

VALIDATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE: MISE EN APPLICATION (*Partie III*)

Armand KOFFI

MCA en Pharmacotechnie Industrielle / UFR SPB Université Félix Houphouët Boigny



PLAN

I. APPROCHE LOCAUX

II. APPROCHE UTILITES

III. APPROCHE EQUIPEMENTS

IV. APPROCHE PROCEDE DE FABRICATION

V. APPROCHE PROCEDE DE NETTOYAGE

III. APPROCHE EQUIPEMENTS

III.1 CLASSIFICATION DES EQUIPEMENTS

III.2 METHODOLOGIE

III.3 SPECIFICITES PAR FAMILLES EQUIPEMENTS

III.1 CLASSIFICATION DES EQUIPEMENTS

Classification des équipements en fonction de leur rôle dans le process de fabrication et de leur spécificité d'utilisation :

- Equipements process;
- Equipements de contrôle ;
- Equipements de laboratoire analytique CQ.

III.1 CLASSIFICATION DES EQUIPEMENTS

❑ Equipements process

❑ **Objet** : façonnent et conditionnent le produit pharmaceutique et cosmétique.

❑ **Catégories** :

- Equipements de fabrication
- Equipements de conditionnement
- Equipements connexes

III.1 CLASSIFICATION DES EQUIPEMENTS

□ Equipements process

➤ Equipements de fabrication :

- ils transforment et assemblent les matières premières sous une forme administrable au patient;

- ils sont directement en contact avec les substances qui composent le lot de produit fini ou des substances qui ont été en interactions avec lui (principes actifs, excipients, solvants ou fluides process).

➤ Equipements de conditionnement :

- ils emballent et protègent le produit fini pour le livrer au patient en garantissant son intégrité et son identification;
- *équipements de conditionnement primaire* : sont en contact direct avec le produit pharmaceutique; ils doivent garantir la protection du produit par **l'intégrité et l'étanchéité** des articles de conditionnement primaire;
- *équipements de conditionnement secondaire* : ne sont pas en contact direct mais ils doivent assurer **la parfaite identification du produit fini et sa sécurité d'utilisation** par la présence des notices.

➤ **Equipements connexes** : Ils participent directement à la production du médicament **tout en n'ayant aucun contact avec le produit** :

* Equipements de nettoyage (assurent la propreté des éléments qui vont être en contact avec le produit);

* Equipements de stérilisation (indispensables pour accomplir une étape de production);

* Mireuses;

* Isolateurs;

* Flux laminaires.

III.1 CLASSIFICATION DES EQUIPEMENTS

□ Equipements de contrôle

- Assurent le bon fonctionnement de la fabrication par la prise de mesures au cours du process de fabrication ou de conditionnement.

- Permettent de vérifier la qualité des produits ou les conditions de production et d'écartier les produits avec défauts.

Exemples : cellules de détection, enregistreurs, compteurs particulières, aérobiocollecteurs.

III.1 CLASSIFICATION DES EQUIPEMENTS

□ Equipements de laboratoire analytique CQ

- Caractérisent le produit pour s'assurer de sa conformité, son efficacité et de sa pureté par des mesures physiques, des identifications et des dosages chimiques et microbiologiques.

- Rôle tout aussi important que les équipements de production puis qu'ils permettent d'obtenir des résultats intégrés au dossier de lot, de statuer sur la conformité, la libération du produit.

III.2 METHODOLOGIE

La parc des équipements d'un site pharmaceutique/cosmétique étant important et très varié, il est inconcevable de qualifier tous les équipements du site de manière équivalente.

Les **BPF** précisent : « Une méthode axée sur **une évaluation des risques** doit être utilisée afin de déterminer **le champ d'application et l'étendue de la validation** ».

L'approche risque-Qualité Produit permet de définir et d'argumenter le fait de qualifier ou non certains systèmes ou certaines fonctions du système et ainsi d'établir **le périmètre de qualification** (quelles fonctions seront qualifiées et quels tests leurs seront associés). **Le degré de qualification sera adapté à la criticité de l'équipement dans le process.**

III.2 METHODOLOGIE

III.2.1 Analyse d'impact/analyse de criticité

III.2.2 Factory Acceptance Test (FAT) – Site Acceptance Test (SAT)

III.2.3 Qualification d'Installation (QI)

III.2.4 Qualification Opérationnelle (QO)

III.2.5 Qualification des Performances (QP)

III.2.6 Des outils pour réduire le nombre de tests

III.2 METHODOLOGIE

III.2.1 Analyse d'impact/analyse de criticité

Plusieurs outils complémentaires d'analyse des risques peuvent être utilisés afin de **rationnaliser et justifier le périmètre et le niveau de qualification et ainsi définir les tests à mettre en œuvre.**

Des outils simples par questionnaire type analyse de criticité (système/fonctionnelle) sont souvent utilisés. Les réponses à ces questionnements peuvent être **binaires (OUI/NON)** ou obtenues suite à des **cotations plus élaborées.**

III.2.1 Analyse d'impact/analyse de criticité



- **Donnée d'entrée** :découpage exhaustif du procédé
- L'analyse permet de définir **le niveau de criticité de chaque étape du procédé** et ainsi **d'identifier les équipements critiques associés et les paramètres critiques** à surveiller.



- **Donnée d'entrée** : liste de l'ensemble du parc d'équipements
- Un questionnaire par rapport à **la fonction de chaque équipement** permet de sélectionner **les systèmes critiques pour une production BPF** (contact produit, production de données intégrées dans le dossier de lot ...)



