

# CERTIFICATION DES MOYENS QUALIFICATION - VALIDATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

*BPF : ligne directrice particulière n°15*

*Armand KOFFI*

*MCA en Pharmacotechnie Industrielle / UFR SPB Université Félix Houphouët Boigny*



# PLAN

## *Introduction*

### **I. Les références réglementaires**

### **II. Les différents éléments de la certification des moyens**

#### **II.1. Qualification**

#### **II.2. Définition des besoins et des risques / criticité**

#### **II.3. Cahier des charges**

#### **II.4. Audit**

#### **II.5. Validation Définition**

### **III. Démarche et opérations de validation**

#### **III.1. Planification et Plan de validation**

#### **III.2. Exemples: validation de procédé, validation de méthode**

# Introduction

- **Objectif de la validation des procédés pharmaceutiques :**

**La sécurité et l'efficacité du médicament**

- **Maitriser la validation d'un procédé constitue une bonne pratique professionnelle ; Pourquoi ?**

➤ **Permet une bonne connaissance de tous les critères de qualité et paramètres déterminants du procédé et donc de limiter le risque de rejet du produit (ex: non-conformité d'un lot, rappel, etc...)**

➤ **Enjeu également financier**

## *Introduction (Suite)*

- Les termes « validation » et « qualification » souvent utilisés, mais avec confusion

### *Validation :*

- résultat de l'ensemble des exercices de qualification qui aboutissent à une compréhension complète du procédé;
- concept général qui englobe tous les documents et tests de qualification

### *Qualification :*

terme spécifique à un test ou un protocole qui doit être mis en œuvre pour comprendre un sujet spécifique

 **mettre en œuvre des moyens de preuves et de justifications sûrs :**

**Certification des moyens  
processus de Qualification et de validation**

*ou encore avec*

- *le cahier des Charges*
- *les audits*
- *l'analyse de risque*



## *Introduction (Suite)*

Depuis 2005, il y'a deux approches dans le processus de validation :

- **L'approche minimale = Etat actuel**
- **L'approche améliorée = Etat escompté**

<b>Aspect</b>	<b>Approche minimale</b>	<b>Approche améliorée Quality by design</b>
<b>Développement global du produit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Empirique</li> <li>▪ La recherche porte sur une variable à la fois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Compréhension systématique, mécanique des critères déterminants et des paramètres du procédé</li> <li>▪ Expériences multivariées pour comprendre le produit et le procédé</li> <li>▪ Etablissement d'un design space</li> <li>▪ Utilisation d'outils PAT</li> </ul>
<b>Procédé de fabrication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Figé</li> <li>▪ Validation principalement basée sur les premiers lots (3 lots)</li> <li>▪ Priorité à l'optimisation et à la reproductibilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ajustable au sein du design space</li> <li>▪ Approche cycle de vie de la validation et vérification continue du procédé</li> <li>▪ Priorité à la solidité et à la stratégie de contrôle</li> <li>▪ Utilisation des méthodes de contrôle des procédés statistiques</li> </ul>

Aspect	Approche minimale	Approche améliorée Quality by design
<b>Contrôle des procédés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais en cours de fabrication principalement pour les décisions de go/ no-go</li> <li>• Analyse hors ligne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utilisation des outils PAT avec des contrôles préventifs et par rétroaction adaptés</li> <li>▪ Suivi et identification des tendances au niveau des opérations pour favoriser les efforts d'amélioration continue post-approbation</li> </ul>
<b>Cahier des charges produit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Moyens de contrôle primaire</li> <li>▪ Basé sur les données du lot disponibles au moment de l'enregistrement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Partie intégrante de la stratégie globale de contrôle qualité</li> <li>▪ Basé sur la performance produit visée et des données de référence pertinentes</li> </ul>



Aspect	Approche minimale	Approche améliorée Quality by design
<b>Stratégie de contrôle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Qualité des médicaments contrôlée principalement via des essais intermédiaires (matériaux en cours de traitement) et sur le produit final</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Qualité du médicament garantie par une stratégie de contrôle basée sur le risque pour favoriser une bonne compréhension du produit et du procédé</li> <li>▪ Passage du contrôle qualité en amont avec la possibilité de tests de libération en temps réel ou de réduction des essais sur le produit final</li> </ul>
<b>Gestion du cycle de vie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réactive (résolution des problèmes et actions correctives)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Actions préventives</li> <li>▪ Facilitation de l'amélioration continue</li> </ul>

La motivation principale qui a mené à la mise en œuvre de la démarche QbD est décrite dans l'extrait de la **directive ICH Q8A** :

***« Il est important de reconnaître que la qualité ne peut pas être testée à l'intérieur du produit; la qualité devrait être construite dans le produit via sa conception »***

# PLAN

## *Introduction*

### **I. Les références réglementaires**

### **II. Les différents éléments de la certification des moyens**

#### **II.1. Qualification**

#### **II.2. Change control**

#### **II.3. Définition des besoins et des risques / criticité**

#### **II.4. Cahier des charges**

#### **II.5. Audit**

#### **II.6. Validation Définition**

### **III. Démarche et opérations de validation**

#### **III.1. Planification et Plan de validation**

#### **III.2. Exemples: validation de procédé, validation de méthode**

# I. LES REFERENCES REGLEMENTAIRES (CADRE LEGISLATIF)

- Textes de base:

- LD 13 BPF
- Annexe **15** Eur. GMP
- **21 CFR 211** FDA (*Food and Drug Administration*)



- Et bien d'autres encore:



*EMA (European Medicines Agency),*

*ICH (International Conference on Harmonisation)*

*Q7/Q9, ISO,*

*PIC/S (Pharmaceutical Inspectors Co-opération Scheme)*

*Japon, Canada, Australie,....PDA,*

# I. LES REFERENCES REGLEMENTAIRES (CADRE LEGISLATIF)

- Les autorités compétentes jouent un rôle crucial dans l'établissement de la législation ainsi que dans l'évaluation/l'inspection des nouveaux procédés, nouvelles infrastructures, méthodes et demandes d'enregistrement de nouveaux produits pharmaceutiques;
- Ces autorités sont chargées **d'approuver tout ce qui est « validé »** avant la délivrance de l'AMM.

# I. LES REFERENCES REGLEMENTAIRES (CADRE LEGISLATIF)

- Les fabricants sont tenus .....de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations.....
- .....par la mise en place de procédures de Qualification / Validation
- Ainsi que pour tout changement apporté aux installations, aux équipements, et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit....
- Ces procédures doivent être basées sur une évaluation préalable des risques.....



