la Communauté Européenne
Proposition d'amendements cGMP, incluant les règles de la validation	1996	-
-	2001	Directive EMEA : <i>Note for guidance on process validation</i> Guide GMP : annexe 15 Qualification et Validation
-	2010	<i>En cours</i> : révision directive EMEA de 2001
Nouvelle directive <i>Process Validation: General Principles and Practices</i>	2011	-

II. LE PLAN DIRECTEUR DE VALIDATION

II-1. Définition

Le Plan Directeur de Validation (PDV), encore appelé « *Validation Master Plan (VMP)* », est un document qui explique la démarche générale de validation de l'entreprise et présente les différentes approches qu'elle entend utiliser pour établir la performance des procédés.

Le PDV permet de planifier et d'avoir une vue d'ensemble de toutes les activités de validation et de définir clairement les éléments clefs du programme de validation.

Il doit comprendre aussi bien les validations prospectives, rétrospectives ou concomitantes, que les revalidations. Le PDV doit être approuvé par la direction de l'entreprise.

II. LE PLAN DIRECTEUR DE VALIDATION

II-2. Structuration

Introduction	Politique de validation du site, description générale
Structures organisationnelles	Description des responsabilités pour les activités de validation
Description du site, des procédés et du produit	Description brève du site, des procédés et du produit ou référence aux documents adéquats
Considérations spécifiques du procédé	Résumé des caractéristiques spécifiques du site, des procédés... qui sont critiques pour atteindre un produit de qualité et demandent une attention supplémentaire
Liste des produits, procédés, systèmes à valider	Résumé et compilation de toutes les activités de validation
Critères d'acceptation	Relevé général des critères d'acceptation de tous les systèmes listés précédemment
Documentation	Description des formats utilisés pour les protocoles et les rapports
Procédures	Liste des procédures requises
Planification et prévisions	Description des ressources estimées pour le personnel, les équipements et autres besoins spécifiques
Maîtrise des changements	Description du contrôle des changements critiques des matières, facilités, équipements ou procédés

II. LE PLAN DIRECTEUR DE VALIDATION

RESUME

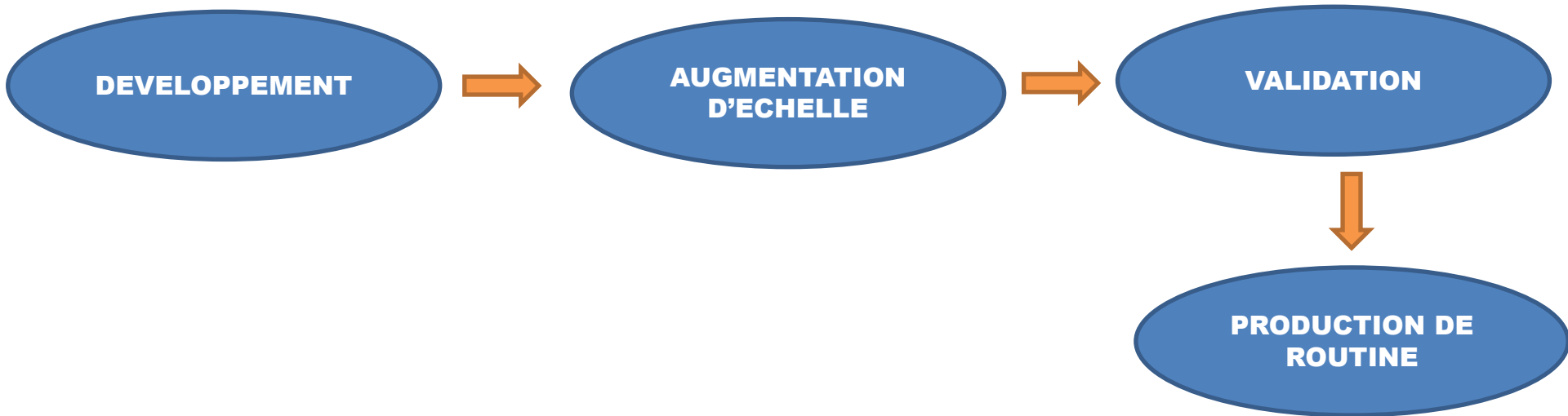
Le PDV devrait être un document résumé qui est bref, concis et clair. Il devrait donner une vue globale et brève des projets, tâches, outils, ressources et méthodes qui seront utilisés.

