

Université de Lille 2  
Année universitaire 2015/2016  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 Mars 2016  
Par Mlle Oriane LARTIGAU**

---

**Les qualifications techniques : une démarche indispensable  
en perpétuelle adaptation.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme Anne **GAYOT**, Professeur de Pharmacotechnie Industrielle.  
Responsable du Master 2 de Développement galénique industriel  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Assesseur(s) :** M. Jean-Louis **CAZIN**, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique.  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.  
Docteur en Sciences Pharmaceutiques  
Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte Contre le Cancer de la Région Nord Pas-de-Calais)  
Conseiller ordinal élu à l'Ordre National des Pharmaciens section H

**Membre extérieur :** Mme Valérie **MEYER**. Assureur Qualité responsable du service « Formation et validation technique » au sein de l'Assurance Qualité Opérations Industrielles. Laboratoires DELPHARM, Reims.



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :  
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric KERCKHOVE  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Damien CUNY  
Professeur Benoit DEPRez  
Professeur Murielle GARCIN  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur :  
Assesseur en charge de la pédagogie  
Assesseur en charge de la recherche  
Assesseur délégué à la scolarité  
Assesseur délégué en charge des  
relations internationales  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY  
Professeur Bertrand DECAUDIN  
Dr. Annie Standaert  
Pr. Patricia Melnyk  
Dr. Christophe Bochu  
  
Pr. Philippe Chavatte  
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine : en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

Je remercie en premier lieu Madame le Professeur Anne GAYOT d'avoir accepté d'être ma Présidente de Thèse. Je lui suis profondément reconnaissante pour l'intérêt qu'elle a accordé à mon sujet, son temps ainsi que son soutien tout au long de ce travail.

Un grand merci également à Mme Valérie MEYER pour ces conseils et le temps qu'elle m'a accordé. Qui, de par son encadrement et son soutien tout au long de mon stage et pendant la préparation de ce travail, m'a permis de conforter mon choix de carrière.

Merci à Monsieur le Professeur Jean Louis CAZIN d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir accordé de son temps.

Je n'oublie pas tous les professeurs de la Faculté de Pharmacie de Lille qui ont contribué, par leurs enseignements, à ma formation et à l'élaboration de cette thèse.

Merci également à toute ma famille, et en particulier à mes parents, qui ont toujours su m'épauler et me conseiller dans mes choix. Je leur suis profondément reconnaissante de toute l'aide qu'ils ont pu m'apporter au cours de ces années.

Merci à tous ceux qui ont contribué à me faire devenir ce que je suis aujourd'hui, mes proches, mes collègues et amis pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de ma scolarité.



Liste des figures :

Figure 1 : Différentes étapes de la validation et documentation associée.

Figure 2 : Evaluation de la période de revalidation, exemple.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	1
SOMMAIRE .....	3
INTRODUCTION .....	5
Chapitre 1 : La place de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	6
1.1. Définitions de la qualité : .....	7
1.2. Principes de la qualité : .....	7
1.3. Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10).....	9
1.3.1. Introduction .....	9
1.3.2. Domaine d'application .....	9
1.3.3. Relations de l'ICH Q10 aux exigences BPF, aux standards ISO et à l'ICH Q7 10 .....	
1.3.4. Relations de l'ICH Q10 aux approches réglementaires .....	11
1.3.5. Les objectifs de l'ICH Q10 .....	11
1.3.6. Eléments de conception et contenu .....	12
1.3.7. Le manuel qualité .....	12
Chapitre 2 : La validation et la qualification à travers l'annexe 15 des BPF.....	13
2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication .....	14
2.1.1. Historique .....	14
2.1.2. Ligne directrice : Annexe 15 .....	14
2.2. Validation.....	15
2.3. Qualification .....	16
2.3.1. Qualification de conception.....	19
2.3.2. Qualification d'installation.....	20
2.3.3. Qualification opérationnelle .....	20
2.3.4. Qualification de performance .....	21
2.3.5. Rapport de qualification .....	21
2.3.6. Rapport de validation .....	22
2.4. Revalidations périodiques .....	22
2.4.1. Déroulement de la revalidation .....	23
2.5. Validation process .....	25
2.5.1. La validation prospective .....	26
2.5.2. La validation concourante .....	26
2.5.3. Vérification en continue .....	26

2.5.4. Validation des méthodes de tests.....	27
2.5.5. Validation de nettoyage.....	27
2.5.6. Gestion du changement .....	27
2.5.7. Qualification des utilités :.....	28
Chapitre 3 : Expérience d'application pratique de la validation initiale d'un équipement .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1. Validation initiale d'une géluleuse pilote.....	30
3.2. Qualifications.....	31
3.2. Rapport de validation.....	32
CONCLUSION.....	33
BIBLIOGRAPHIE.....	34
ANNEXES.....	35

# INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique fabrique et met sur le marché des médicaments ayant l'obligation de respecter le niveau de qualité requis.

Cet engagement, aussi bien légal qu'éthique, est assuré par la mise en place de nombreux systèmes de qualité tout au long de la chaîne de vie du médicament.

La notion de qualité, présente de la fabrication à la distribution, est indispensable pour préserver la sécurité des patients. Elle est garantie par de nombreux processus, parmi lesquels nous retrouvons la validation et la qualification.

La validation et la qualification d'un nouvel équipement présent sur un site industriel est obligatoire avant toute utilisation. Elles permettent de sécuriser la mise en service, de renforcer la fiabilité et de maîtriser l'apparition de non conformités.

C'est le cas par exemple pour un équipement de fabrication ou une ligne de conditionnement.

De nombreux référentiels existent afin d'encadrer le degré de qualité requis. La mise en application du Code de Santé Publique et des Bonnes Pratiques de Fabrication sont obligatoire.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont revues périodiquement et amenées à sans cesse évoluer, afin de prendre en compte l'évolution croissante en matière de réglementation et d'exigence qualité,

C'est pourquoi la qualité et la sécurité dans le domaine pharmaceutique se doit d'être en permanence réévaluée.

# **Chapitre 1 : La place de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.**

## 1.1. Définitions de la qualité :

La notion de Qualité est d'une importance fondamentale dans l'industrie pharmaceutique.

Le terme « qualité » est difficile à définir. Il peut s'agir, pour certain, d'un degré d'excellence, là où d'autres y verront plutôt la conformité aux exigences.

Dans le dictionnaire Larousse (1), la qualité est définie comme ceci :

« Ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend »

« Ce qui rend quelque chose supérieur à la moyenne »

De manière plus adéquate, la qualité se définit, selon la norme ISO 8402 comme étant : « L'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites », La satisfaction de l'utilisateur et la maîtrise des différentes caractéristiques d'un produit y sont mises en avant. (2)

La norme AFNOR NF X 50-120 voit en la notion de qualité « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins présents ou futurs des utilisateurs. Les composants de la qualité applicable au domaine pharmaceutique sont essentiellement la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. »

## 1.2. Principes de la qualité :

Chaque entreprise pharmaceutique se doit de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise.

Le système de qualité est régi par les exigences de nombreux référentiels :

- Le Code de la Santé Publique (CSP)
- Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) : assurent la qualité des essais cliniques
- Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) : assurent la qualité des études précliniques
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : garantissent la qualité des produits pharmaceutiques
- Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) : assurent la qualité pendant le transport et le stockage

L'approche de la validation technique se rapporte aux Bonnes Pratiques de Fabrication. En effet, l'objectif des Bonnes Pratiques de Fabrication, présentées en 9 chapitres, est de garantir la qualité du produit fini. De plus, elles permettent d'assurer la conformité aux spécifications du dossier d'enregistrement, l'homogénéité inter et intra-lots, la reproductibilité et la traçabilité du produit.

D'après le chapitre 1 des BPF, « le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé. Ce système qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de la gestion du risque qualité, implique une participation active des responsables et du personnel des divers services. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque poste du système d'assurance de la qualité doit être doté d'un personnel compétent et en nombre suffisant. Les locaux, le matériel et les installations doivent convenir à leur usage. » (3)

Dans l'industrie pharmaceutique, la démarche d'assurance qualité à un haut niveau est présente dès les phases de recherche jusqu'aux phases de production et de contrôle d'un médicament.

Pour atteindre le niveau de qualité recherché, il est nécessaire de mettre en place un système d'assurance de la qualité bien conçu, couvrant toutes les phases de développement du médicament : de sa conception à sa commercialisation ; ceci passe par la production et le contrôle de la qualité.

Exemples de règles :

- La sécurité et l'efficacité d'un médicament doivent être définies pour le produit considéré en tenant compte des contraintes inhérentes à sa fabrication.
- L'évaluation de la qualité ne peut se faire uniquement sur le produit, sa conception doit également être contrôlée.
- Il convient d'identifier les sources de variation à l'origine d'une mauvaise maîtrise de la qualité. Elles peuvent apparaître sur les matières premières, les équipements, les procédures, le personnel ou le milieu. Cela correspond aux « 5 M » (Matière, Matériel, Méthodes, Mains d'œuvre, Milieu)
- A l'issue de ces contrôles, les résultats doivent être exprimés de manière explicite avec des valeurs chiffrées et des normes. Il n'est pas approprié de faire paraître une interprétation personnelle.

Pour éviter les risques de non qualité qui peuvent survenir en cours de fabrication et de conditionnement et ainsi maîtriser la qualité, il est mis en place selon les Bonnes Pratiques de Fabrication la règle des « 5M ».

L'observance de cette règle vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

Les 5 M sont résumés de la manière suivante :

- **Matière** : Elles doivent être analysées et conformes aux normes.
- **Milieux** : Les locaux doivent être adaptés. L'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité.
- **Main d'œuvre** : Le personnel doit être qualifié et correctement formé.
- **Méthodes** : Elles doivent être décrites et réalisés de manière reproductible et robuste, d'où l'importance d'un système documentaire adéquat.

- **Matériel** : Les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listés afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage font partie intégrante du processus de validation.

La mise en place du système qualité dans l'entreprise marque l'engagement de la direction vers une démarche « Assurance Qualité ».

Le système qualité d'une industrie pharmaceutique comprend :

- Le contrôle de la qualité
- L'assurance de la qualité

### **1.3. Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10)**

Le document ICH Q10 sur le système qualité pharmaceutique a été adopté, dans sa version définitive, en juin 2008.

L'ICH Q10 constitue un modèle harmonisé et global d'un système qualité pharmaceutique applicable tout au long du cycle de vie d'un produit. Il est destiné à être utilisé conjointement avec les exigences BPF.

Le respect du contenu de la ligne directrice ICH Q10 se situant en dehors de la portée des BPF est facultatif. Néanmoins, son application devrait faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

#### **1.3.1. Introduction**

L'ICH Q10 décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation, ISO), qui inclut les exigences réglementaires BPF. Cette ligne directrice intervient également en complément de l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». L'ICH Q10, en tant que modèle, peut être mis en œuvre tout au long des différentes étapes du cycle de vie d'un produit. La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants se retrouve également au sein des exigences des BPF. L'ICH Q10 n'a pas vocation à créer de nouvelles exigences ou contraintes, en plus de celles réglementairement opposables.