# PLAN

## *Introduction*

## I. Les références réglementaires

## II. Les différents éléments de la certification des moyens

### II.1. Qualification

### II.2. Change control

### II.3. Définition des besoins et des risques / criticité

### II.4. Cahier des charges

### II.5. Audit

### II.6. Validation Définition

## III. Démarche et opérations de validation

### III.1. Planification et Plan de validation

### III.2. Exemples: validation de procédé, validation de méthode

# II. LES DIFFERENTS ELEMENTS DE LA CERTIFICATION DES MOYENS

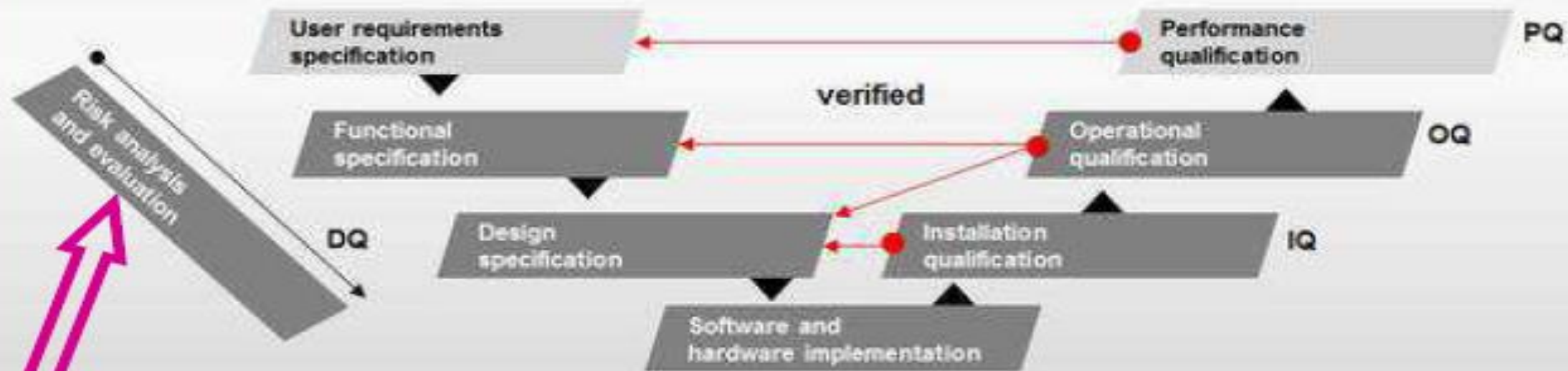
## II.1 La Qualification

- Action de **prouver** et de **documenter** qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et **conduisent réellement aux résultats attendus.**
- **La qualification fait partie de la validation**, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé.





Tous les équipements utilisés dans le laboratoire doivent être **conformes aux spécifications requises** pour leur utilisation, et régulièrement **maintenus et qualifiés** dans des conditions **adaptées à leur usage**.



**Définition des spécifications**

▭ = Purchaser

▭ = Supplier



## **Les différentes phases successives de Qualification:**

- *Qualification de conception QC*
- *Qualification d'installation QI*
- *Qualification opérationnelle QO*
- *Qualification de performances QP*

**La qualification de conception** est constituée des spécifications des caractéristiques du projet et décrites dans le **cahier des charges techniques**

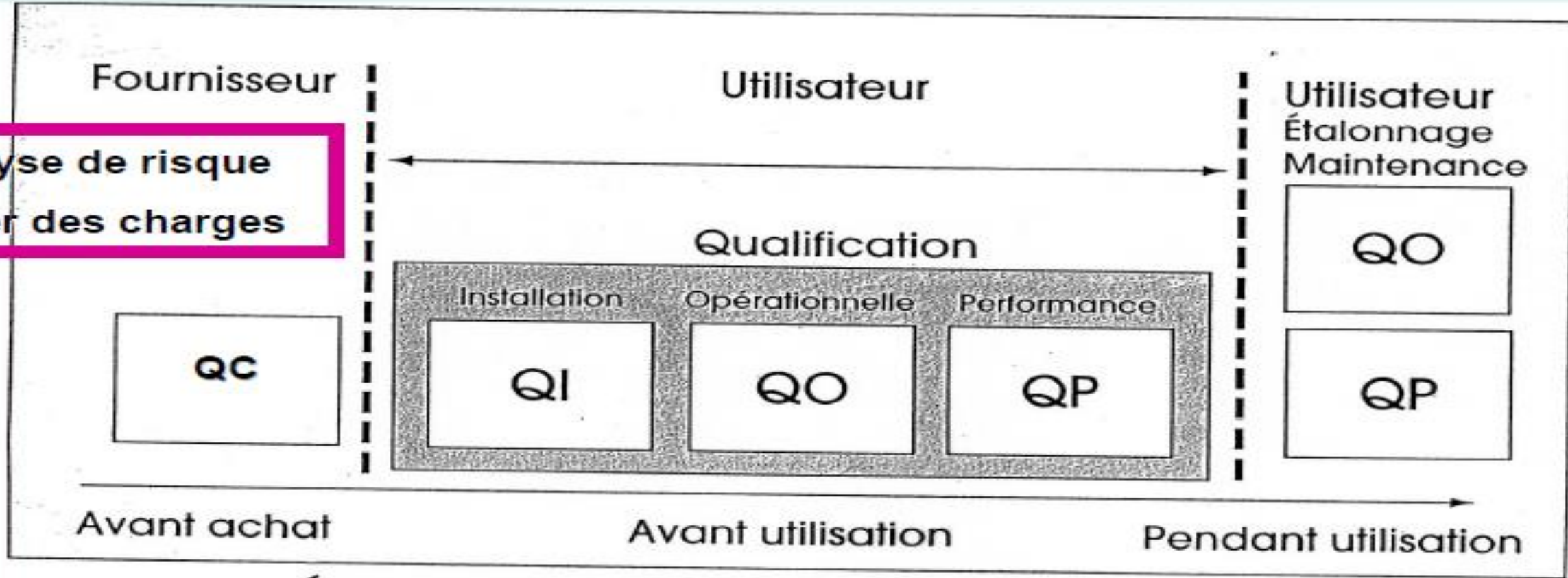
Ces éléments doivent être établis conjointement, approuvés, vérifiés et être en accord avec les BPF relatives au projet

**La qualification d'installation** contrôle la **conformité** des installations, de la documentation et l'établissement des procédures de qualification interne

La qualification opérationnelle contrôle la mise en route, le fonctionnement, les systèmes de sécurité, la rédaction et la vérification des procédures opératoires SOP ainsi que celles de maintenance préventive

La qualification de performance contrôle les résultats obtenus par l'équipement et la conformité avec le CCTechn. Ainsi que la reproductibilité des résultats