Les procédures standards font partie intégrante de tout PDV; elles montrent les règles qui doivent être suivies pendant le projet et fournissent les guides à étudier avant de commencer tout travail.

III. DIFFERENTES APPROCHES DE LA VALIDATION

II-1. Approche traditionnelle

L'approche traditionnelle de la validation de procédé décrit les étapes de vie d'un produit en 4 parties. Elle commence par la phase du développement jusqu'à la production commerciale du produit en passant par son industrialisation, selon le schéma si dessous :



III. DIFFERENTES APPROCHES DE LA VALIDATION

II-1. Approche traditionnelle

DEVELOPPEMENT : développement de la formule et du procédé

1. Conception	Préparation des organigrammes Mise en place des procédures d'expériences Mise en place des critères Préparation des plans d'étude et du protocole
2. Mise en jeu des paramètres critiques	Identification des variables critiques Définition des tolérances maximales des variables du procédé
3. Caractérisation	Modification du plan d'étude et du protocole Définition des valeurs nominales pour les variables critiques Définition des tolérances des variables critiques
4. Vérification	Modification du plan d'étude et du protocole Détermination des variables du produit sous des conditions constantes du procédé Préparation des documents de transfert du procédé Finalisation des spécifications du produit

III. DIFFERENTES APPROCHES DE LA VALIDATION

II-1. Approche traditionnelle

AUGMENTATION D'ECHELLE :

La phase de *scale up* correspond au processus d'augmentation de la taille de lot. En effet, il est généralement essentiel de réaliser des lots de taille croissante afin de transférer les résultats de l'échelle du laboratoire (phase de développement) à l'échelle industrielle dans les meilleures conditions.