- **Donnée d'entrée** : découpage fonctionnel de l'équipement
- Un questionnaire autour de **la fonctionnalité de chaque organe** permet d'identifier **les fonctions critiques** pour une production BPF sur lesquelles il sera nécessaire de mettre en place un test de qualification

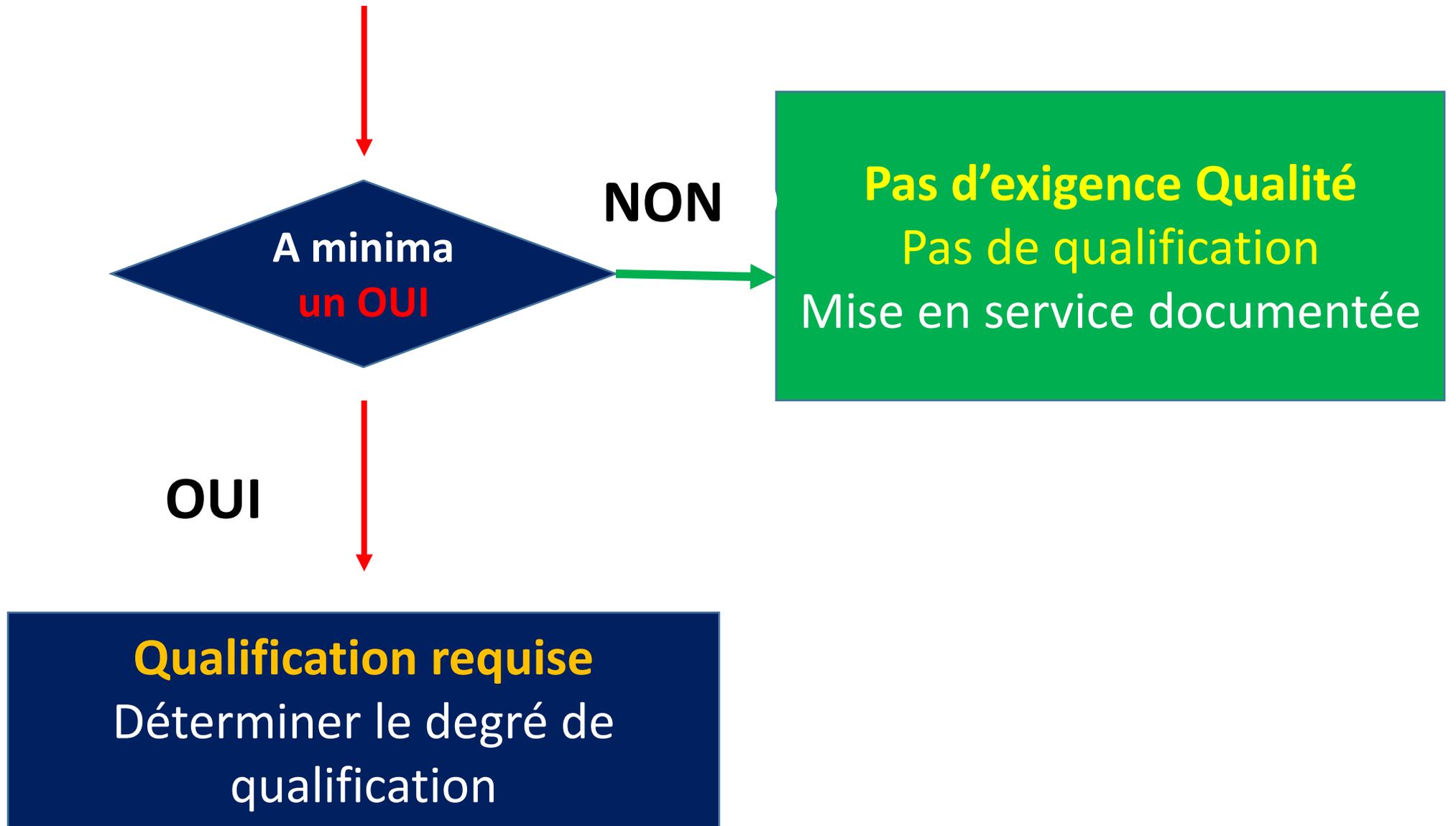
Analyse de criticité système (Logique d'analyse de criticité)

Listing de tous les équipements/systèmes

Détermination des fonctions de chaque équipement

Evaluation de la criticité de chaque système (Impact sur une des 5 valeurs GMP)

1. Est-ce que le système est en contact avec le produit ?
2. Est-ce que le système est utilisé pour le nettoyage, la stérilisation, la désinfection, la protection des manipulations?
3. Est-ce que le système régule des paramètres critiques ?
4. Est-ce que système génère/enregistre des données utilisées pour accepter ou rejeter le produit ?
5. Est-ce que le système identifie le produit ?
6. Est-ce que système écarte des défauts, contrôle un niveau de qualité ?



Exemples d'analyse de la criticité d'équipements

Equipement	Fonction	1	2	3	4	5	6	Critique Oui/Non	Qualification
Cuve récolte	Récolte principe actif Agite, chauffe, refroidit, pèse...								
HPLC	Analyse des principes actifs, produits finis								
Convoyeur	Transfert produit fini en étui encaisseuse								
Palettiseur	Disposer des caisses sur une palette								

Exemples d'analyse de la criticité d'équipements

Equipement	Fonction	1	2	3	4	5	6	Critique Oui/Non	Qualification
Cuve récolte	Récolte principe actif Agite, chauffe, refroidit, pèse...	X		X	X			Oui	Qualification QI, QO, QP
HPLC	Analyse des principes actifs, produits finis				X			Oui	Qualification QI, QO
Convoyeur	Transfert produit fini en étui encaisseuse							NON	Pas de qualification. Mise en service + test lors de la QP de la ligne complète
Palettiseur	Disposer des caisses sur une palette							NON Risque business uniquement	Mise en service documentée