***La qualification est partie intégrante du processus de Validation***



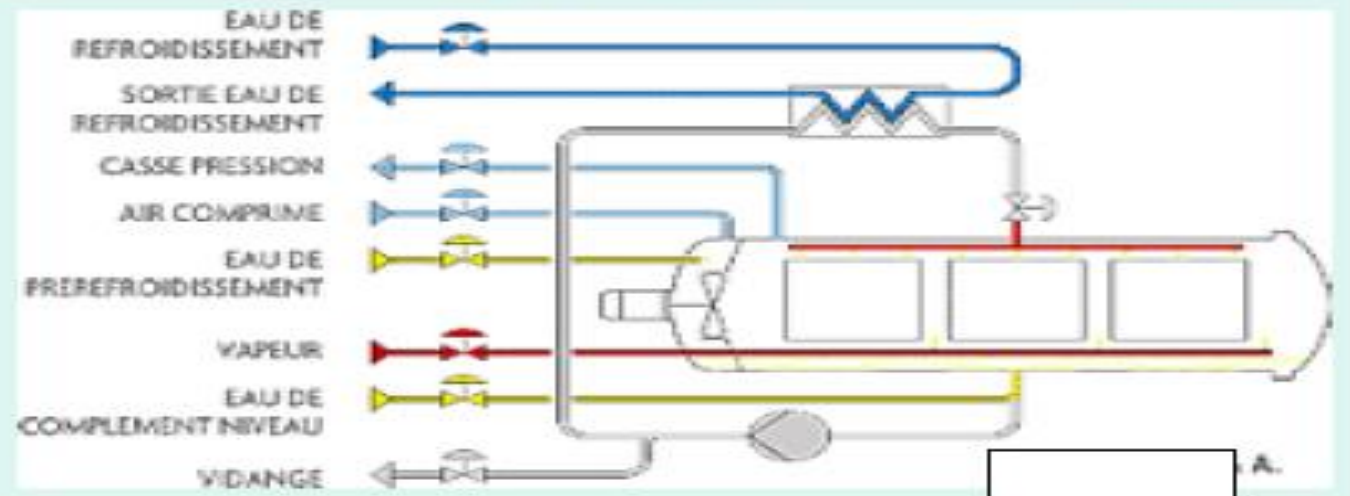
Étape de la qualification d'équipement

✓ **Etalonnage**

✓ **Fonction métrologique**

**traçabilité**

# • La Qualification d'un autoclave ??



*Qualification !! In fine !!*



# PLAN

## *Introduction*

## I. Les références réglementaires

## II. Les différents éléments de la certification des moyens

### II.1. Qualification

### II.2. Change control

### II.3. Définition des besoins et des risques / criticité

### II.4. Cahier des charges

### II.5. Audit

### II.6. Validation Définition

## III. Démarche et opérations de validation

### III.1. Planification et Plan de validation

### III.2. Exemples: validation de procédé, validation de méthode

## II.2 Le Change Control

- **Tout changement** réalisé après la qualification initiale ou tout projet d'investissement doit être **évalué afin de mesurer l'impact sur le produit.**
- La demande de changement est **tracée** dans un change control, permettant **d'évaluer la nécessité ou non de qualifier/valider** cette modification et de **déterminer le niveau d'exigence** à fournir
- **Sous le contrôle de l'Assurance Qualité**





## II.2 Le Change Control

### □ Définition :

- **Processus permettant de tracer toutes les demandes de changement réalisées au sein d'une entreprise**
- **Procédure de contrôle des modifications qui assure la maîtrise des changements par l'Assurance qualité**



## II.2 Le Change Control

### □ Principe :

- Evaluer l'impact de la modification sur les différents services
- Prendre en compte les conséquences de la modification sur le système ou le procédé étudié, ainsi que les répercussions plus larges sur d'autres systèmes et procédés de l'entreprise



# Schéma du Principe du change control :

## Ouverture du change control:

demande de changement / définition du besoin

**Analyse de l'impact du changement;** sécurité, qualité, procédé, procédure, maintenance ...

**Le changement lié à l'équipement, système, utilité... a t'il un impact sur le produit ?**

**OUI**

**Nécessité de Qualification**

**NON**

**Pas de qualification / Validation**

Evaluation de **la criticité** par une **analyse de risques**: quelle (s) étape (s) est (ou sont) à effectuer?

# Le niveau de qualification est propre à chaque cas en fonction de différents impacts, pas de règle fixe.

***Ex 1: Le changement d'une grille de tamis de fond de cuve sur un LAF peut avoir un impact sur :***



- **l'aspect documentaire (QI):** modification d'une pièce → certificat matière
- **L'opérationnel (QO):** montage, démontage, paramètre séchage modifié?
- **Le produit (QP/validation):** permet-elle d'atteindre le même produit (granulométrie, taux d'humidité)?
- **Le nettoyage (Validation de nettoyage):**  
La recette de nettoyage initiale est elle toujours efficace ?



***Ex 2: Le changement de moteur sur une mireuse semi-automatique peut avoir un impact sur :***

- **l'aspect documentaire (QI):** certificat du nouveau moteur
- **L'opérationnel (QO):** un étalonnage par la métrologie (QO) serait nécessaire



## II.2 Le Change Control

**En fonction du changement, les impacts sur les activités de Qualification/Validation peuvent être complètement différents.**



**Intérêt du change control :**

**limiter les activités de Q/V lorsqu'elles ne sont pas nécessaires et surtout maîtriser les changements, d'où l'analyse d'impact qui est essentielle**

# PLAN

## *Introduction*

### *I. Les références réglementaires*

## **II. Les différents éléments de la certification des moyens**

### *II.1. Qualification*

### *II.2. Change control*

### **II.3. Définition des besoins et des risques / criticité**

### **II.4. Cahier des charges**

### **II.5. Audit**

### **II.6. Validation Définition**

## **III. Démarche et opérations de validation**

### **III.1. Planification et Plan de validation**

### **III.2. Exemples: validation de procédé, validation de méthode**



## II.3 Définition des besoins et des risques / criticité

- Identifier les fonctions et organes critiques du système
- Est considéré critique tout élément
  - soit en contact direct avec le produit
  - soit dont le fonctionnement affecte la conformité du produit

On réalise une **identification des fonctions** et puis un **découpage organique** du système



# Analyse de risque

- identifier et traiter méthodologiquement les risques relatifs quelles que soient la nature ou l'origine de ces risques.