VALIDATION

PRODUCTION DE ROUTINE

III. DIFFERENTES APPROCHES DE LA VALIDATION

II-2. Concept actuel

APPROCHE DE VÉRIFICATION EN CONTINUE DES PROCÉDÉS

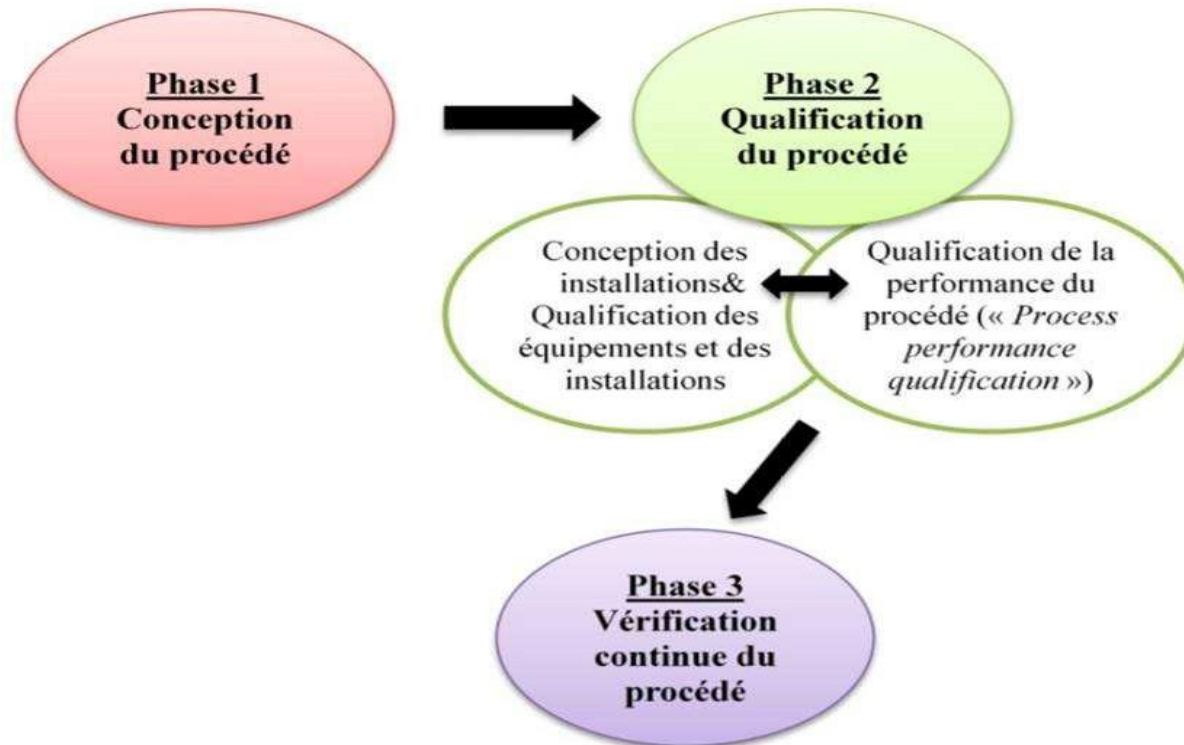


Schéma des étapes de la vie d'un médicament selon cette approche

III. DIFFERENTES APPROCHES DE LA VALIDATION

II-2. Concept actuel

APPROCHE DE VÉRIFICATION EN CONTINUE DES PROCÉDÉS

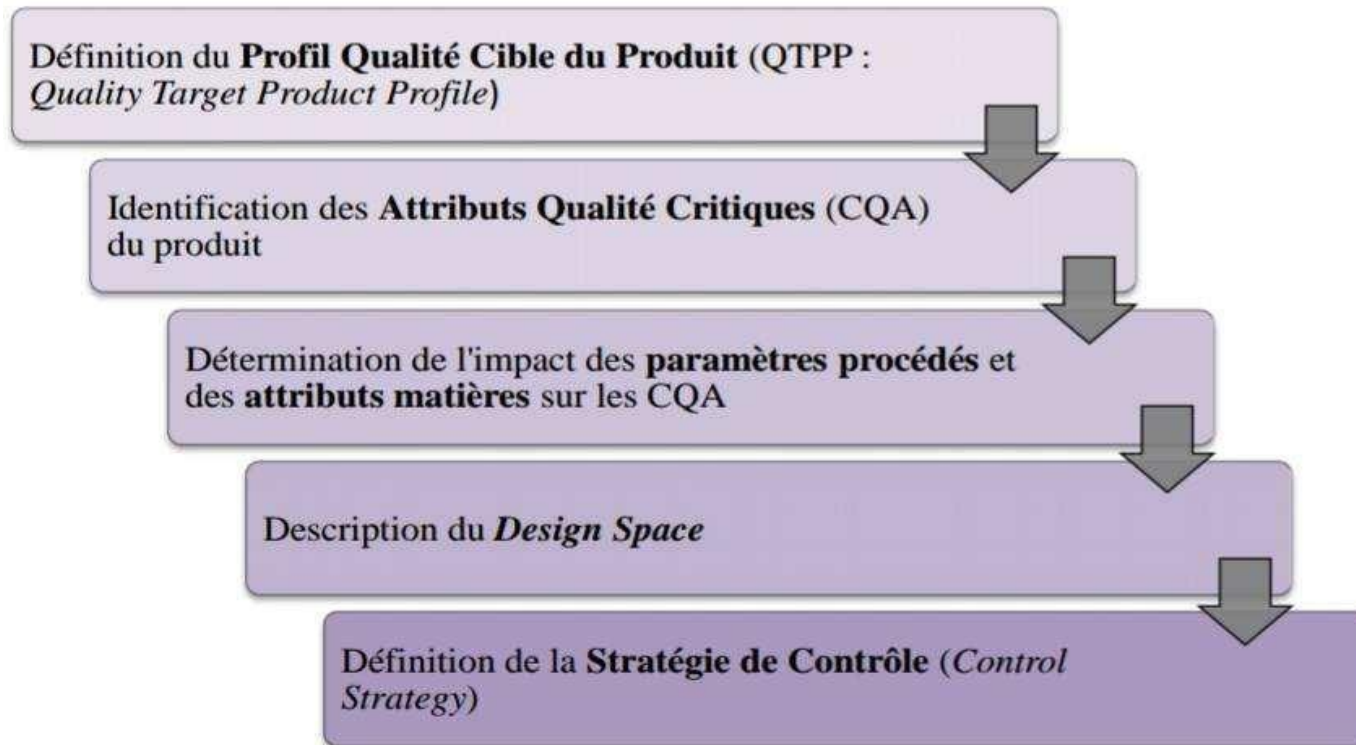
La vérification en continue des procédés constitue la nouvelle approche de validation des procédés de fabrication intégrant le concept de cycle de vie.