Analyse de Criticité fonctionnelle

(Logique d'analyse de criticité)

Réaliser un découpage fonctionnel c'est-à-dire découper le système/l'équipement en **fonctions principales**, en **sous fonctions et organes** requis pour la fonction.
Être le plus exhaustif possible

Identifier les fonctions/organes « critiques patient »

Déterminer les tests de qualification à réaliser uniquement sur les fonctions/organes identifiés comme critiques

Extrait d'une analyse de criticité fonctionnelle d'un bioréacteur (1/3)

Fonctions	Sous fonctions	Organes	Criticité SQIPE Critique (C) / Non critique (NC)	Commentaires/ Tests de Qualification à réaliser
Maintien d'une température de culture	Contrôle et Régulation de la T°; Double enveloppe/ Régulation en cascade	Double enveloppe (DE) Arrivée/retour Eau froide	C : Régulation T° critique pour rendement et reproductibilité du process	QI : Matériaux pour de la DE et du doigt de gant QO: Fonctionnement de la régulation de T°
		Echangeur de chaleur; Circuit recirculation sur DE + pompe	NC : Contrôle T° garanti par sonde de T° pour eau froide, échangeur, recirculation DE + pompe, régulation en cascade	
		Régulation en cascade Sonde T°+doigt de gant	C : Mesure T° + doigt de gant contact produit	

Extrait d'une analyse de criticité fonctionnelle d'un bioréacteur (2/3)

Fonctions	Sous fonctions	Organes	Criticité SQIPE Critique (C) / Non critique (NC)	Commentaires/ Tests de Qualification à réaliser
Maintien d'une température de culture	Homogénéisation de la T° dans la cuve	Agitateur	L'agitation « participe » à la régulation de T° dans la cuve C : Matériaux contact produit	QI : Matériaux QO: Etalonnage tachymètre QO : Maintien de l'agitation
		Moteur + enregistreur de fréquence	NC : car vitesse vérifiée par tachymètre	
		Tachymètre	C : Maintien vitesse pour homogénéisation critique	

Extrait d'une analyse de criticité fonctionnelle d'un bioréacteur (3/3)

Fonctions	Sous fonctions	Organes	Criticité SQIPE Critique (C) / Non critique (NC)	Commentaires/ Tests de Qualification à réaliser
Contrôle/ traçabilité des actions	Audit trail/ Enregistrement des évènements	Interface Homme Machine (IHM) et Automate	C : Traçabilité des évènements = requis réglementaire	QO : Vérification traçabilité des évènements sur audit trail pour toutes les phases critiques : -Alarmes -Apparition, passage en repli du système, -changement paramètre
	Gestion des accès		C : ...	QO : ...

III.2 METHODOLOGIE

III.2.2 FAT et SAT

Pas d'obligation réglementaire.

➤ FAT

Intérêt de cette pratique : si une erreur ou un dysfonctionnement doivent être corrigés, l'équipement est toujours chez le fabricant.

➤ SAT

Réalisés sur le site receveur en présence du fournisseur, permettent de prouver la conformité de la livraison et de l'installation de l'équipement par le fournisseur.

Les FAT et SAT sont réalisés pour des équipements complexes.

III.2 METHODOLOGIE

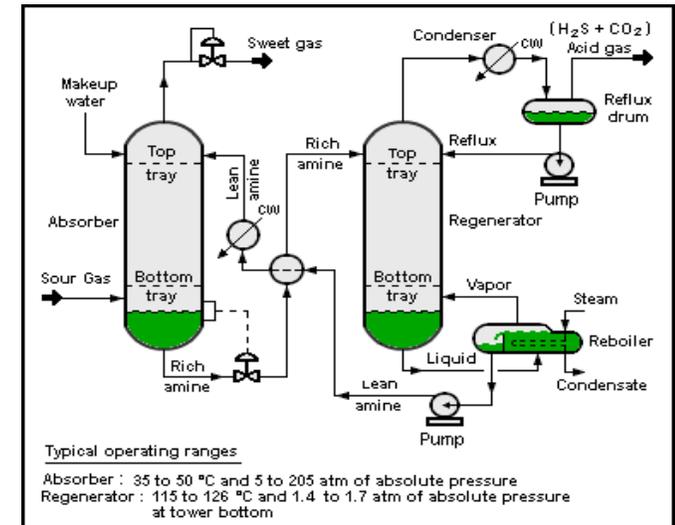
III.2.3 Qualification d'Installation (QI)

Obligation réglementaire.

Il s'agit de regrouper les informations concernant l'identification des éléments, la localisation, les exigences d'exploitation et les dispositifs de sécurité.

➤ VERIFICATION DOCUMENTAIRE

- * Plan isométrique; Process Flow Diagram (schéma de procédé)
- * Documents techniques des différents éléments (manuel opérateur, cahier de soudage, procédure de maintenance, ...)
- * Vérification de la version des logiciels, de leur configuration;
- * Certificats de qualité (matériaux, rugosité, certificats étalonnage, ...)
- * Procédure et procès verbal de passivation;
- * Marquage CE, certificats spécifiques pour les équipements sous pression; ...



VERIFICATION STATIQUE

* Identification des différents éléments et vérification de l'adéquation à la documentation et aux plans dans leur version en vigueur :

- Tuyauteries (tuyaux, raccords, trémies, soupapes...) , vannes, moteurs
- Filtres (dimensions, matériau, seuil de coupure, ...)
- Pièces de montages
- Pièces de formats (dimensions, type, formes, nombre,...)
- IHM, logiciel
- Dispositifs de sécurité
- Instruments de contrôle (sondes, gauges de contraintes, lecteurs, détecteurs...)