*Processus comportant trois volets : **évaluation,** gestion et communication des risques.*



Impact	Probability				
	5	4	3	2	1
5	Yellow	Yellow	Red	Red	Red (with blue dot)
4	Light Green	Yellow	Yellow (with blue dot)	Red	Red (with blue dot)
3	Light Green	Light Green	Yellow	Yellow (with blue dot)	Red
2	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Yellow
1	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow
	A	B	C	D	E

**Risk Probability and Impact Assessment**  
 Probability: A – Rare; B – Unlikely; C- Possible; D – likely; E – Frequent  
 Impact: 1= Up to \$100K; 2= up to \$1MM; 3= up to \$5MM; 4= up to \$10MM; 5 =>\$10MM

Conséquences	Probabilité			
	Fréquent ou peu fréquent	Rare	Extrêmement Rare	Extrêmement improbable
Mineures	Light Purple	Light Purple	Light Purple	Light Purple
Significatives	Red	Light Purple	Light Purple	Light Purple
Critiques	Red	Red	Light Purple	Light Purple
Catastrophiques	Red	Red	Red	Light Purple

Red Risk: inacceptable

# Quelques directions pour l'analyse des risques

Domaine de risque		Description
<b>Sécurité</b>	<b>Produit</b>	Impact sur la sécurité du produit, du conditionnement primaire et secondaire ?
	<b>Personnel et environnement</b>	Impact sur la sécurité des opérateurs ou de l'environnement?
<b>Qualité</b>	<b>Matière</b>	Les matières premières, le produit (en cours ou fini), le conditionnement primaire, l'étiquetage, l'impression ... sont ils affectés?
	<b>Procédé</b>	Impact sur une étape du procédé de fabrication?
<b>Identification</b>		Le système permet il d'imprimer ou d'identifier un produit?

Domaine de risque		Description
Environnement	Disposition	La disposition ou l'environnement du système peut il impacter la ou les fonctionnalité (s) du système (ex: la lumière pour l'inspection, rejet) et ainsi changer le statut d'un produit ?
	Distribution	Impact sur le produit du flux des matières et des matériaux lié à ce changement ?
Données	Contrôle	Le système permet il d'utiliser des données et d'effectuer des contrôles pour définir la conformité du produit?
	Collecte	Le système permet il d'enregistrer des données qui doivent être disponibles pour les autorités, ou être utiliser pour faire des études/analyses?

# PLAN

## *Introduction*

### I. Les références réglementaires

## **II. Les différents éléments de la certification des moyens**

### II.1. Qualification

### II.2. Change control

### II.3. Définition des besoins et des risques / criticité

### **II.4. Cahier des charges**

### **II.5. Audit**

### **II.6. Validation Définition**

## **III. Démarche et opérations de validation**

### **III.1. Planification et Plan de validation**

### **III.2. Quelques paramètres critiques**

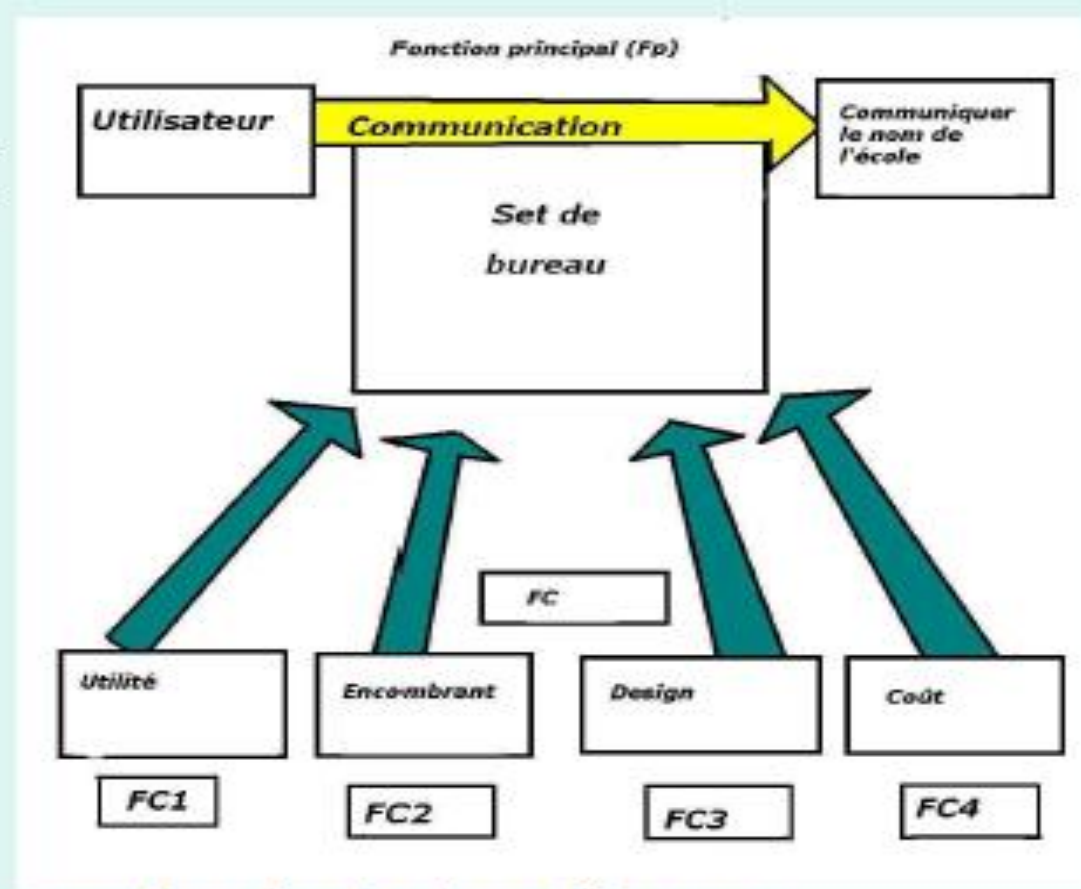
## II.4. Cahier des charges (CDC)



- **« principales conditions de la vente et des obligations de l'adjudicataire »**
- document contractuel entre le client et le prestataire/vendeur, mais il ne constitue pas à lui seul le contrat commercial
- le cahier des charges sert à formaliser les besoins et à les expliquer
- obligation générale d'information du vendeur ou du prestataire
- **énumérer les contraintes techniques avérées.**
  - expression des besoins techniques commandés et livrés
  - résultat d'une analyse quantitative et qualitative du projet, dans son ensemble.<sup>37</sup>

Mais aussi des contraintes :