L'ICH Q10 illustre le soutien de l'industrie et des autorités réglementaires à un système qualité pharmaceutique efficace destiné à améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments à travers le monde et dans l'intérêt de la santé publique.

#### **1.3.2. Domaine d'application**

Cette ligne directrice s'applique à l'ensemble des systèmes intervenant au niveau du développement et de la production des substances actives et des médicaments (dont les produits biologiques et ceux issus des biotechnologies), et ce tout au long de leur cycle de vie.



Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chacune des étapes constitutives du cycle de vie du produit, reconnaissant ainsi leurs différences et objectifs propres.

En ce qui concerne cette ligne directrice, le cycle de vie d'un produit (qu'il soit nouveau ou déjà existant) inclut les activités techniques suivantes :

Développement pharmaceutique et développement de la substance active ;

- Formulation (y compris le conditionnement et le système de fermeture) ;
- Fabrication des médicaments expérimentaux ;
- Développement du système de délivrance (si applicable) ;
- Développement du procédé de fabrication et de mise à l'échelle industrielle ;
- Développement des méthodes analytiques.

Transfert de technologie

- Transfert des nouveaux produits, du développement à la fabrication ;
- Transfert des produits commercialisés dans l'enceinte ou entre les sites de production et/ ou d'essai.

Fabrication commerciale

- Acquisition et contrôles des composants ;
- Fourniture des installations, des utilités et des équipements ;
- Production (y compris le conditionnement et l'étiquetage) ;
- Contrôle qualité et assurance qualité ;
- Libération ;
- Stockage ;
- Distribution (à l'exclusion des activités des distributeurs en gros).

Arrêt du produit

- Conservation de la documentation ;
- Conservation des échantillons ;
- Evaluation continue des produits et retour d'information.

### **1.3.3. Relations de l'ICH Q10 aux exigences BPF, aux standards ISO et à l'ICH Q7**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication ne s'adressent pas explicitement à tous les stades du cycle de vie du produit (par exemple, le développement). Les éléments du système qualité et les responsabilités de la direction décrits au sein de cette ligne directrice visent à encourager l'utilisation des sciences et de l'approche basée sur les risques, à chaque stade du cycle de vie du produit, favorisant ainsi son amélioration continue.

Les exigences BPF ainsi que les normes ISO dédiées au management des systèmes qualité constituent le fondement de l'ICH Q10. Afin de satisfaire aux objectifs, l'ICH Q10 s'étend au-delà des exigences BPF, en décrivant des éléments spécifiques du système qualité et les responsabilités de la direction.

### **1.3.4. Relations de l'ICH Q10 aux approches réglementaires**

Les approches réglementaires spécifiques à un produit ou à un site de fabrication doivent être proportionnées au niveau de compréhension du produit et du procédé, aux résultats de la gestion des risques qualité et à l'efficacité du système qualité pharmaceutique. Celle-ci peut être évaluée, dès lors que le système est opérationnel, par les autorités réglementaires, au cours d'une inspection du site de fabrication.

### **1.3.5. Les objectifs de l'ICH Q10**

La mise en œuvre du modèle de l'ICH Q10 doit permettre de concrétiser trois principaux objectifs, visant tous à compléter ou renforcer les exigences BPF.

#### **a) Assurer la réalisation du produit :**

Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients, externes ou internes.

#### **b) Etablir et maintenir une phase de maîtrise**

L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance.

#### **c) Faciliter l'amélioration continue**

Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue.

#### **d) Les facilitateurs : la gestion des connaissances et des risques qualité (ICH Q9)**

L'utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité permettra à l'entreprise de mettre en œuvre l'ICH Q10 avec succès et de manière efficace. Ces facilitateurs favoriseront la réalisation des objectifs, en apportant les moyens nécessaires aux décisions basées sur les risques et les sciences et qui concernent la qualité des produits.

#### **e) « Knowledge management » : gestion des connaissances**

La connaissance du produit et du procédé doit être maîtrisée depuis le développement du produit jusqu'à son arrêt de commercialisation (celui-ci étant inclus). Par exemple, l'approche scientifique des activités de recherche et développement permettent de comprendre le produit et le procédé. La gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants. Les sources de connaissances incluent : les études de développement pharmaceutique, les activités de transfert de technologies, les études de validation des processus intervenant tout au long du cycle de vie du produit, les expériences de fabrication, l'innovation, l'amélioration continue et les activités de maîtrise des changements....

#### **f) Gestion des risques qualité**

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace.

Elle peut permettre une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler des risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit, tout au long de leur cycle de vie. La ligne directrice ICH Q9 renseigne sur les principes et les exemples d'outils de gestion des risques qualité qui peuvent être appliqués à différents aspects de la qualité pharmaceutique.

#### **1.3.6. Eléments de conception et contenu**

La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent être claires et convenablement structurées et ce, afin de faciliter la compréhension partagée et une application cohérente.

Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie de chacun des produits, reconnaissant ainsi leurs différents objectifs et degrés de connaissance disponible.

La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système qualité pharmaceutique doit intégrer des principes appropriés de gestion des risques. Tandis que quelques aspects du système qualité pharmaceutique peuvent être déployés à l'échelle de l'entreprise et que d'autres sont spécifiques à un site, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau du site.

Le système qualité pharmaceutique doit inclure, de manière appropriée, les processus, ressources et responsabilités nécessaires à l'assurance de la qualité des activités sous-traitées et des composants achetés.

Les responsabilités de la direction doivent être identifiées au sein du système qualité pharmaceutique.

Le système qualité pharmaceutique doit inclure les éléments suivants : la performance du procédé et la surveillance de la qualité du produit, les actions préventives et correctives, la maîtrise des changements et la revue de direction.

Les indicateurs de performance doivent être identifiés et utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique.

#### **1.3.7. Le manuel qualité**

Un manuel qualité, ou tout autre approche documentaire équivalente, doit être mis en place et décrire le système qualité pharmaceutique. Cette description doit comprendre:

- La politique qualité.
- Le domaine d'application du système qualité pharmaceutique.
- L'identification des processus du système qualité pharmaceutique, ainsi que leur séquençement, leurs liens et interdépendances. Des cartographies et des logigrammes des processus peuvent être des outils utiles pour faciliter leur représentation de façon visuelle.
- Les responsabilités de la direction au sein du système qualité pharmaceutique.

## **Chapitre 2 : La validation et la qualification à travers l'annexe 15 des BPF.**

## 2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication

### 2.1.1. Historique

Le 03 octobre 1978 les Pratiques de bonne fabrication sont publiées en France. En janvier 1989 apparait les Good Manufacturing Practices européennes. Elles se positionnent comme étant le guide commun européen et se voit attribuer une reconnaissance mutuelle des inspections.

Introduction des Bonnes Pratiques de Fabrication :

« L'industrie pharmaceutique des Etats membres de l'Union Européenne (UE) se situe à un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché des médicaments garantit que tous les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente ; celle-ci s'assure de leur conformité avec les normes communément admises aujourd'hui en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité. Un système d'autorisation de fabrication garantit que les médicaments autorisés ne sont fabriqués que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes. Tous les fabricants de médicaments de la Communauté européenne ou d'un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE) doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation, y compris ceux uniquement destinés à l'exportation. » (4)

Les bonnes Pratiques de Fabrications garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. De plus, des guides sont créés et mis à jour pour apporter des détails sur les exigences en vigueur à aborder dans les Bonnes Pratiques de Fabrication. Ainsi l'annexe 15 donne des précisions concernant la qualification et la validation.

### 2.1.2. Ligne directrice : Annexe 15

L'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication décrit les principes de qualification et la validation applicables aux installations, aux équipements, aux utilités et aux processus utilisés dans la fabrication d'un produit pharmaceutique.

C'est une exigence des « Good Manufacturing Practices », les fabricants doivent contrôler les aspects critiques des activités de validation et qualification (maitrise des risques, « state of control », « life cycle management ») depuis le développement initial des besoins utilisateurs jusqu'à la fin d'utilisation de l'équipement, utilité ou processus.

Tout changement planifié impactant la qualité du produit doit être formellement documenté et les impacts évalués et validés.

Une approche basée sur l'analyse de risque est utilisée pour déterminer l'objectif et l'étendue de la validation. Cette approche doit être réévaluée en permanence tout au long du cycle de vie pour garantir la maitrise de ce risque.

## 2.2. Validation

La validation correspond à l'établissement de la preuve, en conformité avec les BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement, produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Il s'agit de s'assurer que des dispositions satisfaisantes sont prises, pour garantir avec un haut niveau d'exigence, que toutes les opérations sont faites dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité.

La validation va alors consister à établir la preuve qu'un processus donné, dans une utilisation spécifique et selon les paramètres définis, donnera une entité reproductible. Elle devra être conforme aux exigences qualitatives et quantitatives du niveau de qualité exigé dans le dossier d'enregistrement.

L'un des enjeux de la validation réside également dans la recherche de l'augmentation de la productivité en passant par la rationalisation des équipements ainsi que des opérations de production.

D'autre part, la validation permet de maîtriser des technologies et des équipements de plus en plus complexes et sophistiqués, le risque de contamination croisée, le nettoyage et l'environnement de production.

Les paramètres et caractéristiques critiques doivent être identifiés au stade du développement ou à partir de données historiques, et les limites nécessaires à la reproductibilité des opérations doivent être définies. (5)

La validation est une composante obligatoire de l'assurance qualité du médicament selon les BPF. Les moyens d'y parvenir ne sont pas définis dans les textes réglementaires. Seules des preuves documentées de cette validation sont requises.

La validation des procédés de production, des méthodes de nettoyage, des méthodes de contrôle et des systèmes informatisés doit être effectuée.

Les activités de qualification et de validation doivent être planifiées, et réalisées par un personnel formé suivant des procédures de validation approuvées.

Le personnel de validation doit reporter ou agir comme défini dans le système qualité pharmaceutique, même s'il n'a pas des fonctions d'assureur qualité ou de gestion de la qualité. Cependant, il faudra une surveillance appropriée pendant tout le cycle de validation.

Les éléments clé d'un programme de validation doivent être définis et documentés dans un Validation Master Plan ou dans des documents équivalents. Il s'agit d'un document concis et clair. Il doit, au moins, contenir les données suivantes :

- La politique de validation
- La structure organisationnelle des activités de validation
- Le sommaire des utilités, systèmes, équipements et procédés à valider
- Le format de la documentation : format utilisé pour les protocoles et rapports
- Le planning et les enchainements des phases de qualification
- Le change control
- Le traitement des critères d'acceptation
- L'évaluation des ressources requises
- La stratégie de validation en cours, en incluant la revalidation / requalification, si applicable

- La confirmation que les matières utilisées pour ou lors de la validation sont de la qualité requise et que les fournisseurs sont qualifiés
- Les références aux documents existants

Une approche « analyse de risques » doit être utilisée pour les activités de validation avec une évaluation des risques répétée, en fonction des connaissances et de la compréhension accrue de tout changement pendant la phase de projet ou pendant la production commerciale. La façon dont l'évaluation des risques est faite pour supporter les activités de validation, doit être clairement documentée.