Cette nouvelle approche a vu le jour avec les différents textes réglementaires émanant comme « Le General Principles and Practices de la FDA », « Le Guideline on process validation de l'EMA » ou encore « l'ICH Q8 ».

III. DIFFERENTES APPROCHES DE LA VALIDATION

II-2. Concept actuel

APPROCHE DE VÉRIFICATION EN CONTINUE DES PROCÉDÉS



QTPP: carte d'identité du produit, cahier de charges

CQA: propriété relative à la qualité du produit au regard des produits similaires existants

Design space: nouvelle philosophie de l'industrie pharmaceutique évoluant vers une meilleure connaissance des interactions entre produits et procédés

III. DIFFERENTES APPROCHES DE LA VALIDATION

RESUME

Approche traditionnelle	Approche de vérification continue
Statut validé basé sur les données acquises de 3 lots	Validation basée sur la connaissance acquise pendant le développement et la performance du procédé commercial confirmé sur chaque lot
Echantillonnage renforcé pour les lots de validation	Utilise potentiellement des mesures continues sur chaque lot produit
Critère de qualification de performance appliquée sur 3 lots	Critère de qualification de performance appliquée sur tous les lots
Evolution des données indépendante de l'exercice de validation	Evolution des données est partie intégrante de cette approche
Revalidation requise pour la maîtrise des changements	Connaissance scientifique et évaluation du risque réduisent le besoin pour des revalidations
Fournit l'assurance de la performance du procédé au moment de la commercialisation	Fournit l'assurance de la performance du procédé tout au long de la vie du produit

III. DIFFERENTES APPROCHES DE LA VALIDATION

II-2. Concept actuel

APPROCHE DE VÉRIFICATION EN CONTINUE DES PROCÉDÉS

La vérification en continue des procédés constitue la nouvelle approche de validation des procédés de fabrication intégrant le concept de cycle de vie.

Cette nouvelle approche a vu le jour avec les différents textes réglementaires émanant comme « Le General Principles and Practices de la FDA », « Le Guideline on process validation de l'EMA » ou encore « l'ICH Q8 ».

IV. CAS PRATIQUE: FABRICATION DE COMPRIMÉS

IV-1. Développement de la formule

Formules	Quantité principe actif PA1 (µg)	Quantité principe actif PA2 (µg)	Concentration totale (%)
F1	30	50	0,09
F2	40	75	0,13
F3	30	125	0,17

Les comprimés X sont composés de deux principes actifs (PA1 et PA2), à des concentrations négligeables (microdosage).

Trois formules (F1, F2, F3) ont été développées (changement uniquement de la concentration en principes actifs) avec le même procédé de fabrication (granulation, compression, dragéification).