- économiques
- environnementales
- humaines
- industrielles
- matérielles



**.....cahiers de clauses administratives,  
techniques, soit générales soit spécifiques**



**Comment rédiger le cahier des charges !!**

## STRUCTURE DE BASE D'UN CAHIER DES CHARGES



Page de garde



Sommaire



Page 1



Page 2



Page 3



Page 4



Page 5



Annexes

—( Copyright © Webodrey.fr )—

## Cahier des Charges Fonctionnel

Fonction de service	Critère	Niveau
<b>FP1</b> : Permettre au conducteur de se déplacer aisément dans un milieu urbain.	Vitesse	0 – 16 km/h
	Accélération et décélération en fonctionnement normal	1,5 m·s <sup>-2</sup> minimum
	Distance d'arrêt maximal	3 m à 16 km/h
	Manipulation intuitive	Commande naturelle pour les réflexes humains
<b>FC1</b> : Donner au conducteur une sensation de stabilité.	Temps de réponse de 0 à 5 km/h	1 s maximum
	Dépassement d'inclinaison	< 30%
	Inclinaison du châssis par rapport à la verticale	Nulle à convergence $\lim_{t \rightarrow \infty} \psi(t) = 0$
<b>FC2</b> : Rester insensible aux perturbations provenant de la route.	Hauteur de la marche de trottoir franchissable à 5 km/h	2 cm maximum
	Perturbations dues à la route, nature du sol (pavés, franchissement d'un trottoir,...)	Plage de fréquences de 0 à 300 Hz
<b>FC3</b> : Rester manœuvrable dans la circulation	Dérapage	Aucun
	Basculement	Aucun
	Rayon de virage minimum	Vitesse   Rayon minimum





## 1. GENERALITES

- 1.1 Présentation de l'entreprise
- 1.2 Présentation du projet
- 1.4 Obligations générales du soumissionnaire
- 1.5 Obligations générales du maître de l'ouvrage

## 2. EXPRESSION DES BESOINS

- 2.1 Conception technique et ergonomique du site
- 2.2 Réalisation graphique
- 2.3 Réalisation technique
- 2.4 Recette et mise en production - Documentation
- 2.5 Prestations de maintenance

## 3. CONTRAINTES SPECIFIQUES LIEES AU PROJET

- 3.1 Contraintes en terme de délais
- 3.2 Contraintes sécuritaires
- 3.3 Contraintes d'ordre technique
- 3.4 Livraison du site

## 4. REMISE DES PROPOSITIONS COMMERCIALES

- 4.1 Délais de remise et contenu des propositions commerciales
- 4.2 Conséquences de la remise de la proposition commerciale et de l'acceptation du maître de l'ouvrage.
- 4.3 Responsables - Notifications - preuves



## 5. DOCUMENTS CONTRACTUELS

## 6. RESPONSABILITES ET ASSURANCES

### 6.1 Responsabilités

### 6.2 Assurances

## 7. PROPRIETE INTELLECTUELLE

## 8. MODALITES ET DETERMINATION DU PRIX

## 9. ETABLISSEMENT DES FACTURES

## 10. CESSION DU CONTRAT- SOUS TRAITANCE

## 11. CONFIDENTIALITE

## 12. CONDITIONS DE RESILIATION

## 13. ELECTION DE DOMICILE

## 14. DROIT APPLICABLE - LANGUE UTILISEE

## 15. LITIGES

### 15.1 Médiation

### 15.2 Compétence judiciaire

# PLAN

## *Introduction*

### I. Les références réglementaires

## **II. Les différents éléments de la certification des moyens**

### II.1. Qualification

### II.2. Change control

### II.3. Définition des besoins et des risques / criticité

### II.4. Cahier des charges

### **II.5. Audit**

### **II.6. Validation Définition**

## **III. Démarche et opérations de validation**

### **III.1. Planification et Plan de validation**

### **III.2. Exemples: validation de procédé, validation de méthode**



## 11.5 Audit



L'audit est une **expertise professionnelle** effectuée par un agent compétent et impartial aboutissant à un jugement sur les états techniques, le contrôle interne, l'organisation, la procédure, ou une opération quelconque d'une entité.

**Il s'agit donc d'opérations d'évaluations, d'investigations, de vérifications ou de contrôles,**

*.....en raison d'exigences réglementaires ou normatives. Ces exigences stipulent que ces opérations correspondent à des **procédures écrites avec des responsables identifiés***

*L'audit est un outil **d'amélioration continue**; il permet de faire le point sur l'existant afin d'en dégager les points faibles ou non conformes. Il permet de mener les actions nécessaires pour **corriger les écarts et dysfonctionnements relevés.***

## Norme ISO 10011

**« Examen périodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies, si ces dispositions sont mises en oeuvre de façon efficace et si elles sont aptes à atteindre les objectifs ».**

Un **audit qualité** est l'évaluation formelle, systématique et indépendante que la qualité d'un produit, d'un processus ou d'un système respecte les dispositions établies. Il permet d'identifier les écarts par rapport à un référentiel donné.

il peut aboutir à une certification officielle <sup>44</sup>

# PLAN

## *Introduction*

### *I. Les références réglementaires*

## **II. Les différents éléments de la certification des moyens**

### *II.1. Qualification*

### *II.2. Change control*

### *II.3. Définition des besoins et des risques / criticité*

### *II.4. Cahier des charges*

### *II.5. Audit*

### **II.6. Validation Définition**

## **III. Démarche et opérations de validation**

### **III.1. Planification et Plan de validation**

### **III.2. Exemples: validation de procédé, validation de méthode**

## II.6 . Validation; Définition :

*Établissement de la preuve documentée, en conformité avec les principes de BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés*

*La validation est une opération destinée à démontrer, documents à l'appui, qu'une procédure, un procédé ou une activité conduit effectivement aux résultats escomptés.*

La validation d'un procédé peut prendre la forme d'une **validation prospective, concomitante ou rétrospective**, ou d'une certification ou revalidation du procédé

## Validation prospective

### Définition BPF :

**« Validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente »**

**Généralement 3 lots consécutifs (de taille identique aux futurs lots industriels) répondant aux paramètres arrêtés équivalent à une validation de procédé. Ces 3 lots peuvent être commercialisés si l'ensemble des résultats sont conformes.**

**Documents requis : protocole et rapport de validation**

# *Validation simultanée (ou concomitante)*

## **Définition BPF :**

**« Validation effectuée durant la production de routine de produits destinés à la vente »**

**Applicable à titre exceptionnel au cours de la production de routine sur des lots destinés à la vente.**

**Documents requis : protocole et rapport de validation**

***Mais nécessité de justifier, de documenter et d'approuver par l'Assurance Qualité***



# Validation rétrospective

## Définition BPF :

**« Validation d'un procédé pour un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et aux contrôles du lot »**

- **Applicable pour des procédés bien établis.**
- **Non applicable dans le cas de récents changements**
- **Fondée sur les données historiques (10 à 30 lots)**

**Sources de données** : dossiers de lots, cartes de contrôles des procédés, cahier de route, études de capacité du procédé, résultats de stabilité, résultats sur produit fini.