Dans le cas de projets transverses ou importants, il peut être nécessaire de créer des « validations master plan » séparés.

Un protocole écrit doit être établi en spécifiant de quelle manière la qualification et la validation vont être effectuées. Le protocole sera revu et approuvé. Il doit spécifier les étapes critiques et les critères d'acceptation pour passer d'une phase à l'autre.

Un rapport reprenant les références croisées des protocoles de qualification et de validation doit être préparé, en résumant les résultats obtenus, en commentant toute déviation observée, en esquissant les conclusions et en incluant les changements nécessaires pour corriger les manques. Tout changement de plan par rapport à ce qui avait été défini dans le protocole doit être documenté avec une justification appropriée.

Lorsque la qualification est satisfaisante, une libération formelle, permettant de passer à la phase suivante de qualification et de validation, doit être faite sous la forme d'une autorisation écrite. Quand des protocoles de validation sont fournis par un tiers, le fabricant doit confirmer la pertinence et la conformité avec les procédures du site avant leur approbation.

Les résultats qui ne sont pas dans les critères d'acceptation pré-définis doivent être enregistrés comme des déviations, avoir été pleinement investigués, et toutes les implications pour la validation doivent être discutées dans le rapport.

Tout changement conséquent des critères d'acceptation doit être justifié scientifiquement, et une recommandation finale doit être faite comme résultat de validation.

Des bonnes pratiques documentaires sont importantes pour prendre en charge la gestion des connaissances tout au long du cycle de validation.

## **2.3. Qualification**

On entend par qualification toute opération consistant en un ensemble de tests destinés à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

La qualification d'un équipement va permettre de démontrer, à l'aide de tests appropriés, d'une documentation complète et d'enregistrements réguliers, que le matériel a été correctement mis en service. Il garantit que les futures utilisations seront fiables et qu'elles s'inscriront bien dans les limites d'utilisation définies.

C'est lors de cette opération de qualification que seront établies les procédures de fonctionnement. Elle va également permettre de planifier des interventions de maintenance, d'entretien et de changement des éléments défectueux. L'objectif final est d'assurer la conformité aux normes ou aux spécifications nécessaires à la qualité des produits fabriqués.

L'enjeu quotidien pour les industries pharmaceutiques réside dans la maîtrise des aspects critiques et la gestion des risques d'apparitions de non-conformité.

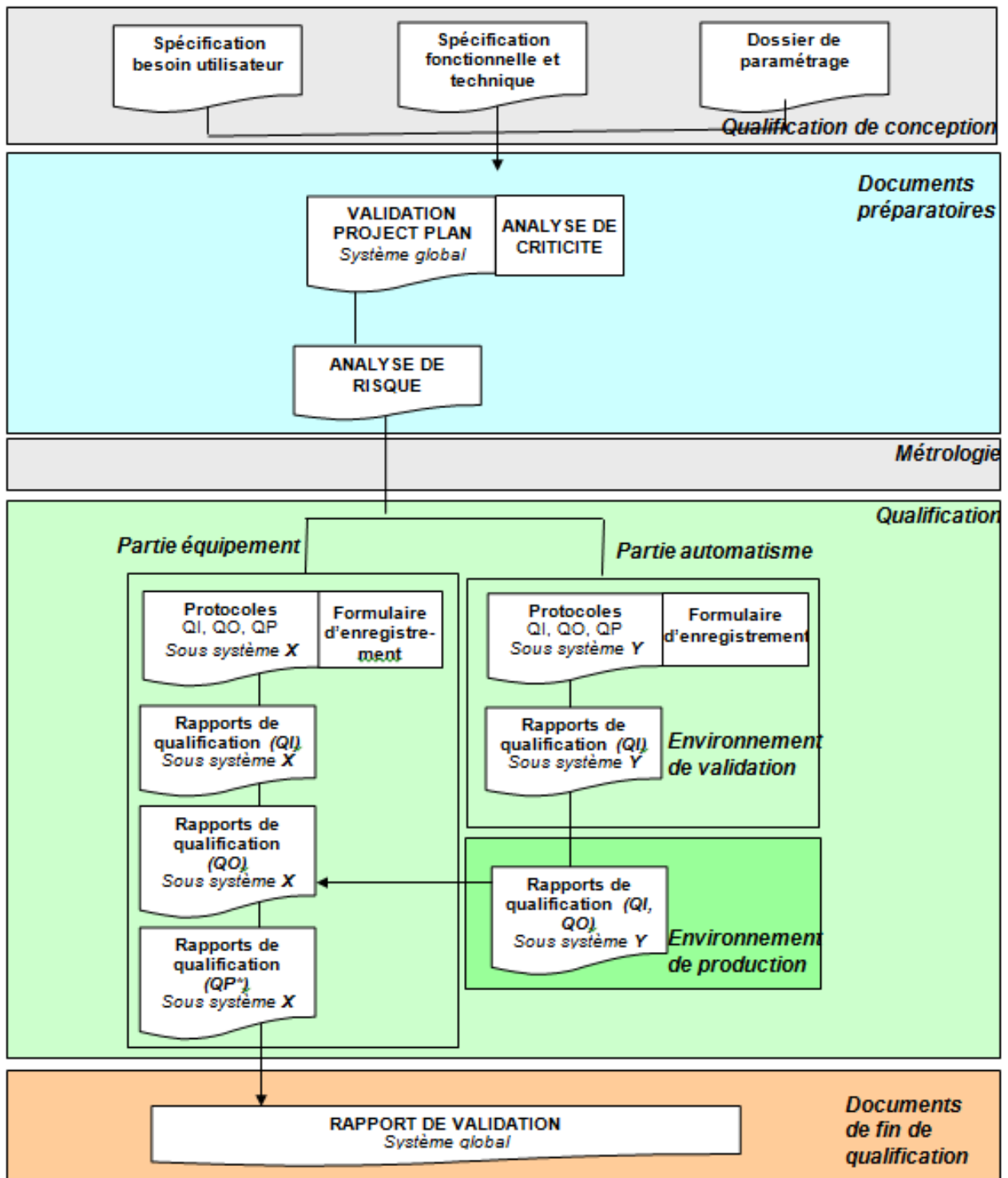
La qualification est une opération qui est plus efficace lorsque qu'elle est réalisée de manière prospective. C'est le cas par exemple :

- Lors de l'acquisition de nouveaux équipements de production,
- Lors d'un changement de site de production,
- Lors d'une modification de l'équipement estimée majeure ou susceptible d'affecter directement ou indirectement la qualité du produit.

L'équipement doit être installé de manière satisfaisante, être opérationnel et doit se maintenir en conformité avec ses spécifications de conception.

C'est également un élément de maîtrise des coûts. Comme la validation, elle rationalise les équipements, les opérations de production et de contrôle. Elle permet d'éviter l'utilisation d'équipements non appropriés ou non conformes qui pourraient avoir des conséquences négatives sur la qualité des produits.





**Figure 1 : Différentes étapes de la validation et documentation associée.**

Afin de réaliser la qualification complète d'un équipement, d'une utilité ou d'un système il convient de suivre, dans l'ordre, quatre étapes de qualification bien précises.

### **2.3.1. Qualification de conception**

Vérification documentée que la conception du système, de l'équipement ou de l'utilité, tel que conçu, correspond bien aux usages auxquels il est destiné, aux besoins utilisateurs émis et qu'il est conforme aux exigences réglementaires en vigueur. Les « Spécifications Besoins Utilisateurs » sont des éléments essentiels de la qualité, ils sont établis à cette étape et permettent de minimiser les risques. Elles sont un point de référence à travers tout le cycle de validation.

Cette phase de qualification de conception ne s'applique que dans le cadre de nouveaux projets ou impliquant un développement spécifique.

Pour déterminer si une qualification de conception sera réalisée, il est possible de répondre de façon binaire aux quatre questions suivantes :

- S'agit-il d'une nouveauté sur le site ?
- Une fonction de l'équipement est-elle ajoutée ?
- Cette fonction est-elle soumise à qualification ?
- Ce système doit-il être adapté pour répondre aux besoins ?

En utilisant la gestion de la connaissance, en anglais « knowledge management », et en s'appuyant sur l'expertise et l'expérience acquise avec les technologies déjà utilisées depuis des années, cette phase de qualification de conception peut ainsi ne pas être réalisée.

Un exemple d'arbre décisionnel est représenté en annexe 1.

Si la qualification de conception est jugée non nécessaire, la rédaction de documents préparatoires tels que le Validation Project Plan, l'analyse de criticité et l'analyse de risque sont les premières étapes.

Le Validation Project Plan définira les phases de validations nécessaires et les enclenchements de phases à respecter.

Les équipements, spécialement ceux intervenants dans une technologie nouvelle ou complexe, doivent être évalués et testés chez le vendeur, avant leur livraison. Cette étape correspond à la « Factory Acceptance Testing » (FAT). Avant l'installation, les équipements doivent être en conformité avec les exigences des « spécifications besoins utilisateurs » ou avec les « spécifications fonctionnelles ». Si ce n'est pas le cas, cela doit être justifié.

Lorsque c'est approprié et justifié, la revue des documents et quelques tests peuvent être réalisés à l'étape de la « Factory Acceptance Testing » ayant lieu sur le site « producteur », sans générer le besoin de les répéter sur le site utilisateur. Il est nécessaire de prouver que les fonctionnalités ne sont pas affectées, ni par le transport ni par l'installation.

Cependant la « Factory Acceptance Testing » peut être complétée par l'exécution d'une « Site Acceptance Testing » (SAT) après la réception et l'installation de l'équipement sur le site de fabrication.

### **2.3.2. Qualification d'installation**

C'est la preuve documentée que l'installation des composants du système est conforme aux spécifications approuvées, ainsi qu'aux recommandations des constructeurs et aux réglementations en vigueur.

Cette démonstration est impérativement effectuée en environnement de production et doit être réalisée pour tout système, utilité ou équipement neufs ou modifiés.

Elle se déroule en trois temps :

- Protocole : Rédaction et approbation de la documentation de qualification d'installation (sur la base des analyses de criticités et de risques, voir figure 1)
- Tests : Analyse et vérification des fonctionnalités
- Rapport : Rédaction et approbation du rapport de qualification d'installation.

Elle doit inclure au moins :

- Le descriptif, le principe et le plan d'installation de l'équipement, de la tuyauterie, des services et des instrumentations. (Schémas des installations électrique et pneumatique...) Ils doivent être vérifiés par rapport à des plans.
- Le recensement des opérations, des instructions de travail et des recommandations ou exigences de maintenance fournies par le fournisseur.
- Les exigences de métrologie.
- La vérification des matériaux des équipements. (Certificats matières, certificats d'étalonnages, certificats de conformité, certificats de soudage...)
- La présence de systèmes de détection (éjections, remontées d'alarmes...)

La qualification d'installation permet la maîtrise de certains risques identifiés dans l'analyse de risques (ICH Q9) et permet le passage à la phase de qualification suivante : la qualification opérationnelle.

### **2.3.3. Qualification opérationnelle**

Elle permet de faire la preuve documentée que le système fonctionne correctement et complètement suivant les fonctionnalités décrites dans les spécifications.