* Vérification des pentes, horizontalité, stabilité;

* Vérifications des branchements aux utilités;

* Aspect des matériaux et qualité du montage (aspect des surfaces, soudures, jointures, 25.)

III.2.4 Qualification Opérationnelle (QO)

Des tests statiques et dynamiques sont réalisés à vide. Dans certains cas, il est nécessaire d'apporter de la matière pour que le fonctionnement de la machine soit optimum (cas des press à comprimer)

En fin de QO, les procédures d'utilisation, d'étalonnage, de nettoyage et de maintenance sont élaborées.

➤ VERIFICATION STATIQUE

* Vérification des voyants de mise sous tension, des voyants des diverses fonctions;

*Si possible, vérification hors tension de la libre mobilité des pièces en mouvement (pas de blocage, pas de bruit suspect...)

III.2.4 Qualification Opérationnelle (QO)

VERIFICATION DYNAMIQUE

- Fonctionnement des fonctions de l'équipement de manière unitaire :
 - Fonctionnement de l'équipement marche/arrêt, sens de rotation, vitesses de fonctionnement, montage des différents formats, mise en pression, mise en eau (étanchéité), cartographie des températures pour une étuve, un autoclave ou un lyophilisateur...
 - Vérification de l'accès au pupitre opérateur;
 - Fonctionnement des fonctions spécifiques si applicable: Nettoyage En place (NEP), Stérilisation en Place (SEP);

VERIFICATION DYNAMIQUE

- Fonctionnement du système en mode normal (mode nominal):
 - Vérification des réglages
 - Si applicable impression des programmes de fonctionnement;
- Fonctionnement en mode dégradé (en forçant les conditions de marche)
 - Tests de sécurités (ex arrêt d'urgence)
 - Fonctionnement des alarmes critiques (apparition, acquittement, traçabilité)
 - Fonctionnement en cas de coupure d'électricité

VERIFICATION DYNAMIQUE

Si applicable :

- Contrôle des fonctionnalités du software (logiciel, programme):
 - Vérification des accès : gestion des droits et profils
 - Tests de traçabilité et de sûreté des données : contrôle des données, de leur stockage, de l'impossibilité de les modifier, des conditions d'effacement, audit trail, possibilité de sauvegarde et restitution;
 - Test de sûreté, conditions de recharge d'un programme, de montée en version
- Maintien de la classe d'environnement du ou des locaux impactés par la mise en place de l'équipement à l'arrêt et/ou en fonctionnement;
- Tests spécifiques pour les équipements sous pression.

III.2.5 Qualification des Performances (QP)

Les tests QP : (Réalisés par les opérateurs du site)

- Vérification du fonctionnement général avec un ou plusieurs placebos permettant de tenir compte de la variabilité produit (écoulement, viscosité, empoussièrement, ...)
- Vérification de la reproductibilité et de la capabilité machine sur trois essais;
- Si possible, vérification de la ligne complète avec les équipements amont et aval;
- Si des cellules de détection ou des éléments de contrôle en ligne sont présents sur l'équipement, des tests QP seront mis en place pour vérifier la synchronisation des fonctions « accepter/rejeter » en intégrant volontairement des défauts dans la charge. La constitution d'une défauthèque démarre pendant les essais QP.

III.2.5 Des outils pour réduire le nombre de tests

L'approche matricielle

Elle consiste à regrouper des équipements ou des procédés par similitudes.

Intérêt : Limiter le nombre de tests qui peuvent s'avérer très lourds en particulier lors de la QP.

Méthode: Détermination des « worst cases » représentatifs du fonctionnement normal de l'équipement.

Exemples :

- Sélection de la combinaison poinçon/matrice et grain worst case utilisée pour la qualification d'une presse à comprimer.

- Lors de la QP d'un autoclave, utilisation de l'approche matricielle pour déterminer la charge critique représentative d'un programme de stérilisation.

III.2.5 Des outils pour réduire le nombre de tests

L'approche Bracketing

Cette approche consiste à tester les extrêmes d'une fonction et à considérer de ce fait que les intermédiaires sont couverts.

Exemple : Pour une remplisseuse distribuant des volumes de 1,2, 5 et 10 ml avec une pompe unique, les tests QP seront déroulés sur les extrêmes de 1 et 10 ml.

III.3 SPECIFICITES PAR FAMILLES D'EQUIPEMENTS

	Equipement process	Equipement analytique	Equipement de contrôle
QC/FAT/SAT Conception attendue	Fonction de la complexité de l'équipement : -Customisé : <u>FAT/SAT</u> <u>systematiques</u> ; -Standard complexe avec beaucoup de réglages ou nécessitant une adéquation avec les utilités et l'environnement : <u>SAT</u> <u>obligatoires</u> -Standard : <u>généralement pas de QC/FAT/SAT</u>		Equipement standard : pas de QC/FAT/SAT

	Equipement process	Equipement analytique	Equipement de contrôle
QI Installation correcte	Importance des P&ID surtout si l'équipement est démonté et remonté. Certificats matières essentiels si contact produit	Pas de vérification de P&ID Vérification des certificats matière si nécessaire	
QO L'équipement répond correctement	Test en mode nominal et en mode dégradé: focus sur état de repli du système avec évaluation de l'impact direct sur le produit ou sur la traçabilité des données/informations	Test de performance unitaire au cas par cas : Linéarité, répétabilité. Si mode dégradé: focus sur le manque d'une utilité avec évaluation de l'impact sur le résultat et sur la traçabilité.	Pas de test performance unitaire; Uniquement étalonnage; Si mode dégradé: focus sur la « déclaration du mode dégradé » et l'analyse d'impact produit.