- **Objectif :**

une double garantie

- toute **opération** fondamentale faisant partie d'un procédé de développement, de production et/ou de contrôle doit être **fiable et reproductible**
- chaque **produit fini** doit présenter le **niveau de qualité spécifié** si toutes les instructions de ses procédés de fabrication et de contrôle ont bien été respectées

 ***fiabilité, reproductibilité***

..... d'une opération , procédure 50

# PLAN

## *Introduction*

### I. Les références réglementaires

### II. Les différents éléments de la certification des moyens

#### II.1. Qualification

#### II.2. Change control

#### II.3. Définition des besoins et des risques / criticité

#### II.4. Cahier des charges

#### II.5. Audit

#### II.6. Validation Définition

### **III. Démarche et opérations de validation**

#### **III.1. Planification et Plan de validation**

#### **III.2. Quelques paramètres critiques**

## II. DEMARCHE ET OPERATIONS DE VALIDATION

Les opérations de validation:

**-1/** lors de la conception du prototype:  
QbD / conception du dossier d'AMM

- ° les critères de qualité (QTPP)
- ° preuves de leur pertinence  
(analyse de risque criticité / CPP)

*Plusieurs lots industriels doivent être fabriqués (>3) pour stabiliser tous les paramètres du projet*

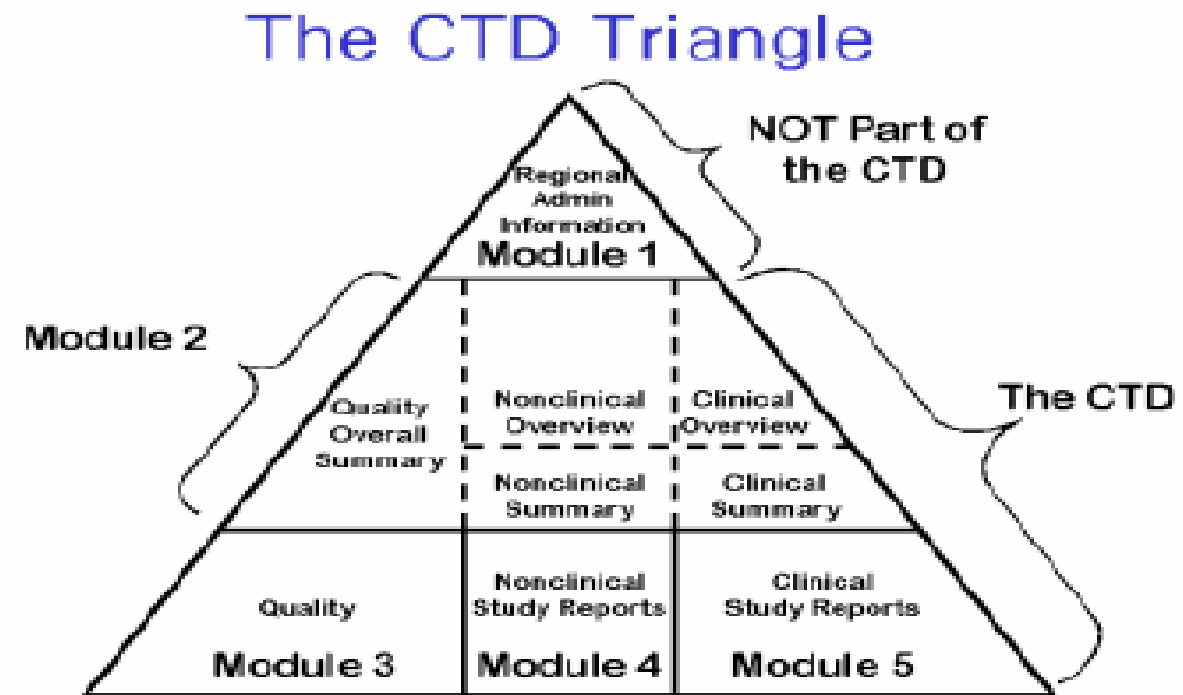
**-2/** lors de tout changement industriel et  
périodiquement



BPF UEMOA

1.52 Toutes les composantes des opérations, y compris les modifications significatives apportées aux procédés pouvant affecter, directement ou indirectement, la qualité des produits doivent être validées.


- En général les opérations de qualification font partie des opérations de validation; elles en constituent la phase initiale.
- **Qualification et validation sont souvent intégrées** dans un même dossier
- La plupart des parties du dossier technique de **CTD** doivent comporter un dossier de validation en particulier le **module 3**



# III.1 Planification et Plan de validation

## Life Cycle Approach to Validation

- FUNCTIONAL REQUIREMENTS
- SYSTEM SPECIFICATIONS
- IQ
- OQ
- PVS
- PQ
- REQUALIFICATION
- CHANGE CONTROL
- QUALITY TRENDING



This complete process should be defined in the Master Validation plan or detailed in procedures referenced in the Master Validation Plan.

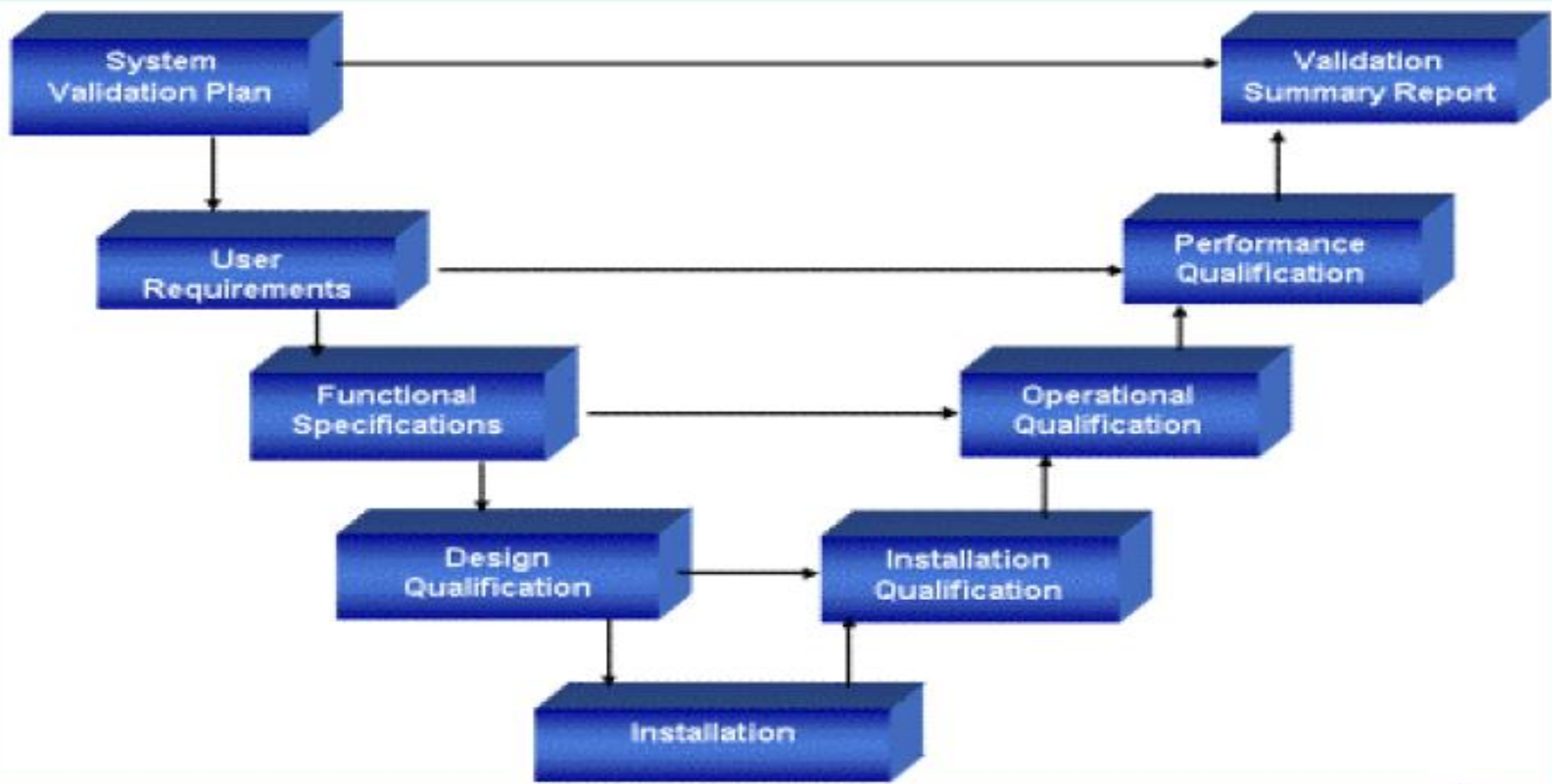
## the validation time line



prévalidation

validation

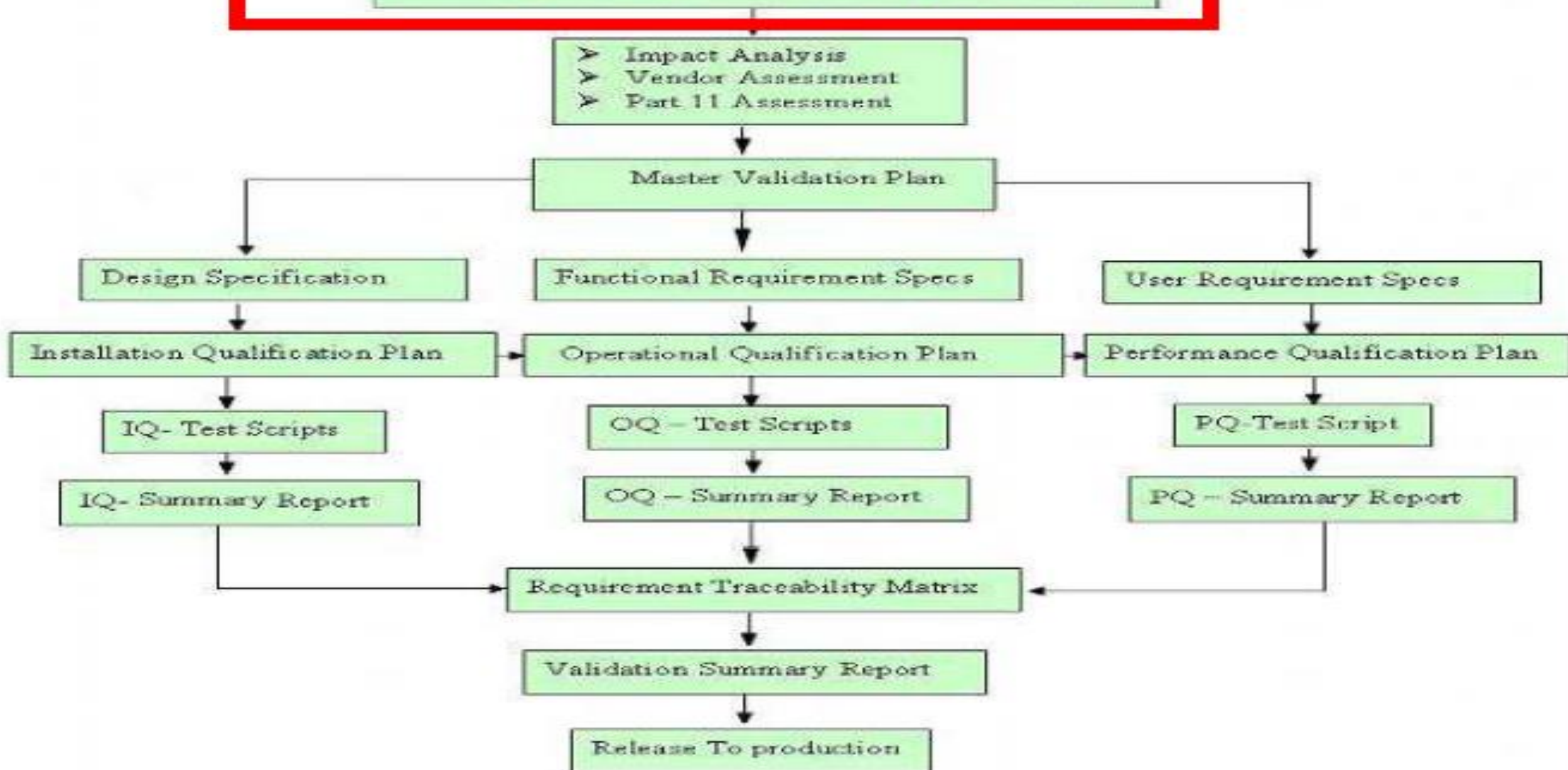
# Le cycle en V des opérations de qualification/ validation





# General Validation Approach

## Change Management Process





**Le groupe de validation :**

Direction Méthodes

+Direction production et Département

Direction Qualité

QC cahier des charges / tests FAT / rapport QC

= approbation Méthodes+ Prod +Département

QI installation / fournisseur+laboratoire / Tests SAT / rapport QI

= approbation Prod.+ Département + Qualité

QO mise en route / laboratoire + s/traitant / tests commissionning / rapport QO

= approbation Prod + Département

QP vérification des performances / laboratoire / rapport QP

= approbation Département + Prod + Qualité

# Plan de Validation



## Validation Plan

- A Validation plan includes
  - ✓ Validation Phases
  - ✓ Validation Protocols
  - ✓ Appropriate Validation Equipment
  - ✓ Specified Validation Studies



1.51 Les éléments clés du programme de qualification et de validation d'une entreprise doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation.

1.54 L'engagement à maintenir continuellement le statut validé doit être inscrit dans un document approprié de l'entreprise, par exemple le manuel qualité ou le plan directeur de validation.