Elle se déroule en trois temps :

- Protocole : Rédaction et approbation de la documentation de qualification opérationnelle (sur la base des analyses de criticités et de risques, voir figure 1).
- Tests : Tests des fonctionnalités
- Rapport : Rédaction et approbation du rapport de qualification opérationnelle.

Elle doit inclure au moins :

- Les tests exécutés sur les procédés, les utilités, les systèmes ou les équipements.
- Les tests à exécuter pour conditionner ou paramétrer les conditions de stress. Ils s'effectuent à des limites opérationnelles haute et basse sur toute la plage.

L'achèvement d'une phase de qualification opérationnelle permet de finaliser les documents de métrologie, le mode opératoire d'utilisation, parfois le mode opératoire de nettoyage, les exigences de maintenance et le fait que les utilisateurs soient bien formés. La confirmation doit être apportée que l'équipement répond à toutes les exigences préalablement établies, que les risques recensés dans l'analyse de risques sont maîtrisés, que le système peut être utilisé (si décrit dans le Validation Project Plan) ou que le passage à la phase suivante (qualification de performance) peut être effectué. Cela doit permettre une libération formalisée des utilités, des systèmes et des équipements.

#### **2.3.4. Qualification de performance**

Etablit la preuve documentée que le système fonctionne correctement et est capable de maîtriser les risques identifiés en environnement définitif.

Elle s'effectue en environnement de production.

Pour des utilités, la qualification de performance peut comporter trois phases (une première phase bloquante, puis deux suivantes avec contrôles renforcés sur une durée suffisante pour démontrer la maîtrise des risques).

En effet, les résultats doivent être reproductibles et conformes aux spécifications définies.

Elle doit inclure au moins :

- Les tests développés et exécutés afin de tester les procédés, les utilités, les systèmes ou les équipements en utilisant les conditions de production

Des preuves doivent être disponibles pour montrer que les paramètres et les limites pour les variables critiques sont vérifiés. Le suivi métrologique, le nettoyage, la maintenance préventive, l'utilisation et la formation du personnel doivent être documentés.

La qualification de performance peut se réaliser conjointement avec la phase de qualification opérationnelle mais aussi, notion nouvelle, avec une « validation process ». Des tests, peuvent utiliser des matières de production ou des substituts qualifiés qui prouvent que leur comportement est équivalent sous des conditions d'utilisation normales, avec des tailles de lots « worst case ». La fréquence d'échantillonnage, utilisée pour confirmer le contrôle du process, doit être justifiée

Les tests doivent couvrir l'échelle d'utilisation du process utilisé, à moins que, des preuves documentées des phases de développement, utilisant les mêmes échelles opérationnelles ne soient disponibles.

#### **2.3.5. Rapport de qualification**

A l'issue des étapes de qualifications de conception, d'installation, opérationnelles et de performance, des rapports de qualifications sont émis. Chaque qualification se termine par la rédaction d'un rapport regroupant tous les documents associés à chaque phase (référence du protocole associé), décrivant le déroulement de l'étape de qualification concernée. Ces documents contiennent les références des « fiches de tests » à effectuer, leur principe, les prérequis et la marche à suivre pour leur exécution, ainsi que les critères d'acceptation. Des listes de réserves sont éventuellement créées si besoin. Il s'agit de lister les points non conformes, d'indiquer leur degré de restriction. Ces réserves sont bloquantes ou non-bloquantes. Les réserves bloquantes devront être

levées pour passer à l'étape suivante, passage dont l'autorisation est donnée par la personne ayant la responsabilité de la validation.

### **2.3.6. Rapport de validation**

Enfin, une fois toutes les qualifications réalisées, un rapport de validation est rédigé par la personne ayant la responsabilité de la validation. La signature du rapport de validation d'un nouveau système conditionne l'autorisation de l'utiliser.

Au sein des laboratoires Delpharm, on considère que s'il s'agit d'une validation initiale, la présence d'un rapport de validation est obligatoire. S'il s'agit de qualifications partielles (en cas de change-controls, décrits par la suite, ou de revalidations), la rédaction d'un rapport de validation n'est pas systématique.

Le processus de validation, un récapitulatif de la démarche de qualification et la documentation associée (Validation project plan, analyse de criticité, analyse de risque, protocoles de qualification, procédures de maintenance, d'utilisation...) sont décrits dans ce rapport. Une synthèse des essais effectués durant les différentes phases de qualification, la conclusion de ces phases, une analyse des résultats et des déviations, les éventuels problèmes rencontrés et listes de réserves associées ainsi que la formation à l'exploitation et à l'utilisation du personnel sont également décrits.

En conclusion on y indique si l'autorisation d'utiliser le système est donnée, quelles sont les fonctionnalités autorisées, les éventuelles restrictions d'utilisation ainsi que la date de la prochaine réévaluation du système.

## **2.4. Revalidations périodiques**

Les utilités, systèmes, équipements et procédés, incluant les procédés de nettoyage, doivent être évalués à une fréquence appropriée pour que l'état validé soit maintenu.

La possibilité de changements, même minimes au fil du temps, doit être évaluée.

Quand aucun changement significatif n'a été fait, une revue avec preuve que les utilités, systèmes, équipements et procédés remplissent les mêmes exigences doit être réalisée. D'autre part, si des process manuels sont utilisés, comme lors du nettoyage des équipements, l'efficacité du process devra être confirmée à fréquence justifiée.

Pour les systèmes soumis à réévaluations périodiques, il convient de passer en revue :

- La version du système de contrôle.
- Les fonctionnalités autorisées, non autorisées et les restrictions d'usage.
- La revue des qualifications depuis la dernière validation ou revalidation.
- Les changements et interventions survenus sur le système.
- Les déviations et incidents survenus depuis la dernière revalidation.
- La formation des utilisateurs.
- Le suivi métrologique éventuellement en place pour vérifier qu'il y a adéquation entre les plages de mesures utilisées et celles vérifiées par la métrologie.

Certaines industries ont mis en place des formulaires prévu à cet effet : « Enregistrement - Réévaluation des systèmes soumis à qualification. » voir annexe 2.

Cependant tous les systèmes ne sont pas soumis à réévaluation périodique. Si l'équipement, validé initialement, est suivi périodiquement (vérifications métrologiques et maintenance préventive) et que des contrôles journaliers (exemple : tests d'éjection sur une trieuse pondérale en début et milieu de fabrication) sont réalisés, la dérive sera rapidement détectée. Dans ces cas-là, les équipements ne sont pas réévalués.

Exemple

- Des agitateurs, calibreurs, trieuses pondérales, balances ne sont pas réévaluées car les vérifications métrologiques permettent de détecter les dérives.
- C'est aussi le cas des « lecteur code », plieuses de notices, vignetteuses, détecteurs de métaux. Des contrôles en cours de production (IPC pour In Process Control) sont réalisés et permettent également de détecter les dérives.

### 2.4.1. Déroulement de la revalidation

#### a) Identification du système :

Dans cette première partie, des données d'identification, à savoir par exemple, la désignation de l'équipement concerné, le numéro de série, la date et la référence de la dernière revalidation doivent être renseignées.

Le formulaire de revalidation présenté en annexe 2 contient deux colonnes permettant de comparer les données demandées correspondant à la date de la revalidation précédente et à la situation actuelle. Le code de Gestion de Maintenance Assisté par Ordinateur (GMAO) de l'équipement concerné lors de la dernière revalidation et le code GMAO actuel sont renseignés.

Apparaît aussi une première vision des changements qui ont pu survenir au cours de cette période. Sont renseignés également les codes GMAO des appareils liés à l'équipement s'il y en a un. (Exemple : automate, pupitre opérateur, logiciel lié...)

Si applicable, les numéros de version de ces éléments sont apposés. Pour ce faire, il est utile de s'entretenir avec les personnes compétentes dans ce domaine.

En conclusion le maintien du statut validé ou non de l'équipement est défini, avec ses fonctionnalités autorisées, non autorisées et restrictions d'utilisation. La date de la prochaine réévaluation est fixée. En pied de page, une liste de personne avec leur fonction correspondant au statut de « rédacteur », « vérificateur », « approbateur », « approbateur Assurance Qualité » est établis. C'est dans ce cadre que la version originale sera datée et signée.

#### b) Revue des qualifications / Historique de validation

Dans cette partie, pour chaque objet technique soumis à revalidation, il est vérifié que les documents de validation technique liés (« validation project plan », analyse de criticité, analyse de risques, spécifications métrologiques et liste de réserves) sont toujours en vigueur et que leur contenu est toujours applicable. Des investigations permettent de déterminer si de nouvelles qualifications ont été effectuées (dans le cadre de projets ou change control), si des tests de requalification ont été réalisés (car listés dans les protocoles associés ou réalisés lors de suivis hebdomadaires, mensuels, ...) ou dans le cas ou des tests IPC (In Process Control), des suivis métrologiques permettent de détecter immédiatement des non conformités, les tests de requalification deviennent inutiles car la dérive est constatée aussitôt. Les plages utilisées doivent correspondre à celles qualifiées et à celles vérifiées métrologiquement. Par exemple, une presse à

comprimer s'utilise à une vitesse adaptée à son environnement de production (en tours/min). Les Spécifications Métrologiques (SPM) listent les éléments vérifiés métrologiquement au sein d'un système et précisent les plages utilisées, les points de vérifications métrologiques et leur périodicité.

Les fonctionnalités autorisées pour l'appareil doivent être documentées dans l'analyse de criticité.

Les réévaluations permettent non seulement de s'assurer de l'état validé des équipements mais également de vérifier la présence et la mise à jour des documents de référence.

### **c) Formation**

Il y a une vérification de l'ensemble des documents d'utilisation, de suivi, de maintenance de l'équipement. La vérification porte aussi sur la formation du personnel utilisant l'équipement

C'est le propriétaire du système qui garantit que ces personnes sont bien formées et aptes à le faire fonctionner correctement. Dans cette partie, le représentant utilisateur correspondant au système est mentionné. Il en est le spécialiste et a la capacité de former le personnel à son utilisation.

### **d) Revue des changements**

Les changements effectués depuis la dernière validation ou revalidation sont répertoriés. Il est important de connaître le numéro d'enregistrement, le statut (clôturé, non clôturé, annulé) et la description de la modification. L'état des lieux des interventions effectuées sur l'équipement permettent de vérifier que chaque changement a été traité selon la procédure de gestions des changements en place et que chaque impact a été testé afin de maîtriser les risques de non qualité.

### **e) Revue des déviations et incidents**

Dans ce rapport de revalidation, les déviations survenues sur les systèmes sont listées. Ceci est possible grâce à un outil informatique validé qui gère l'ensemble des actions correctives de l'assurance qualité. Il va permettre, par exemple, de visualiser toutes les déviations décelées sur un appareil ou sur une ligne de conditionnement spécifique et mentionner si celles-ci sont clôturées ou non. (Si des actions efficaces ont été entreprises pour résoudre le dysfonctionnement ou si celles-ci sont en cours.)