	Equipement process	Equipement analytique	Equipement de contrôle
<p>QP</p> <p>La réponse de l'équipement est stable dans le temps pour un fonctionnement sur les plages normales d'utilisation</p>	<p>Efficacité et reproductibilité des fonctions critiques des équipements (ex. homogénéité, traitement thermique)</p> <p>Capabilité de plus en plus souvent intégré à la qualification.</p>	<p>Très rarement des QP.</p> <p>Généralement ces équipements sont mis sous métrologie et font l'objet de calibration régulière. Leur performance est fortement liée à la méthode analytique utilisée, par conséquent la performance de ces équipements est challengée lors de la validation de méthodes analytiques qui prend en considération le tryptique produit/méthode/équipement</p>	<p>Pas de QP</p> <p>Pas contre soumis à étalonnage, vérification périodique</p>

PLAN

I. APPROCHE LOCAUX

II. APPROCHE UTILITES

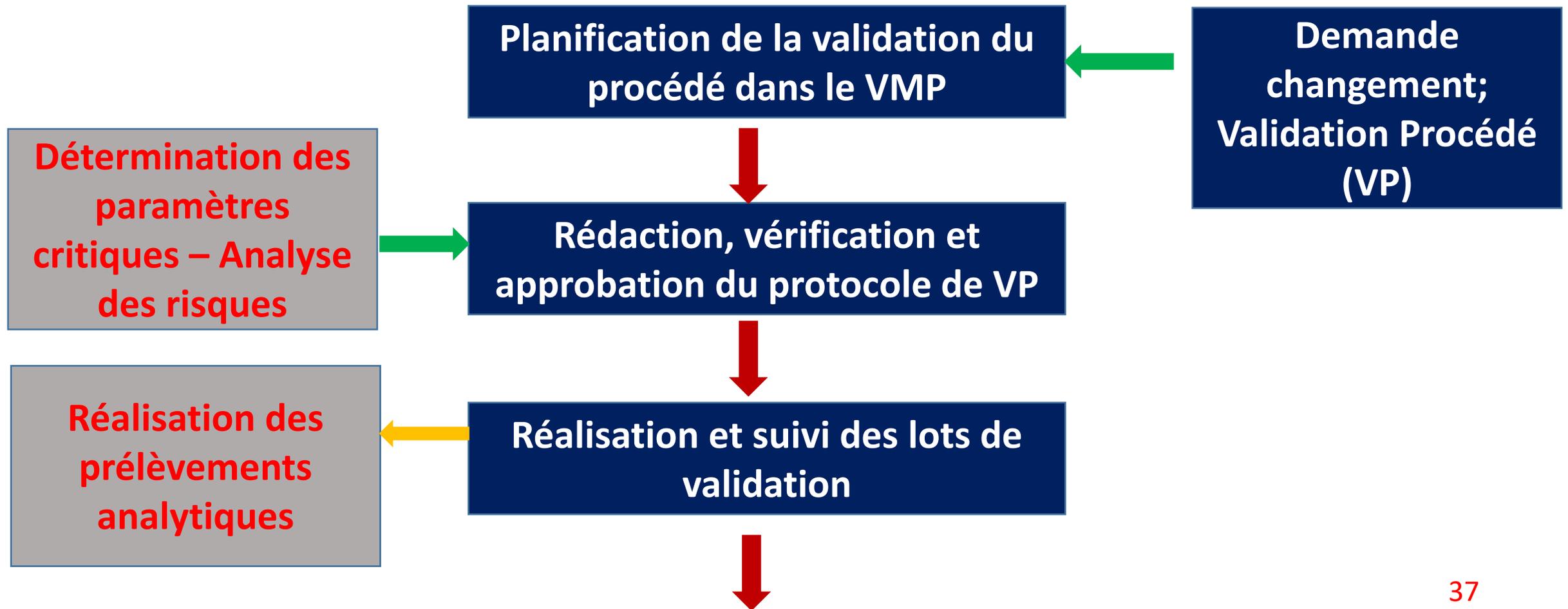
III. APPROCHE EQUIPEMENTS

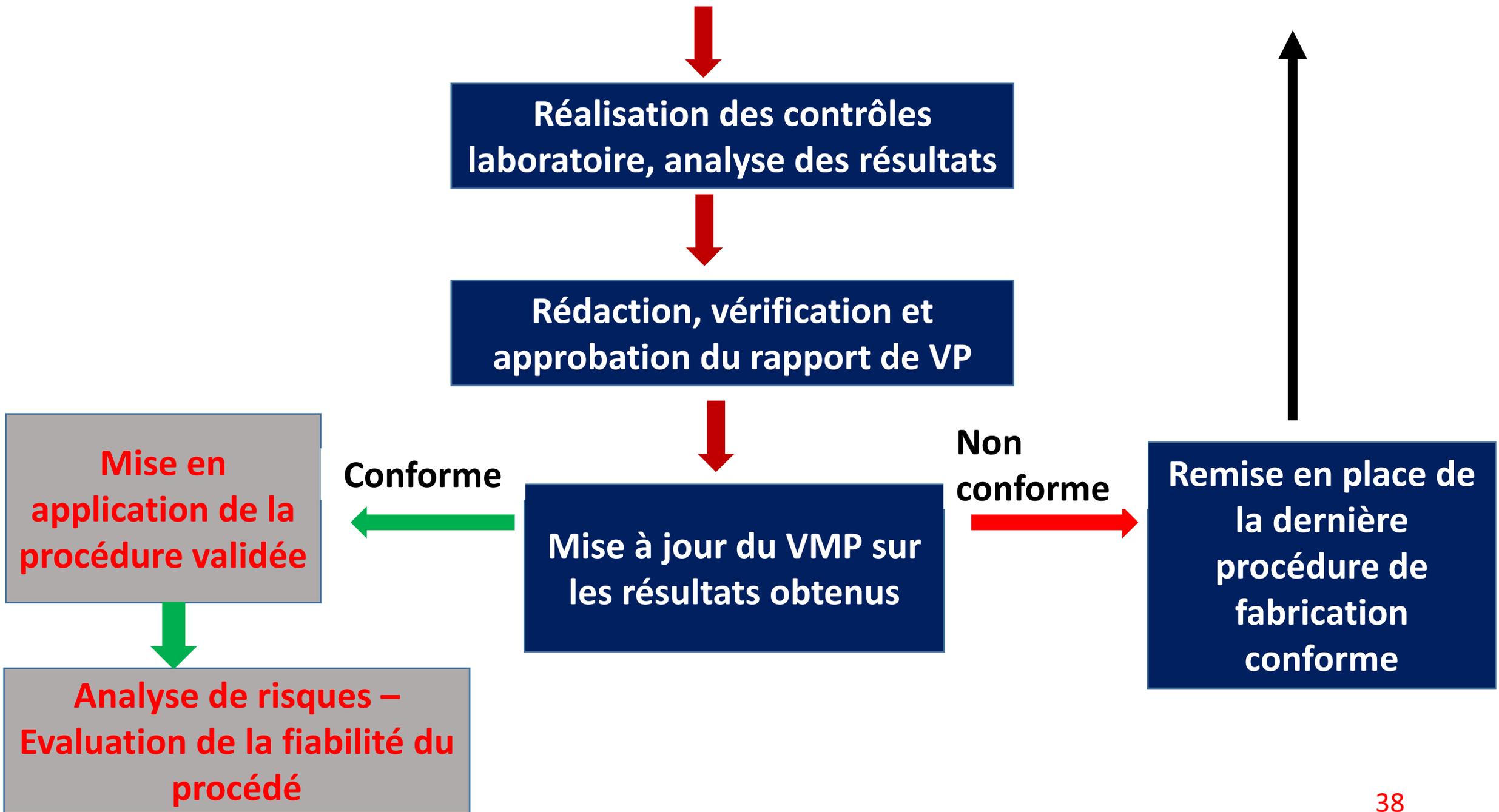
IV. APPROCHE PROCEDE DE FABRICATION

V. APPROCHE PROCEDE DE NETTOYAGE

IV. APPROCHE PROCEDE DE FABRICATION

Méthodologie / Schéma général du déroulement d'une Validation de Procédé prospective





IV.1 PLANIFICATION DE LA VALIDATION DE PROCÉDE dans le VPM

Le VPM (Validation Master Plan), revu tous les ans et renferme :

- Les re-revalidations périodiques (fréquence déterminée selon les procédures internes);
- Les validations prospectives (liées à un nouveau produit, à des changements critiques, ...)

Important de prioriser dans le VPM les sujets (selon robustesse des procédés à revalider et la criticité des nouveaux produits ou changements)

IV.2 DETERMINATION DES PARAMETRES CRITIQUES

→ Analyse de risques

Cas d'une validation prospective :

❖ Basé sur :

- les étapes de développement du procédé de fabrication
- Les résultats d'essais pilote et de lots de caractérisation.