### PLANIFICATION DE LA VALIDATION BPF / Europe

- **Toutes les activités de validation doivent être planifiées.** Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un **plan directeur de validation (PDV)** ou documents équivalents.

-Le PDV doit être un document bref, clair et concis.

-Le PDV doit comporter **au minimum les données suivantes** :

**(a) politique de validation ; (b) structure organisationnelle des activités de validation ; (c) relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ; (d) format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ; (e) planification et programmation ; (f) maîtrise des changements ; (g) référence aux documents existants.**

- Dans le cas de projets importants, il peut s'avérer nécessaire d'élaborer des **plans directeurs de validation séparés.**

## - Outline of the validation master plan.

- Approvals
- Introduction
- Scope
- Glossary of terms
- Responsibilities
- Validation strategy
- Preliminary drawings/facility design
- Purchased materials qualification
- Process descriptions
- Rooms and room classifications
- Description of utilities
- Construction documentation
- Description of process equipment
- Automated systems
- Description of required protocols
- Equipment history files
- Lists of standard operating procedures
- Required document matrices
- Validation schedules
- Protocol outlines/summaries
- Analytical testing procedures
- Environmental monitoring programme
- Calibration programme
- Training programme
- Preventive maintenance programme
- Change control programme
- Document control programme
- Manpower requirements
- Key personnel
- Protocol examples
- SOP examples

## III.2. Quelques paramètres critiques

- **Exemples de variables du procédé :**
  - Temperature
  - Temps
  - Volume
  - Capacité
  - Apparence
  - niveau de refroidissement/chauffage
  - distribution la chaleur
  - Taille des particules
  - composition chimique de l'environnement en contact avec le produit (e.g. oxygène ,dioxyde de carbone,vapeur d'eau )
  - consommation électrique
  - pression
  - Humidité
  - Vide
  - Matières et ordre d'introduction

## III.2.1. Paramètres critiques du Process « Mélange de solides »

- **Equipement** : mélangeur discontinus à cuve fixe ou à cuve en mouvement ; mélangeur continu statique , dynamique et sous vide
- **Variables du Process** : type , forme , position des pâles du mélangeur , séquence d'introduction ; capacité ; % remplissage ; temps ; vitesse de rotation ( rpm) des pâles/container rpm
- **Propriétés du Produit affectées par ces Variables** : Homogénéité; taille des particules ; libération du PA ( enrobage – lubrification)
- **Contrôle des Variables du Process ou IPC des étapes du process** : Temps; vitesse/rpm; consommation électrique ; température
- **Contrôle des caractéristiques du Product** : uniformité de teneur analyse de la taille des particules ; temps de desintegration; vitesse de dissolution

## III.2.2. Paramètres critiques du Process « Granulation (humide) par Fluidisation (LAF) »

- **Equipement** : Granlateur à LAF type GLATT , Aeromatic

- **Variables du Process** : Type; capacité; position ;angle & calibre de la buse ;cône de pulvérisation;taille du lot ; temperature inlet/outlet ;vitesse airflow at inlet/outlet ;niveau de pulvérisation ; temperature matières; periode de secouage des filtres; temps de séchage ;filtre sacs ; conditions climatiques

- **propriétés du Produit affectées par ces variables** : distribution de la taille des particules ; densité du bulk/tassé ; propriétés de l'écoulement ;Dureté; homogénéité ; humidité résiduelle

- **Contrôles des variables du process ou IPC des étapes du rocess** : vitesse de l'air ;température de l'air à l'entrée et à la sortie;niveau d'alimentation ; niveau de pression;pression de l'air process; temps processs; humidité de l'air à la sortie

- **Contrôle des caractéristiques du produit** : Humidité résiduelle ; analyse de la taille des particules ; densité Blk/tassé ; propriétés d'écoulement ; friabilité du granulé ; rendement ; temps de desagrégation



## III.2.3. Paramètres critiques du Process « Compression »

- Equipement : tableting machines ( alternatives et rotatives)

- Variables du Process : Type of machine ;forme & matière de l'outillage ; vitesse de la machine;volume de la chambre ; pression pre-compression ; pression compression ; pourcentage de remplissage de la trémie d'alimentation ; vitesse d'alimentation .

- propriétés du produit affectées par ces variables : poids ; distribution des poids ; épaisseur ; dureté; friabilité; temps de désagrégation ; temps de dissolution

- Contrôle des variables du process ou IPC des étapes du Process : inspection de l'outillage; vitesse de la machine ;volume de remplissage/vitesse d'alimentation ; pression de compression; force d'ejection; métal détection

- Contrôle des caractéristiques du produit : Dureté; épaisseur ; poids ; uniformité de poids et de teneur ; apparence ; rendement ; humidité résiduelle ; temps de désagrégation ; vitess de dissolution

## III.2.4. Paramètres critiques du Process « Stérilisation »

- Equipement : Autoclave
- Variables du Process : Type , Taille, temperature , pression , temps de cycle, charge et arrangement géométrique de la charge, distribution and penetration de la chaleur, système de refroidissement
- Propriétés du Produit affectées par ces variables : Stérilité
- Contrôle des variables du process ou IPC des étapes du process : temperature ,pression ,temps de cycle , bio indicateur
- Contrôle des caractéristiques du produit : stérilité , apyrogénicité ( si applicable)

## III.2.5. Paramètres critiques du Process « Stérilisation (Vapeur)»

- Equipement : Autoclave
- Variables du Process : Type , Taille, temperature , pression , temps de cycle, charge et arrangement géométrique de la charge, distribution and penetration de la chaleur, système de refroidissement
- Propriétés du Produit affectées par ces variables : Stérilité
- Contrôle des variables du process ou IPC des étapes du process : temperature ,pression ,temps de cycle , bio indicateur
- Contrôle des caractéristiques du produit : stérilité , apyrogénicité ( si applicable)

## III.2.5. Paramètres critiques du Process « Lyophilisation »

- Equipement : Lyophilisation

- Variables du Process : Type ; capacité; temperature des plateaux/ produit /condenseur; distribution de la température ; temps ; vide ; mecanisme de fermeture ( for produits stériles); filtration de l'air

- Propriétés du produit affectées par ces variables : uniformité de poids ; solvant résiduel ; contamination microbienne

- Contrôle des variables du process ou IPC des étapes du process :

vide – temperature (plateaux, produit , condenseur) – Profile de temps

- Contrôle des caractéristiques du Produit : uniformité of poids et de teneur ; résidus de solvant ; temps de dissolution dans le solvant de reconstitution ; teneur en humidité; pression d'espace de tête ; sterilité test( si applicable)

Ouf c'est fini !!  
Any questions



Thank you



Thank You