### **f) Fin du processus de revalidation**

Une fois la revalidation terminée, si tous les items sont renseignés et conformes, le représentant utilisateur, le propriétaire du système et l'assureur qualité validation relisent le rapport. Lorsque toutes les signatures sont obtenues, la revalidation est officiellement approuvée. Le statut validé du système est donc prolongé jusqu'à sa prochaine évaluation.

Si un point est non conforme (formation, non-respect des procédures en vigueur...) des actions correctives (telles que des formations complémentaires ou de nouvelles qualifications partielles) seront mises en place. Tant que ces actions correctives ne seront pas clôturées, le statut validé ne sera pas prolongé.

### g) Périodicité de la revalidation

Cette revalidation a lieu tous les 3 ans ou 5 ans suivant les critères définis ci-dessous :

#### **Critère 1 : Quelle est la criticité du système ?**

2 catégories de criticité :

**Criticité 1** : Ce sont les systèmes et les équipements liés à la transformation et au contrôle qui impactent directement la qualité du produit.

**Criticité 2** : Ce sont des systèmes aux fonctionnalités simples ou qui impactent indirectement la qualité du produit, notamment par risque de non détection d'un défaut qui existerait au préalable.

#### **Critère 2 : L'impact sur le produit (défaut) est-il détectable ?**

Les défauts détectables sont ceux dont le suivi permet une détection instantanée ou rapide du défaut (monitoring en temps réel, ou In Process Control en continu), par exemple, une enceinte thermique dont la température est suivie par un système de contrôle générant si besoin une alarme. Le suivi est réalisable pour des systèmes aux fonctionnalités simples, et pour lesquels des contrôles réguliers et des suivis métrologiques permettent d'assurer la fonctionnalité (Par exemple, le cas d'une trieuse pondérale).

Criticité 1		Criticité 2	
Défaut non détectable	Défaut détectable	Défaut non détectable	Défaut détectable
Période de revalidation 3 ans	Période de revalidation 5 ans	Période de revalidation 5 ans	Pas de revalidation
Ex : trieuse visuelle (type <i>ikegami</i> , vérification de l'aspect visuel des comprimés → criticité 1)	Ex : presse (contrôles IPC en continu), Thermoformeuse	Système de vision sur ligne de conditionnement (vérification du bon remplissage des blisters → criticité 2)	Enceinte thermique (métrologie + suivi T°C et cartographie)

**Figure 2 : Evaluation de la période de revalidation, exemple.**

## 2.5. Validation process

Les exigences et principes de ce paragraphe couvrent les validations initiales de nouveaux procédés, les validations ultérieures des procédés modifiés, les re-validations, les transferts de site et les vérifications continues.

Les procédés de validations doivent être achevés avant l'obtention de l'AMM, la distribution et la vente des médicaments (validation prospective). Dans des circonstances exceptionnelles, quand ce n'est pas possible, il peut être nécessaire de valider les procédés pendant la production de routine (validation concomitante).



### **2.5.1. La validation prospective**

La validation prospective doit inclure :

- Une description succincte du process.
- Les étapes critiques du process à investiguer.
- Une liste des équipements et utilités à utiliser ensemble avec leurs statuts de métrologie.
- Les spécifications de libérations des produits finis
- La liste des méthodes analytiques.
- Les contrôles « In Process » proposés, avec leurs critères d'acceptation.
- Les tests additionnels à réaliser, avec leurs critères d'acceptation et validation analytique
- Un plan d'échantillonnage.
- Les méthodes d'enregistrements et les résultats d'évaluation.
- Les différentes fonctions et responsabilités.
- Un calendrier prévisionnel.

En utilisant ce type de validation, une série de lots du produit final doit être fabriquée sous les conditions de routine.

En théorie, le nombre de lot effectués et les observations recueillies doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer la variation et les tendances. L'intérêt étant de recueillir assez de données pour l'évaluation.

Il est considéré acceptable de réaliser 3 lots consécutifs. L'ensemble de la plage doit être validée et les paramètres critiques identifiés et maîtrisés.

Les lots produits doivent avoir la même taille de lot que les lots industriels, ou être de un dixième de la taille du lot industriel.

Si les lots de validation sont conformes, ils doivent être vendus ou transférés à un fournisseur. Les conditions dans lesquelles ils sont produits doivent répondre entièrement aux exigences des « Good Manufacturing Practice » et de l'autorisation de mise sur le marché.

### **2.5.2. La validation concurrente**

La validation concurrente est utilisée lorsque le « bénéfice patient/ risque » est fort. Dans ce cas, il peut être acceptable de ne pas achever un programme de validation avant que la production ne commence. Cependant, la décision de la réaliser doit être justifiée, documentée dans un « validation master plan » et approuvée par le personnel autorisé et compétent. Si elle est adoptée, il devra y avoir suffisamment de données pour conclure que tous les lots de produits délivrés sont uniformes et sont compris dans les critères d'acceptation définis.

### **2.5.3. Vérification en continu**

Ce type de validation concerne les produits développés via une approche « Quality by Design », où il a été scientifiquement établi, que les contrôles de process de routine permettent d'atteindre un haut degré d'assurance qualité. Elle peut être utilisée comme une alternative à la validation de process traditionnelle.

Une approche hybride, utilisant l'approche traditionnelle et la vérification en continue pour différentes étapes de production, peut aussi être utilisée.

#### **2.5.4. Validation des méthodes de tests**

Toutes les méthodes de tests analytiques utilisées pour la qualification, la validation ou le nettoyage doivent être validées définissant une limite de détection et une limite de quantification appropriée, si nécessaire, comme décrit au chapitre 6 des « Good Manufacturing Practices » (Première partie).

Si des tests de contrôles microbiologiques sont menés, la méthode sera validée.

#### **2.5.5. Validation de nettoyage**

Elle est réalisée afin de confirmer l'efficacité du nettoyage pour tous les équipements en contact avec le produit. La limite d'acceptation des résidus de produits, agents de nettoyage et contamination microbologique doit être basée sur une évaluation toxicologique (« permitted daily exposure »). Les critères d'acceptation doivent tenir compte d'un potentiel effet cumulatif.

Des méthodes analytiques doivent être validées et permettre de détecter de façon fine les résidus ou les contaminants. La limite de détection pour chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour détecter le niveau acceptable de résidu ou de contaminant.

En principe, seules les procédures de nettoyage des surfaces de l'équipement en contact avec le produit doivent être validées. Des recommandations peuvent être données pour des parties d'équipements qui ne sont pas en contact avec le produit. Les délais entre l'utilisation et le nettoyage et entre le nettoyage et la ré-utilisation doivent être validés. Il est considéré acceptable, pour les procédures de nettoyage, de sélectionner une gamme représentative de produits et de processus. Le choix des « worst cases » devra prendre en compte la toxicité, la solubilité, ainsi que les « permitted daily exposure ». Elle devra être réalisée pour chaque méthode de nettoyage utilisée.

Typiquement, la méthode de nettoyage doit être réalisée 3 fois consécutivement et être conforme pour prouver que la méthode est validée. La vérification visuelle du nettoyage est un élément important, cependant il n'est pas acceptable que ce seul critère soit utilisé. La mise en place de nettoyages répétés jusqu'à l'obtention d'un état « propre » n'est pas non plus considéré comme une approche acceptable.

Si un process manuel est utilisé, une évaluation doit être réalisée dans le but de déterminer les facteurs variables, pouvant avoir une influence sur l'efficacité du nettoyage. Si des méthodes de rinçages sont utilisées, les échantillons doivent être pris pendant la phase finale de rinçage de la procédure de nettoyage.

Si la validation de nettoyage se montre inefficace, ou non appropriée, chaque équipement devra être dédié à un produit.

#### **2.5.6. Gestion du changement**

La gestion du changement est une part importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système de qualité pharmaceutique.

Des procédures écrites doivent être rédigées afin de décrire les actions à mettre en œuvre si un changement est proposé pour :

- Une nouvelle matière (substances actives, excipients, articles de conditionnement primaire, articles de conditionnement imprimés ou équipement
- Un composant de produit
- Un procédé de fabrication
- Un procédé de conditionnement
- Un nouvel équipement ou utilité
- Un nettoyage des équipements ou des locaux
- Des spécifications et méthodes analytiques
- Un procédé d'environnement (ou de site)
- Le stockage, distribution
- Données réglementaires (dossier d'AMM, changement de design space)
- Systèmes informatisés / automatisés
- Locaux en zone classée (utilisation différente de celle initialement prévue, modification de l'agencement avec impact sur le flux personnel, flux matière...)
- Sous-traitants
- Nouveaux éléments (transfert, introduction d'un produit, changement d'échelle industrielle, arrêt d'un produit...)
- Tout autre changement qui pourrait affecter la qualité ou la reproductibilité du processus, ou changement d'Autorisation de Mise sur le Marché avec approbation réglementaire.

Tous les changements qui peuvent altérer la qualité du produit, ou la reproductibilité du système, doivent être formellement documentés.

Les impacts doivent être évalués et enregistrés dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Les changements doivent être autorisés, et approuvés, par une personne qualifiée, ou dont les fonctions sont en adéquation avec le système qualité pharmaceutique.

Avant la mise en œuvre des changements, une autorisation préalable de l'ANSM est nécessaire (nouvelle Centrale de traitement d'Air, nouvelle spécialité...). Dans d'autres cas, certaines modifications sont listées dans l'Etat Des Lieux (EDL) de l'établissement pharmaceutique et transmis chaque année à l'ANSM.

Après l'implémentation, une évaluation de l'efficacité du changement doit être menée, si elle est applicable.

### **2.5.7. Qualification des utilités :**

La qualité de la vapeur, de l'eau, de l'air et autres gaz inertes, fluides, etc. doit être confirmée en mettant en œuvre les étapes décrites dans la section « Etapes de qualification pour les équipements, utilités et installations. » (Good Manufacturing Practices)

Une évaluation des risques doit être menée :

- Si le produit, est en contact direct avec l'air, les systèmes de traitement d'air : « Heating, Ventilation and Air Conditioning » doivent être qualifiés.
- S'il y a contact indirect, à travers des échangeurs thermiques ou des mitigeurs, en cas de risque de rupture par exemple.

La période et l'étendue de la qualification doit prendre en compte les variations saisonnières.

## **Chapitre 3 : Expérience d'application pratique de la validation initiale d'un équipement.**

### 3.1. Validation initiale d'une géluleuse pilote

Au cours d'un stage de 6 mois passé au sein du service d'assurance qualité opérations industrielles des laboratoires DELPHARM de Reims, il m'a été confié pour mission la validation initiale d'une géluleuse.

Un projet interne du service de développement galénique nécessite l'utilisation d'une géluleuse de taille pilote. Le site de Reims possède déjà une géluleuse, pour des lots de taille industrielle.

Initialement, nous nous sommes renseignés sur le fonctionnement de la géluleuse industrielle existante grâce à la lecture des documents la concernant, et d'une explication sur le terrain par un technicien formé.

La connaissance des fonctionnalités de la géluleuse pilote s'est faite à travers l'analyse des besoins, des spécifications techniques, du manuel d'utilisation et des échanges avec le personnel technique.