❖ **Construire une analyse de risques** permettant d'identifier pour les différentes étapes du process **les paramètres (machine, environnementaux, humains...)** critiques pour le processus et donc pour le produit. **Etapas à surveiller.**

IV.2 DETERMINATION DES PARAMETRES CRITIQUES

→ Analyse de risques

Cas d'une validation prospective :

❖ *Exemple :*

Sur un procédé de compression directe où l'étape de mélange avant compression est jugée critique quant à la répartition de l'actif au milieu des excipients.

*Les paramètres « **Nombre de Tours** » et « **Vitesse** » du mélangeur seront alors considérés comme **critiques** pour le process et devront faire l'objet **d'un suivi renforcé en validation.***

IV.2 DETERMINATION DES PARAMETRES CRITIQUES

→ Analyse de risques

Cas d'une re-validation périodique :

- ❖ Construire une analyse de risques basée sur un historique des fabrications passées (Revue annuelle produits, bases de ces analyses de risques).
- ❖ Utiliser des notions statistiques de capabilité pour :
 - rendre compte du niveau de robustesse d'un process;
 - identifier d'éventuelles inversions de tendance sur telle ou telle propriété du produit.

IV.2 DETERMINATION DES PARAMETRES CRITIQUES

→ Analyse de risques

Capabilité :

- La **capabilité**, parfois appelée **CP** pour **Capabilité processus** ou **CM** pour **Capabilité machine** est l'adéquation d'une machine ou d'un procédé à la production d'une performance demandée.
- Permet de rendre compte de la capacité d'une machine ou d'un procédé à réaliser des pièces dans l'intervalle de tolérance souhaité. Elle peut faire appel à la maîtrise statistique des procédés.

$$C_M = \frac{T_s - T_i}{6\sigma}$$

$$C_{MK} = \min \left[\frac{T_s - \bar{x}}{3\sigma} ; \frac{\bar{x} - T_i}{3\sigma} \right]$$

Indices de capabilité CM et CMK

Intervalle de confiance [Ti – Ts]