L'analyse de risque a permis d'utiliser une méthode de validation par les extrêmes sur la base des éléments suivants :

IV. CAS PRATIQUE: FABRICATION DE COMPRIMÉS

IV-1. Développement de la formule

- produits à libération immédiate ;
- paramètres des procédés de granulation, compression et dragéification identiques pour les 3 formules ;
- spécifications des tests analytiques et des tests IPC identiques pour les 3 formules ;
- source et profil granulométrique identiques (pour les 2 principes actifs) à ceux de produits fabriqués sur le site avec des procédés, des tailles de lot et des équipements identiques ;
- excipients identiques et de même source pour les 3 formules considérées et pour des spécialités similaires déjà fabriquées (environ 15 formules) sur le site dont le procédé similaire a été validé avec succès ;
- historique du produit : 6 lots pilotes (1/3 de la taille de lot industriel) réalisés (2 lots par formule) avec des résultats conformes et homogènes entre lots de chaque formule et entre formule ;
- le contrôle à libération de chaque lot comporte une uniformité de teneur et un essai de dissolution.

IV. CAS PRATIQUE: FABRICATION DE COMPRIMÉS

IV-2. Stratégie de validation

La validation du produit X est réalisée sur un total de 9 lots. Les lots se succèdent de la manière suivante :

1. F1 lots 1 – 2 – 3 ;
2. F2 lots 1 – 2 – 3 ;
3. F3 lots 1 – 2 – 3.

Le premier lot de chaque formule fait l'objet du nombre maximal de tests IPC et analytiques,

Le second lot de chaque formule fait l'objet d'une réduction du nombre de tests IPC et analytiques,

Le troisième lot de chaque formule fait l'objet de tests IPC et analytiques de type et fréquence identiques à ce qui sera pratiqué en fabrication de routine.

La comparaison des résultats IPC et analytiques entre chaque lot d'une même formule et entre chaque formule permet de s'assurer de la maîtrise du procédé.

IV. CAS PRATIQUE: FABRICATION DE COMPRIMÉS

IV-2. Stratégie de validation

		Mélange		Compression		Dragéification	
		Analytique	IPC	Analytique	IPC	Analytique	IPC
Lots 1	F1	Homogénéité de teneur	HR avant/après calibration Ecoulement Volume apparent Tassement Répartition granulométrique Rendement	Dosage global D, M, F Uniformité de teneur D, M, F Prélèvements conservatoires à Début : 0, 2, 4 et 6 minutes Fin : 2, 4 et 6 min	Masse globale : 15 min Masses unitaires / uniformité de masse : D, M, F Résistance : 30 min Epaisseur : 30 min Désagrégation : D, M, F Rendement	Uniformité teneur Dosage global Test de dissolution Comparaison des profils de dissolution sur les 2 actifs (calcul du facteur de similarité)	Masse globale HR Désagrégation Rendement
	F2			Dosage global D, M, F Prélèvement conservatoire (UT)			
	F3			Dosage global D, M, F Prélèvement conservatoire (UT)			
Lots 2	F1	Prélèvement conservatoire	HR avant/après calibration Rendement	Dosage global D Dosage global sur échantillon moyen Prélèvement conservatoire (UT)	Masse globale : 15 min Masses unitaires / uniformité de masse : D, M, F Résistance : 30 min Epaisseur : 60 min Désagrégation : D Rendement	Uniformité teneur Dosage global Test de dissolution	Masse globale HR Désagrégation Rendement
	F2						
	F3						
Lots 3	F1	-	HR avant/après calibration Rendement	Prélèvement conservatoire (UT et dosage)	Masse globale : 30 min Masses unitaires : D, M, F Résistance : 60 min Epaisseur : D, M, F (et après réglage hauteur de tranche) Désagrégation : D Rendement	Uniformité teneur Dosage global Test de dissolution	Masse globale HR Désagrégation Rendement
	F2						
	F3						