La rédaction du « validation project plan » ainsi que l'analyse de criticité (annexe 3) a été faite sur la base de ces premiers éléments.

Le test d'acceptance sur site est fait par le fournisseur sur le site de Reims. Y ont participé le chef de projet, l'équipe développement amenée à utiliser la géluleuse, le technicien validation et moi-même comme représentant qualité.

L'analyse de risque, présenté en annexe 4, est l'étape suivante de la validation initiale de l'équipement.

La géluleuse a une structure en aluminium anodisé, avec des panneaux en acier inoxydable, qui contient les mécanismes de la cinématique pour commander le plateau tournant.

Le fonctionnement de la géluleuse est le suivant :

Les gélules sont remplies manuellement dans la trémie de chargement (1) et, par alimentation gravitaire, arrivent constituées en couple corps/tête dans le groupe d'orientation (2). Elles sont orientées partie corps vers le bas à l'aide de lame d'orientation, désolidarisées par air comprimé puis maintenues dans des douilles. Ces dernières se trouvent dans le plateau tournant et sont adaptées au format choisi ce qui permet le maintien des gélules.

La vérification de l'ouverture de la gélule a lieu avant le poste de dosage poudre. Dans le cas d'un défaut d'ouverture, une pression est détectée par un doigt de contact ce qui active le doigt éjecteur permettant de décharger la gélule non ouverte par la goulotte de chute arrière (3).

La partie inférieure est quant à elle acheminée par le biais d'une deuxième chaîne à douilles présentant un diamètre également adapté à la taille choisie.

Le mélange de poudre a lieu dans la trémie supérieure (4) comprenant des palettes tournantes et une soupape de déchargement réglable permettant d'amener la poudre dans la trémie inférieure (5). La trémie inférieure possède un système d'alimentation rotative. Elle comprend un dispositif de nivelage qui assure un niveau de poudre constant ainsi qu'un tambour doseur, (6) à huit trous équidistants, qui effectue un mouvement intermittent synchronisé avec les aiguilles de dosage (7).

Lorsque la rotation s'arrête, quatre aiguilles de dosage, coaxiales par rapport aux trous du tambour doseur, compressent la poudre par un mouvement de descente ce qui assure la formation d'une "carotte".

Enfin la poudre dosée est injectée dans le corps de la gélule via une aiguille de transfert. Le corps et le chapeau sont ensuite réalignés et la gélule fermée à l'aide d'une aiguille et d'une butée de fermeture (8).

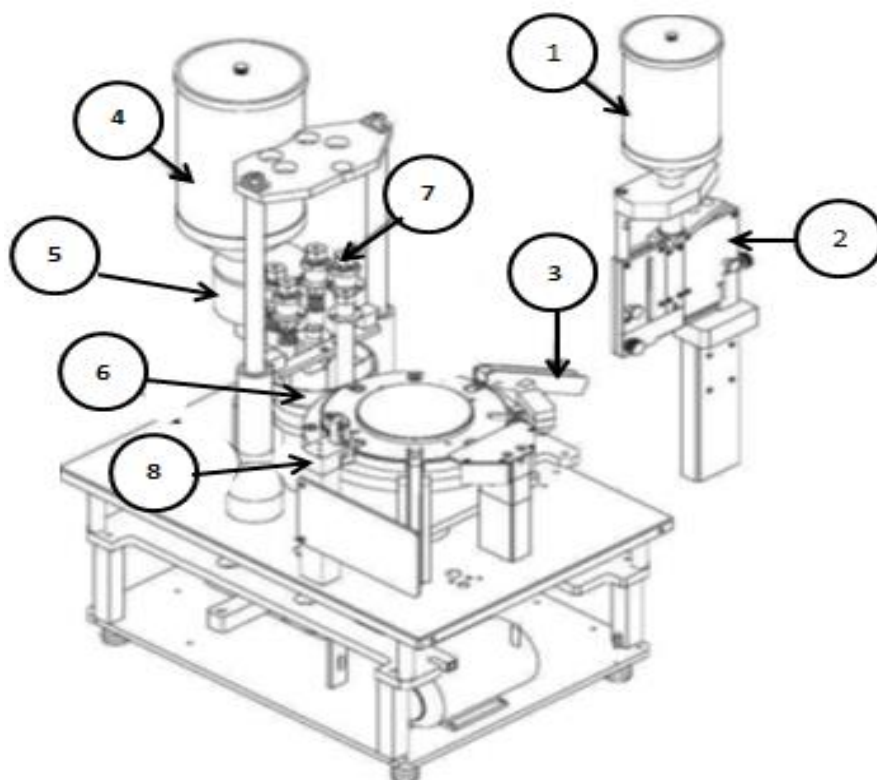


Figure 2 : Schématisation de la géluleuse pilote

Les paramètres critiques sont :

- La hauteur de la poudre dans le conteneur rotatif,
- La course du corps et du piston pour déterminer le volume de dosage,
- La course du piston pour la compression de la carotte.

### 3.2. Qualifications

En suivant l'arbre décisionnel (annexe 1) nous constatons qu'une qualification de conception ne s'avère pas nécessaire. En effet la nouvelle géluleuse n'est pas considérée comme une nouvelle référence sur le site. Bien que son statut d'équipement pilote la différencie, de par sa taille et son nombre de fonctions, de l'équipement industriel, elle garde la même fonction. De plus aucune fonction n'a été ajoutée ni adaptée pour répondre aux besoins préalablement définis.

La qualification d'installation a été réalisée par le technicien de validation en présence du chef de projet. Les systèmes de sécurité ont été testés (arrêt de l'équipement lors de l'ouverture d'un carter), les vitesses ont été vérifiées, le remplissage correct des trémies et la distribution de la poudre dans les aiguilles de dosages ont été contrôlés.

Nous avons participé à la qualification opérationnelle qui s'est déroulée sous la responsabilité du technicien de validation et d'un opérateur formé. Il s'agissait d'effectuer point par point chaque manipulation susceptible de présenter un risque pharmaceutique et de vérifier que les systèmes de sécurité se déclenchaient de manière à limiter ce

risque. Un lot placebo (lactose / tablettose – Cellulose PH 102 – Stéarate de Magnésium) a été utilisé pour la réalisation de ces tests.

Les essais suivants ont été vérifiés :

- Evaluation visuelle du positionnement des gélules dans le groupe d'alimentation (le corps en bas et la tête en haut)
- Assemblage correct de la paire corps-tête de la gélule. Le marquage d'une gélule vide au feutre est le moyen mis en œuvre.
- Evaluation visuelle des gélules après remplissage : absence de détérioration, de traces d'huile et fermeture adéquate de la gélule.

C'est lors des qualifications d'installations et opérationnelles que les réserves sont rédigées et regroupées dans une « liste de réserves ». On y inscrit la date, la réserve en détails, son caractère bloquant ou non pour la suite de la qualification et l'action à mettre en place pour la lever. Lors de cette validation, une seule réserve a été soulignée. Elle concernait le protocole de formation du personnel qui n'était pas encore approuvé.

### **3.2. Rapport de validation**

A l'issue de ces étapes, nous avons rédigé le rapport de validation permettant de libérer le système. Il a fallu pour cela reprendre les rapports de qualification d'installation et de qualification opérationnelle des éléments associés (c'est à dire du réseau d'air comprimé propre en plus de la géluleuse) et en faire la synthèse. Le rapport de validation a été validé sans réserve bloquante. La seule réserve identifiée concerne le protocole de formation du personnel, encore en cours de rédaction. Cette réserve a été statuée non bloquante car l'ensemble des utilisateurs de la géluleuse a bénéficié d'une formation par le fournisseur. Le protocole a été finalisé quelques jours après l'utilisation de l'équipement.

# CONCLUSION

L'industrie pharmaceutique doit répondre à des exigences de plus en plus élevées en termes de qualité. Dans ce domaine, sans cesse en évolution, il faut savoir s'adapter en permanence afin de respecter le niveau de qualité requis.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont le référentiel et imposent une obligation de résultats, mais à aucun moment une obligation de moyen. L'annexe 15 de ces Bonnes Pratiques de Fabrication décrit les principes de qualification et de validation applicables aux équipements, aux utilités et aux processus utilisés dans la fabrication d'un médicament. La dernière version en vigueur indique qu'une approche basée sur l'analyse de risque doit être utilisée.

La diminution du risque d'apparition des non-conformités est un enjeu d'importance majeure dans la démarche d'assurance qualité. Les analyses de risques permettent de détecter d'éventuelles dérives pouvant survenir et ainsi mieux les appréhender et les maîtriser. Il est alors envisagé de mettre en place, si nécessaire, des actions préventives pour empêcher ou réduire leur impact sur le niveau de qualité. Des actions correctives peuvent également être mises en place lorsqu'une anomalie survient, afin d'éviter que celle-ci ne se reproduise et nuise au bon déroulement du processus concerné.

Valider c'est confirmer. Confirmer que notre démarche est en adéquation avec nos besoins, nos exigences et nos réglementations. C'est analyser et limiter le risque de dérives afin de garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