Ecart type σ

Moyenne \bar{x}

IV.2 DETERMINATION DES PARAMETRES CRITIQUES

→ Analyse de risques

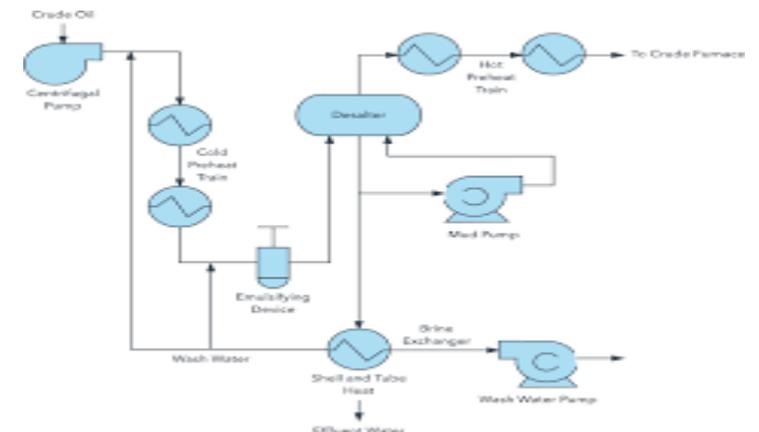
Cas d'une re-validation périodique :

- ❖ *Exemple : la dureté moyenne d'un comprimé qui brusquement chute au cours de la 2^e partie de l'année tout en restant dans les spécifications prédéfinies doit alerter le site fabriquant.*

IV.3 REDACTION, VERIFICATION ET APPROBATION DU PROTOCOLE DE VP

Le protocole de VP doit au minimum faire état de :

- Un sommaire
- Une introduction expliquant succinctement le cadre de validation : type de validation (nouveau produit, re-validation, lien avec un change control,..), désignation produit, site fabriquant,...;
- Un background afin de comprendre les origines du process de valider;
- Des rôles et responsabilités des différents services impliqués (ASQ, CQ, Production, Validation)
- Une description de la formule médicamenteuse;
- Une description du process (sous la forme d'un flow-chart);



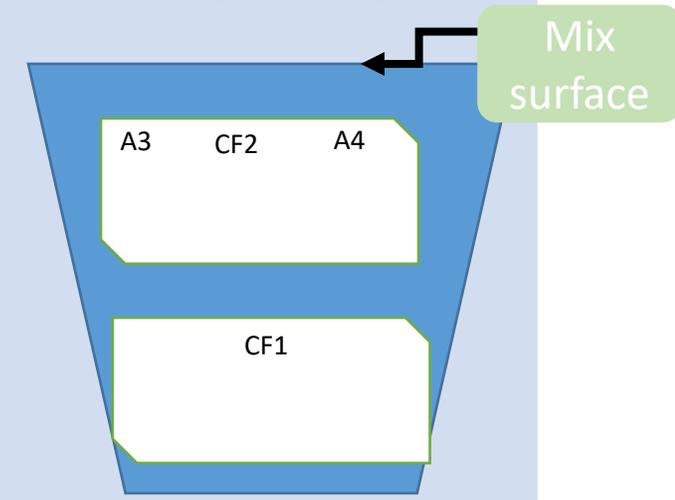
IV.3 REDACTION, VERIFICATION ET APPROBATION DU PROTOCOLE DE VP

Le protocole de VP doit au minimum faire état de :

- Une liste des équipements utilisés ainsi que leur statut de qualification et de cleaning validation;
- Une revue des étapes et paramètres critiques du process en lien avec l'analyse du Risque produit;
- Un tableau synthétique résumant l'ensemble des ranges prédéfinis pour les paramètres machine ainsi que les spécifications produits du dossier AMM attendues;
- Une description détaillée étape par étape du process à valider et des tests, contrôles, relevés de mesure et prélèvements à réaliser dans le cadre de cette validation.

IV.3 REDACTION, VERIFICATION ET APPROBATION DU PROTOCOLE DE VP

Exemple : dans le cadre d'une étape de mélange

Paramètres critiques	Paramètres machine	Range	Prélèvements (localisation, Fréquence)
Homogénéité de dosage	Nombre de tours	100 tr +/-5	Minimum 10 points de prélèvement dans le conteneur en fin de mélange pour analyse de l'uniformité de teneur : 
	Vitesse	10 tr/mn +/-1	

IV.4 REALISATION ET SUIVI DES LOTS DE VALIDATION

- Les textes réglementaires, pour la VP, prévoient le suivi de **3 lots consécutifs**;
- La documentation de suivi de ces lots doit être spécifique, approuvée par les différents services (ASQ, CQ, Production)
- Un training particulier dispensé auprès des équipes de production afin de déléguer la réalisation des prélèvements en cours de fabrication;
- Sensibiliser les personnes sur une étape particulièrement critique du process;
- Toute non-conformité et/ou anomalie rencontrée au cours du process doit être mentionnée dans le dossier de lot (Master Batch Record-MBR)

IV.4 REALISATION ET SUIVI DES LOTS DE VALIDATION

- *Exemple : Suivi d'une compression*

Le MBR pourra faire état des consignes suivantes :

- *Des réglages machine à appliquer (cadence, forces de pre-compression, forces de compression, remplissage matrices...)*
- *Des fréquence renforcées des IPC à réaliser (aspect, dureté, épaisseur, poids toutes les 30 min, désagrégation toutes les heures,...)*

IV.5 REALISATION DES CONTROLES LABORATOIRE, ANALYSE DES RESULTATS

- A la fin de chaque lot de validation, les prélèvements sont analysés (physicochimiques et microbiologiques);
- Analyses réalisées par les laboratoires de CQ et documentées;
- Toute non-conformité doit faire l'objet d'une enquête laboratoire afin de déterminer l'origine de la root-case et de mettre en place les actions correctrices.