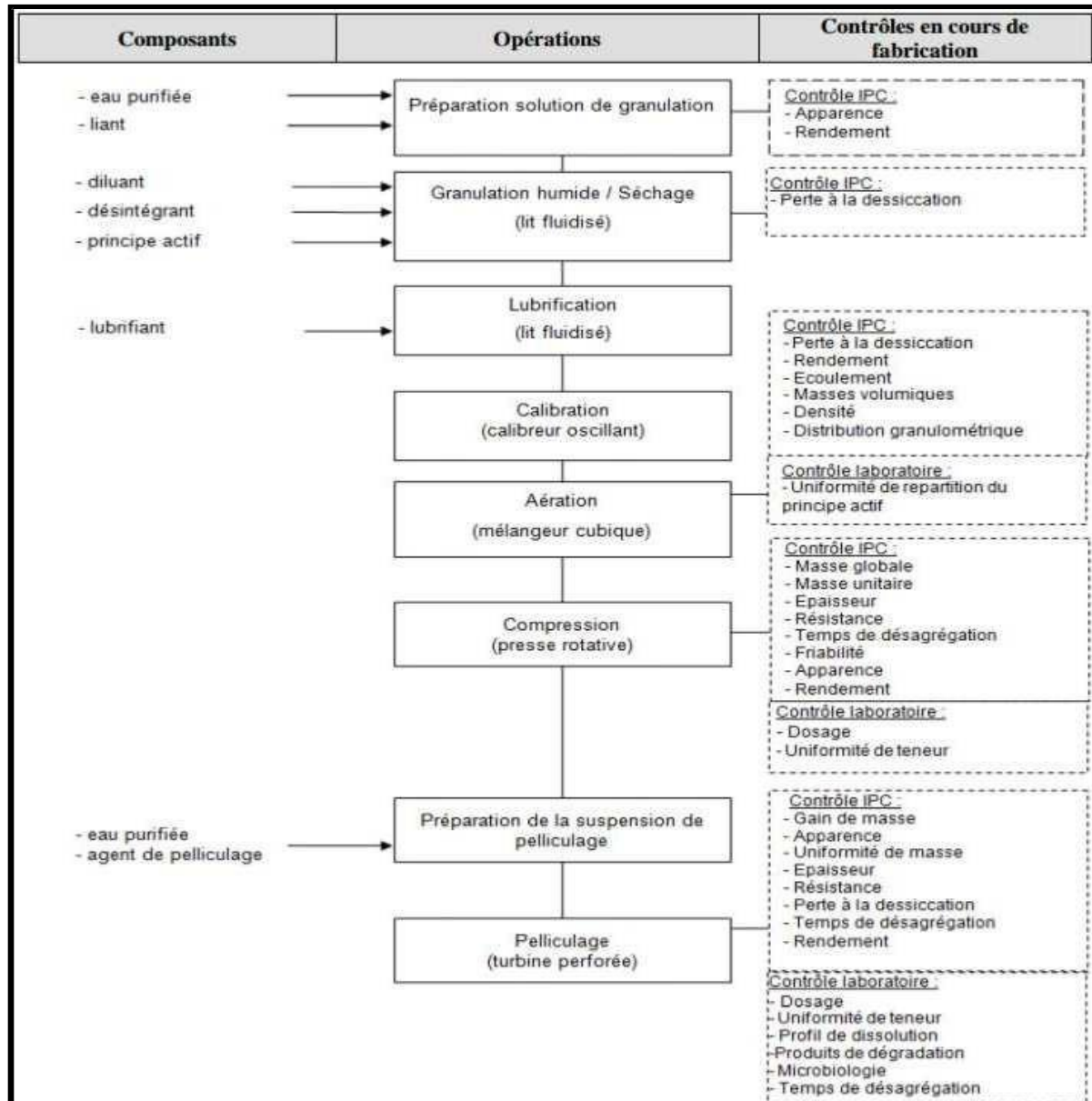
IV. CAS PRATIQUE: FABRICATION DE COMPRIMÉS

IV-2. Stratégie de validation

CRITERE ACCEPTATION	Nombre unites produites	Valeurs individuelles (%) (sans correction de masse)	Valeur moyenne de chaque échantillon (%) (avec correction de masse)	Nombre unites produites	Valeurs individuelles (%) (sans correction de masse)	Valeur moyenne de chaque échantillon (%) (avec correction de masse)
Valeur moyenne 90.0 – 110.0% (avec correction de masse)	14 000	100,6	100,4	1 125 000	100,1	100,5
		101,7			99,0	
		100,9			102,2	
	18 000	99,4	100,5	1 375 000	100,0	99,9
		103,2			100,1	
		100,7			101,5	
	125 000	101,9	101,0	1 500 000	101,9	100,5
		102,9			101,4	
		100,2			102,8	
	180 000	102,7	101,2	1 512 000	100,5	100,8
103,9		100,5				
100,4		103,1				
375 000	102,4	100,6	1 637 000	101,9	99,8	
	101,7			100,7		
	101,0			99,5		
500 000	101,3	100,9	1 887 000	100,2	100,5	
	101,9			100,6		
	100,5			102,7		
625 000	100,2	100,1	2 012 000	100,5	100,4	
	99,3			101,0		
	101,1			100,2		
750 000	99,5	100,6	2 137 000	98,2	99,8	
	102,6			100,2		
	102,2			98,2		
875 000	101,7	100,1	2 262 000	101,9	100,7	
	101,4			100,3		
	99,3			100,0		
1 000 000	100,8	100,7	2 387 000	102,1	100,4	
	102,0			99,4		
	101,6			101,6		
Minimum					98,2	99,8
Maximum					103,9	101,2
Moyenne					101,0	100,5
CV des valeurs individuelles avec correction de masse (%)					0,7	

IV. CAS PRATIQUE: FABRICATION DE COMPRIMÉS

IV-2. Stratégie de validation



IV. CAS PRATIQUE: FABRICATION DE COMPRIMÉS

IV-2. Stratégie de validation

Réponses Variables		Caractéristiques en cours de procédé / du produit fini							
		Homogénéité du prémélange	Chargement	Teneur en eau	Distribution granulométrique	Homogénéité du mélange	Résistance diamétrale	Friabilité	Uniformité de teneur
Prémélange	Vitesse	+++	N/A	N/A	0	+	0	0	+
	Temps	+++	N/A	N/A	0	+	0	0	+
Granulation par cisaillement	Vitesse du cisaillement	N/A	+++	0	+	+	+	0	+
	Quantité de solvant	N/A	++	+	++	+	+	+	+
	Durée	N/A	++	0	++	+	+	+	+
Séchage	Température	N/A	N/A	+++	N/A	0	0	0	0
	Durée	N/A	N/A	+++	++	0	0	0	0
Calibrage	Ouverture de maille	N/A	N/A	N/A	+++	+	0	++	+
Compression	Cadence	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	++	0	+++
	Force de compression	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	+++	+++	+

Fort (+++),

Modéré (++),

Faible (+)

Nul (0)

(N/A : Non Applicable)

IV. CONCLUSION

La validation d'un produit nouveau ou existant implique les efforts de scientifiques à diverses étapes du cycle de vie du produit. Les informations récoltées pendant l'étape de préformulation peuvent former la base d'un programme de validation bien conçu et complet.

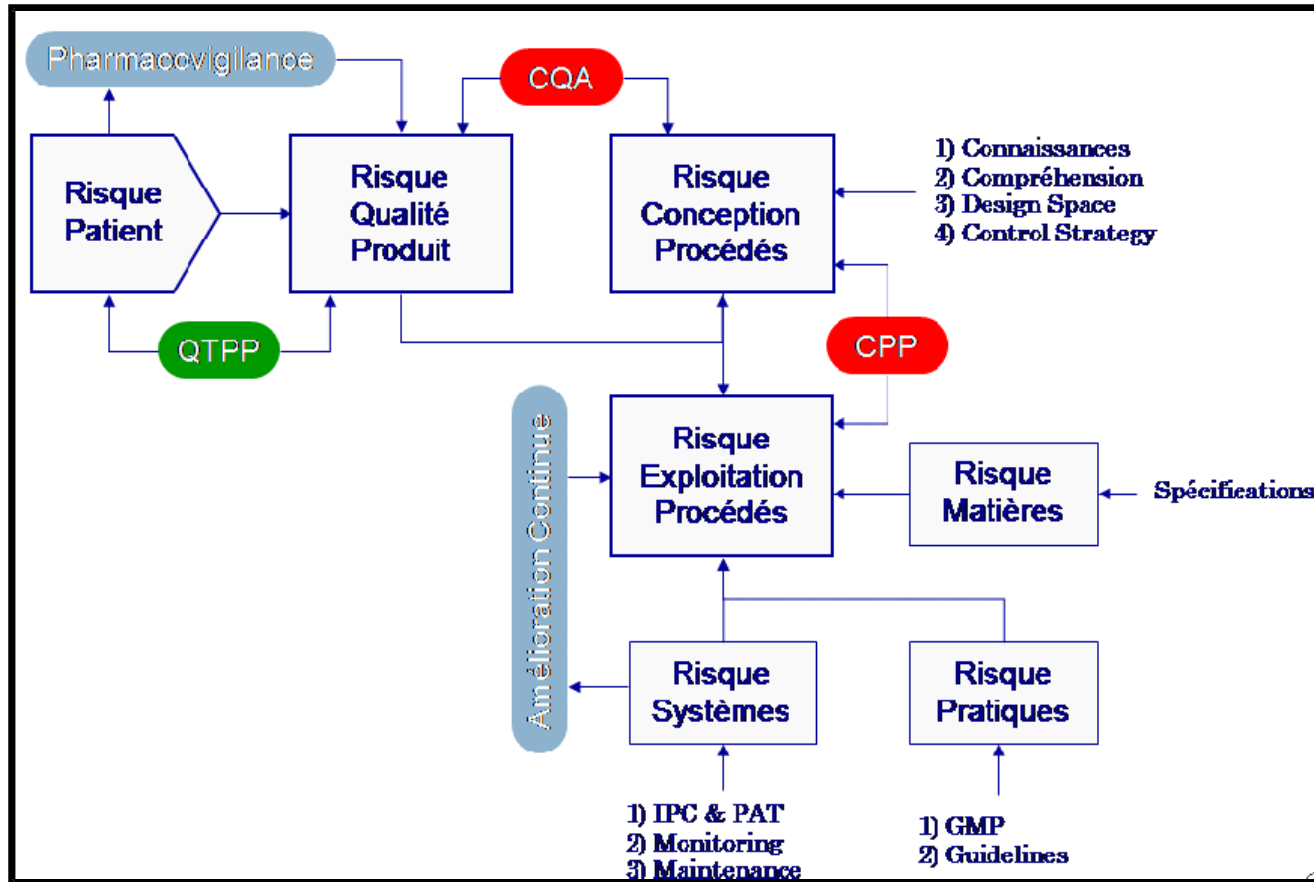
Les considérations de la validation sont élargies afin d'assurer que les facteurs critiques de formulation, analytiques et de procédé sont intégrés dans le programme général de validation. Les paramètres choisis doivent être des indicateurs pertinents d'un procédé contrôlé. Il n'est pas suffisant d'élaborer simplement des tests et des spécifications ; il est plutôt souhaitable de démontrer une relation de cause à effet entre les paramètres testés et les réponses du procédé.

IV. CONCLUSION

Les paramètres choisis doivent être des indicateurs pertinents d'un procédé contrôlé. Il n'est pas suffisant d'élaborer simplement des tests et des spécifications ; il est plutôt souhaitable de démontrer une relation de cause à effet entre les paramètres testés et les réponses du procédé.

La validation de procédé de fabrication est bien acceptée et considérée comme une partie de la gestion de qualité. Elle a de nombreux avantages aussi bien pour les fabricants que pour les patients. L'avenir de la validation de procédé est d'un grand intérêt, particulièrement avec l'expansion mondiale de la fabrication et le désir de normes et d'exigences internationales harmonisées.

MANAGEMENT DU RISQUE



L'ICH Q9 fournit une approche systématique pour l'évaluation de la gestion du risque qualité en proposant les principes et des exemples d'outils qui peuvent être appliqués à tous les aspects de la qualité du produit, tout au long de la vie du produit. Il recommande qu'une approche de gestion des risques soit mise en place.

Cependant il laisse le libre choix à l'entreprise sur l'utilisation des outils nécessaires à cette gestion, chacun ayant ses avantages et ses inconvénients.

Merci