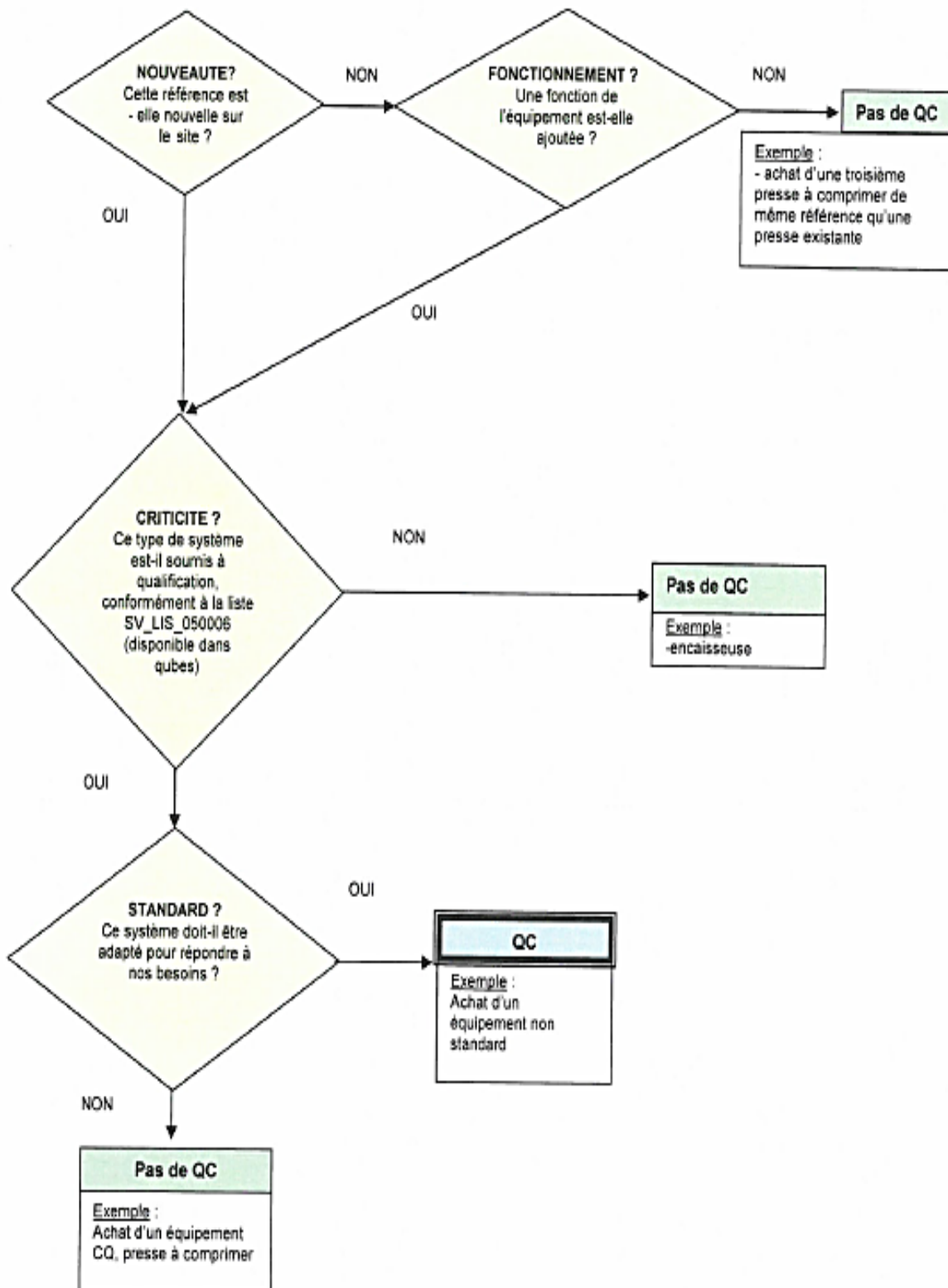


# BIBLIOGRAPHIE

- (1) Edition Larousse. *Dictionnaire Larousse* 23/09/2015  
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477?q=qualit%C3%A9#64734>
  
- (2) : **Organisation Internationale de la Normalisation (ISO)**. Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire. *ISO 8402:1994*. 1994.
  
- (3) Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé – Bonnes pratiques de fabrication – Bulletin officiel N°2014/1 bis  
Chapitre 1 – Introduction
  
- (4) Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé – Bonnes pratiques de fabrication – Bulletin officiel N°2014/1 bis  
Introduction BPF
  
- (5) Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé – Bonnes pratiques de fabrication – Bulletin officiel N°2014/1 bis  
Politique de validation

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Schéma décisionnel pour la réalisation d'une qualification de conception



**ANNEXE 2 : Exemple d'enregistrement pour les réévaluations périodiques**

Type du document <b>TPM_FOR_1974-7.0_ Enregistrement - Réévaluation des systèmes soumis à qualification</b>		<b>DELPHARM REIMS</b>
Référence:	Pagination: <b>37 sur 58</b>	

**DESIGNATION DU SYSTEME :**  
 Numéro(s) de série (si applicable) :

**Date de validation initiale :** (ou précédente revalidation)      **Document(s) lié(s) :** (Rapport Equipement / SI ou SA Associé)  
**Période de revue du :**      **au :**

	Validation initiale ou précédente	Revalidation
<b>CODE GMAO</b> (vérifier l'adéquation avec Maintracker)		
Emplacement		
Référence PID / PLP pour les Utilités		
Codification automate(s) lié(s)		
Boîte noire ?	Oui / Non	
Nom et n° de version Supervision		
Pupitre opérateur		
Logiciel lié (programme)		
Référence poste informatique ou poste de supervision		

**CONCLUSION :**  
 Compte tenu des résultats le **statut validé / non validé** de ..... de code GMAO ....., sur le PC ..... **est maintenu / n'est pas maintenu.**  
Fonctionnalités autorisées :  
 -  
Fonctionnalités non autorisées :  
 -  
Restrictions d'utilisation :  
 -  
Date prévisionnelle de prochaine réévaluation : Mois / Année

	Fonction	Nom	Date	Signature
<b>REDACTION</b>				
<b>VERIFICATION</b>	Représentant utilisateur			
<b>APPROBATION</b>	Propriétaire du système			
<b>APPROBATION</b>	Assureur Qualité			

Propriété DELPHARM Reims - Usage interne exclusivement

**REVUE DES QUALIFICATIONS :**

Référence du **Validation Project Plan** :

Référence de l'**Analyse de Criticité** :

Référence de l'**Analyse de Risques** :

Référence de la **SPM** :

Depuis la validation initiale ou précédente revalidation :

❖ Les restrictions d'utilisation sont-elles levées ?  Oui  Non  NA

❖ Les listes de réserves sont-elles clôturées ?

Concernant l'équipement :  Oui  Non  NA

Concernant l'informatique  
ou l'automatisme :  Oui  Non  NA

Commentaire :

❖ Y-a-t-il eu de nouvelles qualifications ?  Oui  Non

Si possible, extraction de la BOT : liste exhaustive des qualifications : Annexe X (N pages)

❖ Les tests de requalification ont-ils été effectués ?  Oui  Non  NA

❖ L'ensemble des fonctionnalités utilisées du système sont-elles intégrées dans l'analyse de criticité ?

Oui  Non  NA

❖ Les plages d'utilisation des paramètres critiques correspondent-elles à celles qualifiées ?

Oui  Non  NA

❖ Les plages d'utilisation des paramètres critiques correspondent-elles à celles couvertes par la SPM ?

Oui  Non  NA

	Nom	Fonction	Date	Visa
<u>Rédacteur</u>				

**FORMATION (de la responsabilité du propriétaire du système) :**

L'ensemble du personnel intervenant sur le système  
NA  
est-il formé ?  Oui  Non

Nom du ou des utilisateurs clés :

Commentaire :

	Nom	Fonction	Date	Visa
<u>Propriétaire du système</u>				

**REVUE ET EVALUATION DES CHANGEMENTS :**

(depuis la validation initiale ou la précédente revalidation)

**1. Interventions sur l'équipement :**

- ❖ Y a-t-il eu des changements ?
- 
- Oui
- 
- Non

Joindre la liste exhaustive des DGM, DM et fiches d'intervention : Annexe X (N pages)

- ❖ Les DGM et DM sont-elles toutes clôturées ?
- 
- Oui
- 
- Non
- 
- NA

- ❖ Y a-t-il eu des modifications de référentiels ?
- 
- Oui
- 
- Non
- 
- NA

(exemple, changement de pharmacopée)

- ❖ L'ensemble de ces changements a-t-il été maîtrisé selon les procédures en vigueur ?
- 
- Oui
- 
- Non
- 
- NA

A noter : Pour les actions de maintenance : les tests de redémarrage et le bon pour produire sont donnés par la production, si contrôle de détection nécessaire, ou par la maintenance à la fin de l'intervention.

Pour les modifications ayant un impact sur la validation, elles sont gérées selon la TPM\_PG\_0086.

**2. Modification de méthodologie :**

- ❖ Y a-t-il eu révision des VMP depuis la précédente validation ?
- 
- Oui
- 
- Non

- ❖ Ces modifications ont-elles un impact direct sur la validation ?
- 
- Oui
- 
- Non

Commentaires :

**REVUE DES DEVIATIONS ET INCIDENTS DECLARES :**

(depuis la validation initiale ou la précédente revalidation)

- ❖ Y a-t-il eu des déviations ?
- 
- Oui
- 
- Non

Joindre la liste exhaustive des déviations : Annexe X (N pages).

Les fiches de déviation sont-elles toutes clôturées ?  Oui  Non  NA

- ❖ Y a-t-il eu des incidents informatiques ?
- 
- Oui
- 
- Non
- 
- NA

Joindre la liste exhaustive des incidents : Annexe X (N pages)

- ❖ Y a-t-il eu des dysfonctionnements / anomalies sur l'équipement ?
- 
- Oui
- 
- Non
- 
- NA

Joindre la liste exhaustive avec précision de leur nature et s'ils sont récurrents : Annexe X (N pages)

Nombre total de pages d'annexes :

Nom	Fonction	Date	Visa
Rédacteur			

### **ANNEXE 3 : Analyse de criticité de la géluleuse pilote**

<b>N°</b>	<b>Fonction</b>	<b>Critique pharma</b>	<b>Argumentation</b>
1.	Chargement manuel et orientation des gélules	Oui	Risque de zones de rétention au niveau de la machine favorisant les contaminations croisées. Risque de contamination de la matière.
2.	Chargement manuel de la matière (poudre)	Oui	Il y a un risque de dé mélange pour simple mélange de poudres. Risque de contamination de la matière.
4.	Ouverture et acheminement des corps et têtes des gélules	Oui	Risque d'altération des gélules ayant un impact sur la qualité de la fermeture). Risque de contamination des gélules.
5.	Dosage de la matière et remplissage des gélules	Oui	Risque de non-respect des spécifications produit (masse unitaire non répétable au niveau du conteneur rotatif, mauvaise masse unitaire).
8.	Fermeture des gélules et déchargement gravitaire	Oui	Risque de mauvaise fermeture des gélules ou gélules trop longues rendant difficile le conditionnement. Risque de télescopage interne ou de télescopage externe entre le corps et la tête de la gélule au moment de la fermeture.

## ANNEXE 4 : Analyse de risque de la géluleuse pilote

### RISQUES GENERAUX LIES A L'EQUIPEMENT

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(1) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (oui= 0, non = 1)	Risque (somme de (1) et (2))	Origine (si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
Contamination produit	1	Contamination par la matière	2	0	2	La qualité des pièces en contact avec le produit n'est pas assurée	Présence de certificats (attestations) matières et d'alimentarité des pièces en contact avec le produit	Test QI : vérifier la présence de certificats (attestations) matières et d'alimentarité des pièces en contact avec le produit	B
	2	Nettoyage inapproprié des pièces en contact avec le produit	2	0	2	Personnel non formé Absence de MOP de nettoyage	MOP de nettoyage Formation Validation de nettoyage	NA	NA
	3	Stockage inapproprié des éléments en contact avec le produit	2	0	2	Non respect des consignes	MOP de nettoyage Formation	NA	NA
Contamination croisée	4	Zone de rétention sur l'équipement (pour la matière et les gélules)	2	0	2	Inaccessibilité des zones de rétention	MOP de nettoyage intégrant les zones de rétention Contrôle visuel	Test QI : vérifier l'accessibilité des zones de rétention	B
	5	Contamination par le(s) lubrifiant(s)	2	0	2	Lubrifiant(s) utilisé(s) non alimentaire(s)	Présence de certificats d'alimentarité des lubrifiants	Test QI : vérifier la présence des certificats d'alimentarité des lubrifiants Test QO : vérifier l'absence de gélules présentant des traces d'huiles	B



Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(1) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (oui= 0, non = 1)	Risque (somme de (1) et (2))	Origine (si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
	6	Contamination par l'air comprimé propre	2	0	2	Mauvaise qualité de l'air (Absence ou mauvaise filtration) Filtre inadapté...etc	Identification des connexions Raccordement sur le réseau d'air comprimé propre usine Qualification du réseau d'air comprimé propre usine <b>TPM_AR_0191</b>	Test QI : vérifier l'identification des connexions et des tuyauteries Test QI : vérifier le raccordement au réseau d'air comprimé propre usine	B
Contamination produit	7.	Contamination par l'environnement	2	0	2	Défaillance de la climatisation dans le box	Présence des bouches de soufflage et d'extraction dans le box : qualification du système de traitement d'air HVAC <b>TPM_AR_0256</b> Qualification du local <b>TPM_AR_0231</b>	NA	NA
	8.	Contamination par la centrale de service (aspiration + pompe à vide)	2	0	2	Absence ou mauvaise filtration Filtre inadapté...etc	MOP d'utilisation Formation Absence d'autre machine dans le box pendant l'utilisation de la géluleuse	NA	NA
Non-respect des spécifications produit	9.	Température et hygrométrie inadaptées au process	2	0	2	Absence ou mauvais contrôle des conditions environnementales : Température et hygrométrie	Présence d'un enregistreur de données environnementales (IV tracer) Suivi métrologique de l'enregistreur de données environnementales Inclus dans la qualification du local <b>TPM_AR_0231</b>	NA	NA
Perte de traçabilité	10.	Lors d'une coupure de courant, perte d'informations sur le lot en cours	2	0	2	Coupure de courant	Maintien des informations pendant une coupure de courant	Test QO : vérifier qu'après une coupure de courant, les informations sur le lot en cours sont récupérables	B

## 1) Chargement manuel et orientation des gélules

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(1) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (Oui= 0, non = 1)	Risque (Somme de (1) et (2))	Origine (Si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
Non-respect des spécifications produit	11.	Gélules abîmées, cassées	2	0	2	Conditionnement non adapté à la protection des gélules (chez le fournisseur) Mauvais montage des pièces d'orientation	MOP d'utilisation Formation Respect des spécifications par le fournisseur Contrôle Qualité	Test QO : vérifier l'absence de détérioration des gélules lors de la phase d'orientation	B
	12.	Gélules de mauvais calibre (diamètre trop petit ou trop gros)	2	0	2	Non-respect du cahier des charges par le fournisseur de gélules	MOP d'utilisation Formation Contrôler que les gélules entrent dans les limites de tolérances Contrôle visuel avant démarrage du lot	NA	NA
	13.	Mauvaise orientation de la gélule	2	0	2	Défaut de l'orienteur	Présence d'un système d'orientation des gélules (bacs d'orientation horizontales et verticales)	Test QI : vérifier la présence d'un système d'orientation des gélules en sortie de la trémie Test QO : vérifier la fonctionnalité du système d'orientation des gélules en sortie de la trémie	B

**B** : bloquant **NB** : non bloquant

## 2) Chargement manuel de la matière

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(2) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (oui= 0, non = 1)	Risque (somme de (1) et (2))	Origine (si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
Non respect des spécifications produit	14.	Démélange des poudres dans la trémie d'alimentation	2	0	2	Chargement de la matière non adapté	Tests CQ sur PF (Dosage / uniformité de teneur)	NA	NA

**B** : bloquant **NB** : non bloquant

## 3) Ouverture et acheminement des corps et tête des gélules

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(2) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (Oui= 0, non = 1)	Risque (Somme de (1) et (2))	Origine (si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
Non-respect des spécifications produit	15.	Absence d'ouverture de la gélule	2	0	2	Gélule collée/clipsée Défaillance du système d'aspiration insuffisant	Présence d'un système de détection capsule non ouverte (doigt de contact) Déchargement des gélules non ouvertes (goulotte de chute arrière)	Test QI : vérifier la présence d'un système de détection capsule non ouverte (doigt de contact) Test QO : vérifier l'éjection des gélules non ouvertes (goulotte de chute arrière)	B

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(2) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (Oui= 0, non = 1)	Risque (Somme de (1) et (2))	Origine (si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
	16.	Absence du corps de la gélule	2	0	2	Mauvais diamètres des douilles	Présence de douilles porte corps d'un diamètre défini Identification des formats des portes douilles Epaulement à l'intérieur de la douille (inférieure) pour empêcher la perte du corps	Test QI : vérifier l'identification des formats des portes douilles Test QI : vérifier la présence d'un épaulement à l'intérieur de la douille	B
	17.	Perte du chapeau de la gélule	2	0	2	Défaut de l'orienteur	Epaulement à l'intérieur de la douille (supérieure) pour empêcher la perte du chapeau	Test QI : vérifier la présence d'un épaulement à l'intérieur de la douille	B

**B** : bloquant **NB** : non bloquant

#### 4) Dosage de la matière et remplissage des gélules

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(1) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (Oui= 0, non = 1)	Risque (somme de (1) et (2))	Origine (Si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
Non-respect des spécifications produit	18.	Quantité de produit prélevée inexacte	2	0	2	Mauvais réglage du groupe de dosage	MOP d'utilisation Formation Réglage Contrôle du poids (réalisé par un moyen externe. La géluleuse ne réalise aucun contrôle de poids)	NA	NA
	19.		2	0	2	Niveau de poudre insuffisant dans la trémie d'alimentation rotative	MOP d'utilisation Formation Présence d'un système d'arasement de la poudre dans la trémie d'alimentation rotative	Test QI : vérifier la présence d'un système d'arasement de la poudre dans la trémie d'alimentation rotative	B
	20.		2	0	2	Mauvais réglage du disque doseur Ou mauvais choix dans le format	MOP d'utilisation Formation Réglage Contrôle du poids (réalisé par un moyen externe. La géluleuse ne réalise aucun contrôle de poids)	NA	NA

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(1) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (Oui= 0, non = 1)	Risque (somme de (1) et (2))	Origine (Si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
	21.		2	0	2	Dysfonctionnement ou mauvais réglage des poinçons de compression	MOP d'utilisation Formation Contrôle du poids (réalisé par un moyen externe. La géluleuse ne réalise aucun contrôle de poids)	NA	NA
Non-respect des spécifications produit	22.	Quantité de produit prélevée inexacte (suite)	2	0	2	Dysfonctionnement / détérioration ou mauvais réglage de l'aiguille de transfert	MOP d'utilisation Formation Réglage Contrôle du poids (réalisé par un moyen externe. La géluleuse ne réalise aucun contrôle de poids)	NA	NA
	23.		2	0	2	Perte de poudre entre le prélèvement et le remplissage due à une compression insuffisante de la poudre (carotte)	MOP d'utilisation Formation Réglage Contrôle du poids (réalisé par un moyen externe. La géluleuse ne réalise aucun contrôle de poids)	NA	NA
Non-respect des spécifications produit	24.	Pas d'introduction ou introduction inadéquate de poudre (trop ou pas assez)	2	0	2	La vitesse de la géluleuse n'est pas adaptée	MOP d'utilisation Formation	NA	NA
	25.		2	0	2	Colmatage de l'aiguille de transfert	MOP d'utilisation Formation Réglage Contrôle du poids (réalisé par un moyen externe. La géluleuse ne réalise aucun contrôle de poids)	NA	NA

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(1) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (Oui= 0, non = 1)	Risque (somme de (1) et (2))	Origine (Si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
	26.	Gélules vides	2	0	2	Perte d'une aiguille de transfert	MOP d'utilisation Formation Contrôle visuel Contrôle du poids (réalisé par un moyen externe. La géluleuse ne réalise aucun contrôle de poids)	NA	NA

**B** : bloquant **NB** : non bloquant

### 5) Fermeture des gélules et déchargement (gravitaire)

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(1) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (Oui= 0, non = 1)	Risque (Somme de (1) et (2))	Origine (Si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
Non-respect des spécifications produit	27.	Quantité inexacte de poudre dans la gélule	2	0	2	Perte de poudre au moment de la fermeture Chasse lente au moment de la fermeture. La vitesse maximale est critique	MOP d'utilisation Formation Réglage Contrôle du poids (réalisé par un moyen externe. La géluleuse ne réalise aucun contrôle de poids)	NA	NA

Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(1) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (Oui= 0, non = 1)	Risque (Somme de (1) et (2))	Origine (Si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
	28.	Mauvaise fermeture de la gélule Entraînant un risque de détérioration	2	0	2	Mauvais clipsage de la gélule : -réouverture de la gélule après fermeture -Gélule trop courte	MOP d'utilisation Formation Réglage Contrôle visuel	NA	NA
	29.		2	0	2	Mauvaise reconstitution : corps d'origine / chapeau d'origine	Conception machine Contrôle visuel	Test QO : vérifier l'assemblage de la gélule avec corps et chapeau d'origine	B
	30.		2	0	2	Chapeau ou corps de la gélule déformés/emboutis	Contrôle visuel	NA	NA
	31.		2	0	2	Mauvais réglage du système de fermeture	MOP d'utilisation Formation Contrôle visuel	Test QO : vérifier que les gélules sont correctement fermées	B

**B** : bloquant **NB** : non bloquant



Risque pharmaceutique	N° item	Dysfonctionnement	(1) Impact direct ? (Oui= 2, non=1)	(2) Dérive détectable ? (Oui= 0, non = 1)	Risque (Somme de (1) et (2))	Origine (Si applicable)	Moyen de prise en charge	Test de qualification lié (Si applicable)	* Bloquant / non bloquant ?
Non-respect des spécifications produit	32.	Mauvaise fermeture de la gélule Entraînant un risque de détérioration	2	0	2	Gélule mal fermée due à des salissures de poudre dans les douilles	Présence d'un système de dépoussiérage pour éliminer les éléments pouvant empêcher le bon positionnement corps / chapeaux.	Test QI : vérifier la présence d'un système de dépoussiérage (nettoyage des douilles) Test QO : vérifier la fonctionnalité du système de dépoussiérage (nettoyage des douilles)	B
Non-respect des spécifications produit	33.	Altération des gélules lors du déchargement	2	0	2	Déchargement non adapté	MOP d'utilisation Formation	NA	NA

**B** : bloquant **NB** : non bloquant

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom** : Lartigau  
**Prénom** : Oriane

**Titre de la thèse** : Les qualifications techniques :  
Une démarche indispensable en perpétuelle adaptation.

**Mots-clés** :

Bonnes Pratiques de Fabrication  
Annexe 15  
Validation initiale  
Revalidation périodique  
Systèmes automatisés, systèmes informatisés, équipements et utilités

---

**Résumé** :

La validation technique des systèmes automatisés, informatisés, des équipements et des utilités est un des piliers permettant de garantir la qualité d'un médicament. Ce chapitre est abordé au sein des Bonnes Pratiques de Fabrication et est développé dans une ligne directrice, l'Annexe 15.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Mme Anne **GAYOT**, Professeur de Pharmacotechnie Industrielle.  
Responsable du Master 2 de Développement galénique industriel  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Assesseur(s)** : M. Jean-Louis **CAZIN**, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique.  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.  
Docteur en Sciences Pharmaceutiques  
Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte Contre le Cancer de la Région Nord Pas-de-Calais)  
Conseiller ordinal élu à l'Ordre National des Pharmaciens section H

**Membre extérieur** : Mme Valérie **MEYER**. Assureur Qualité responsable du service « Formation et validation technique » au sein de l'Assurance Qualité Opérations Industrielles. Laboratoires DELPHARM, Reims.