IV.6 REDACTION, VERIFICATION ET APPROBATION DU RAPPORT de VP

- Rapport de validation rédigé lorsque les 3 lots de validation ont été fabriqués et que l'ensemble des résultats physico-chimiques et microbiologiques sont disponibles.
- Le rapport de validation comprend :
 - **tous les éléments (déjà évoqués) du protocole de validation**
 -  - un tableau résumant les lots fabriqués;
 - Un tableau des déviations par rapport au protocole initial (oublis, réglages machine différents, fréquences de contrôles modifiées,...)

- Le rapport de validation comprend (**SUITE**) :
 - Un tableau faisant état de l'ensemble des résultats obtenus sur les paramétrages machine et les IPC (ranges théoriques vs valeurs réelles relevées);
 - Un tableau ou graphique faisant état de l'ensemble des résultats physico-chimiques et microbiologiques;
 - Une discussion autour des résultats obtenus, d'analyses statistiques complémentaires si besoin ...;
 - Une conclusion sur le statut de validation du process étudié :

Conforme/Non Conforme/Conforme sous réserve ... ainsi qu'une décision sur le statut Qualité des lots fabriqués : ***libérable, totalement, partiellement,***

▪ Remarque :

***Différencier la notion de - test conforme / non conforme
- test valide/ invalide***

Test Non conforme : Critère d'acceptation non atteint. Ceci remet en cause le fonctionnement de l'équipement. En QP, la validation est remise en cause puisque au moins 3 tests consécutifs conformes sont requis.

Test Invalide : Critère d'acceptation non atteint mais remise en cause des conditions dans lesquelles se sont déroulées les tests. En QP, il faut refaire 1 seul essai dans les mêmes conditions de test.

IV.7 ANALYSE DE RISQUES → EVALUATION DE LA FIABILITE DU PROCEDE

- Pour une validation prospective, il est souvent nécessaire de poursuivre la collecte de données pendant plusieurs lots de manière à surveiller la robustesse du process en routine.
- Généralement, il est surveillé les paramètres critiques identifiés lors de la validation et la capabilité est évaluée pour démontrer ***la reproductibilité et la répétabilité des bons résultats.***
- Pour tous les produits, mettre en place des ***Revue Annuelle Produits*** ou des ***Revue Annuelle de Capabilité*** afin d'évaluer l'état de compliance des procédés.

IV.7 ANALYSE DE RISQUES → EVALUATION DE LA FIABILITE DU PROCEDE

- Pour chaque trio équipement/produit fabriqué/procédé de fabrication du VPM, il doit être déterminé :
 - **Quelles sont les paramètres machine critiques (ANALYSE D'IMPACT)?**
 - **Quels sont les contrôles et méthodes d'analyses à effectuer ?**
 - **Le suivi de fiabilité du procédé.**

❖ ANALYSE D'IMPACT

Permet d'évaluer les points critiques du procédé à valider. Déterminée en général à partir des points suivants :

- ***Cas de nouveau produit*** : rapport du développement, indications sur les paramètres équipements, caractéristiques galéniques, spécifications physico-chimiques;
- ***Cas de modification de procédé*** : analyse du rapport de la dernière validation, problèmes rencontrés, résultats en limites de spécifications, expérience des opérateurs ...

❖ **ANALYSE D'IMPACT** : Peut être établie à partir de différents outils tels que la méthode des 5 M :

Matières	<p>Si modification d'une matière première (MP) :</p> <ul style="list-style-type: none">- La MP a t'elle les mêmes caractéristiques physico-chimiques avant utilisation ? (densité, granulométrie, pureté...)- La MP peut-elle avoir un impact sur les caractéristiques physico-chimiques du futur produit (dissolution, désagrégation, biodisponibilité...)- Est-ce un changement de fournisseur ?
Matériel	<ul style="list-style-type: none">- Impact d'une modification de paramètre machine sur le produit ?- Paramètres machines établis sont ils bien qualifiés ?
Méthodes	<ul style="list-style-type: none">- Les problèmes rencontrés sur la dernière procédure ?- Les spécifications de la nouvelle procédure à valider sont elles en accord avec le dossier AMM ?

❖ ANALYSE D'IMPACT

Milieu	<ul style="list-style-type: none">- La modification du milieu environnant le procédé (taux d'humidité local, luminosité, température...) a-t-elle un impact sur le futur produit ?- Le produit est-il fabriqué dans un équipement clos (hors produits stériles)
Main d'oeuvre	<ul style="list-style-type: none">- Lors de la mise en place d'un nouveau produit, les personnes du développement seront-elles présentes ?- Les opérateurs qui fabriqueront les lots de validation, sont ils habilités au poste et aux contrôles supplémentaires ?

❖ CONTROLES ET METHODES D'ANALYSES A EFFECTUER

- ✓ Les contrôles de routine (dossier de lot)
- ✓ Les contrôles supplémentaires et leurs fréquences sont définies en fonction :
 - de la forme galénique du produit (liquide, semi-solide ou solide);
 - de l'impact de la modification (mineur, majeur ou critique)
 - de l'étape à laquelle elle intervient (*Ex: pour une modification sur la solution d'enrobage, des contrôles supplémentaires sur le grain ou sur le noyau n'ont pas forcément d'intérêt*)

❖ SUIVI DE LA FIABILITE DU PROCEDE

- ❖ Mise en œuvre de contrôles supplémentaires ou des relevés de données (cartes de contrôle);
- ❖ Utilisation d'outils statistiques pour évaluer la variabilité et mesurer l'impact :
 - Cartes de contrôles;
 - Diagramme de Pareto;
 - Analyse de capacité des procédés.
 - ...



FIN

**VALIDATION DANS L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE**