



**Validation des Equipements et des Processus de Fabrication**  
 S. Crauste-Manciet  
 APHBP- 20 Novembre 2008

UNIVERSITÉ  
 PARIS DESCARTES  
 SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

---

---

---


---

---

---

---

---



**«Qualification and Validation»**

Guidelines

- PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishment April 2008
- PIC/S guide to good manufacturing practice for medicinal products Annex 15 –qualification validation September 2007
- EU Guidelines to Good Manufacturing Practice annex 1: Manufacture of sterile medicinal products March 2009

- Definitions
- Validation planning
- Risk assessment

---

---

---


---

---

---

---

---



**Qualification Définitions**

Qualification de la conception Design Qualification	⇒	Plans/Schémas/Principes (fournisseur)
Qualification de l'installation QI	⇒	Installation Terminée à l'arrêt (client)
Qualification Opérationnelle QO	⇒	Installation Terminée en marche (Client)
Qualification de Performance QP	⇒	Installation Terminée Fonctionnelle (Client)

---

---

---

---

---

---

---

---



## Qualification de Conception [QC]

- Vérification des plans fournisseurs / cahier des charges utilisateur
  - Adéquation plan / local (traitement de l'air...)
  - Adéquation plan / application

PIC/S guidelines annex 15  
*Design Qualification (DQ)*  
 «The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose»

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Qualification d'Installation [QI]

- Objectif : Démontrer que le matériel est conforme aux spécifications de l'utilisateur
- Lieu : sur site d'implantation
- Méthode : installation à l'arrêt
  - Revue documentaire
  - Vérification de la conformité au cahier des charges

PIC/S guidelines annex 15  
*Installation Qualification (IQ)*  
 «The documented verification that the facilities, systems, as installed or modified, comply with the approved design and the manufacturer's recommendations»

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Qualification Opérationnelle [QO]

- Objectif : Démontrer que le matériel fonctionne conformément aux spécification de l'utilisateur
- Méthode : installation en fonctionnement hors activité

PIC/S guidelines annex 15  
*Operational Qualification (OQ)*  
 «The documented verification that the facilities, systems, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges»

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Qualification de Performance [PQ]

- Objectif : Démontrer que le matériel permet réellement d'atteindre les résultats escomptés
- Méthode : installation en fonctionnement et en activité

PIC/S guidelines annex 15

*Performance Qualification (PQ)*

*«The documented verification that the facilities, systems and equipment, as connected together, can perform effectively and reproducibly, based on the approved process method and product specification.»*

---

---

---

---

---

---

---

---



## Qualification Planification

- Le programme de validation doit être planifié, documenté

- Document Maître de Validation : «Validation Master Plan» [VMP]

- Procédures de validation
- Organisation des activités de validation
- Résumés des installations équipements procédés à valider
- Format de la documentation
- Planning et chronologie
- Contrôle des modifications
- références aux documents existants

---

---

---

---

---

---

---

---



## Qualification des équipements «Analyse de risques»

*Exemple*

*Préparation aseptique de médicaments stériles*

- Risque de contamination microbiologique du produit

*Exemple*

*Préparation de plusieurs principes actifs*

- Risque de contamination croisée

Détermination des besoins appropriés des zones et équipements :

- Classification particulière des zones
- Qualité du système de ventilation /filtration
- Flux des matières, des personnes
- Types d'équipements (ouvert/étanche)
- Équipements dédiés / séparés

---

---

---


---

---

---

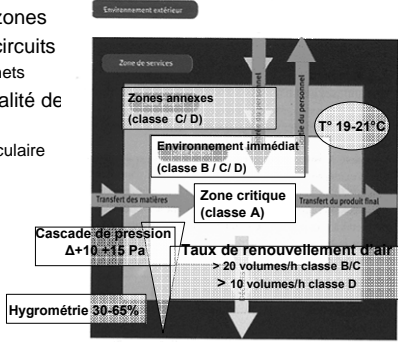
---

---



## Qualification de Conception [QC]-exemple

- Détermination des zones
- Détermination des circuits
  - Matière/produit/déchets
- Détermination la qualité de l'air
  - Contamination particulaire
  - Renouvellement
  - Température
  - Hygrométrie
- Détermination des pressions




---

---

---

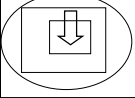
---

---

---

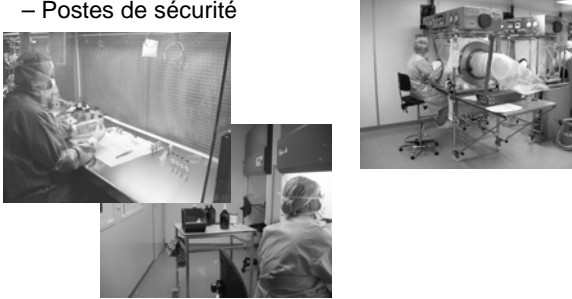
---

---



## Qualification de Conception [QC]-choix équipement

- Flux d'air unidirectionnel
  - Postes de sécurité
- Isolateur




---

---

---


---

---

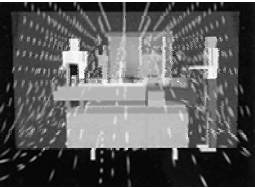
---

---

---



## Qualification de Conception [QC]-exemple



- Outil de simulation de l'aéraulique

- *Flomerics*

---

---

---

---

---

---

---

---



## Qualification d'installation [QI]-exemple

- Salle de préparation aseptique : empoussièrément contrôlé
- Conformité du design
  - Surfaces lisses, imperméables - résistance aux produits de nettoyage - conformité des matériaux
  - Sas double portes – asservissement des portes
  - Oculus affleurant
  - Sol...




---

---

---

---

---

---

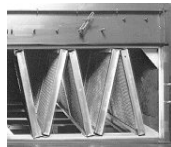
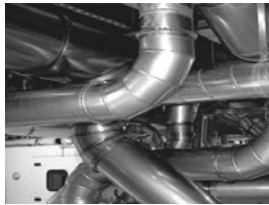
---

---



## Qualification d'installation [QI]-exemple

- Salle de préparation aseptique : empoussièrément contrôlé
- Conformité du système de ventilation /filtration HVAC
  - Etages de filtration Type / localisation
  - Filtration Très Haute Efficacité (THE) HEPA localisation /nombre




---

---

---

---

---

---

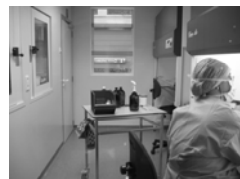
---

---



## Qualification d'installation [QI]-exemple

- Présence du système d'évacuation du poste
- Identification du système d'extraction
- Présence du contrôleur de ventilation




---

---

---

---

---

---

---

---

## Qualification Opérationnelle [QO]-

- Réception d'une salle au repos
  - Recherche des fuites sur filtres
  - Essais de fuites de confinement
  - Débit d'air et taux de brassage
  - Pression différentielle
  - Température, humidité relative
  - Classe de propreté particulaire de l'air
  - Temps de récupération
  - Visualisation des écoulements
  - Niveau d'éclairage
  - Niveau Sonore

---

---

---

---

---

---

---

---

## Qualification Opérationnelle [QO]-exemple

### Contrôle des filtres THE /HEPA

- Vérification de l'intégrité
- Qualité du montage et absence de fuites

*Test avec génération d'aérosol*

- DOP Dioctylphthalate
- DEHS Di-Ethyl-Hexyl-Sebacate
- Emery

---

---

---

---

---

---

---

---

## Qualification Opérationnelle [QO]-qualification particulaire

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules /m <sup>3</sup> de taille supérieure ou égale à			
	0,5 µm	5µm	0,5 µm	5µm
ISO 4,8 A	3520	20	3520	20
ISO 5 B	3520	29	352 000	2900
ISO 7 C	352 000	2900	3 520 000	29 000
ISO 8 D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

$C_n = 10^N \times (0,1/D)^{2,08}$   
 $C_n$ : concentration particules /m<sup>3</sup>  
 N: classe ISO (1 à 9)  
 D: diamètre en µm

**PIC/S 2008**

---

---

---


---

---

---


---

---



### Qualification Opérationnelle [QO]-qualification particulière

- GMP 2009
- Norme EN/ISO 14644-1
- Comptage particulière
- Nb de points
  - $\sqrt{S}$  (S=surface en m<sup>2</sup>)
    - si  $S < 1\text{m}^2$  : 1 point
    - $37 \leq S \leq 49$  : 7 points
    - $170 \leq S \leq 256$ : 15 points
  - Temps de prélèvement dépend de la classe/ du volume élémentaire à prélever/ débit du compteur
- Volume d'air minimum par point en classe A: pour pouvoir détecter 20 particules  $> 5.0 \mu\text{m}$  minimum 1000 litres (1m<sup>3</sup>)




---

---

---

---

---


---

---

---


---

---



### Qualification Opérationnelle [QO]-qualification vitesse

- EN/ISO 14644-3
- 150-300 mm de la surface (m<sup>2</sup>)  $n = \sqrt{10 \times S}$  (minimum 4)
- Vitesse des flux unidirectionnels
- PIC/S 2008
  - 0.45 m/s Horizontal
  - 0.30 m/s Vertical




---

---

---

---

---


---

---

---

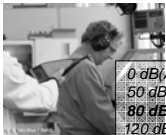
---

---



### Qualification opérationnelle [QO]-

- Mesures acoustique (Sonomètre)
  - Maximum 80dB(A)
  - Confort < 60dB(A)
- Mesures luminosité (luxmètre)
  - Minimum 400 Lux poste de travail



0 dB(A) = bruit le plus faible qu'une oreille (humaine) peut percevoir  
 50 dB(A) = niveau habituel de conversation  
 80 dB(A) = seuil de nocivité (pour une exposition de 8h/j)  
 120 dB(A) = bruit provoquant une sensation douloureuse

---

---

---

---

---


---

---

---

---


---



### Qualification Opérationnelle [QO]-qualification aéraulique

Test à la fumée

- Cartographie de l'aéraulique
- Enregistrement vidéo
- Détermination des points critiques
  - Corrections
  - Points de mesure en QP et en monitoring




---

---

---


---

---

---



---

---



### Qualification Opérationnelle [QO]-stérilisation

- Spores *Bacillus subtilis var niger globigii* (ou *stéarothermophilus* (10<sup>6</sup>))
- Disposition en différents points du sas ou de l'isolateur (points critiques +++)
- Incubation 35 °C au bout de différents temps d'exposition à l'agent stérilisant
- Lecture contre témoins + et témoins -


---

---

---


---

---

---


---

---



### Qualification Opérationnelle [QO]-stérilisation

	Témoin -	Témoin + (1)	Témoin + (2)	t <sub>60</sub>	t <sub>90</sub>	t <sub>105</sub>	t <sub>120</sub>	t <sub>135</sub>
24 h	-	+	+	+	+	+	-	-
48 h	-	+	+	+	+	+	-	-
7 j	-	+	+	+	+	+	-	-
14 j	-	+	+	+	+	+	-	-



Exemple d'un isolateur de transfert ≈ 1m<sup>3</sup> – La Calhène / Stérilisateur Man230 La Calhène

---

---

---


---

---


---

---

---



### Qualification Opérationnelle [QO]- Temps stérilisation



Temps (mn)	30	35	40	45	60
Acide peracétique mélange 1	+	+	+	-	-
Acide peracétique mélange 2	-	-	-	-	-

- Isolateur de travail (JCE) 1.22m<sup>3</sup>
- Stérilisateur (JCE)

---

---

---

---

---


---

---

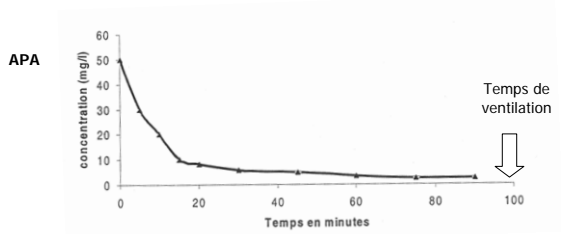
---

---

---



### Qualification Opérationnelle [QO]-stérilisation



APA concentration (mg/l) vs Temps en minutes

Temps de ventilation

- Temps de ventilation post stérilisation

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---



### Qualification Performance [QP]-

- Réception d'une salle en activité
  - Température, humidité relative
  - Classe de propreté particulaire de l'air
  - Propreté microbiologique de l'air
  - Propreté microbiologique des surfaces

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Qualification performance [QP]- qualification particulaire

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules /m <sup>3</sup> de taille supérieure ou égale à			
	0,5 µm	5µm	0,5 µm	5µm
ISO 4,8 A	3520	20	3520	20
ISO 5 B	3520	29	352 000	2900
ISO 7 C	352 000	2900	3 520 000	29 000
ISO 8 D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

PIC/S 2008

---

---

---

---

---

---

---

---

---


---

---

---

### Qualification performance [QP]- Temps stérilisation

- Stérilisation en charge
- Charge d'essai représentative de l'activité
- Max 80% du volume
- Sas V= 0.18 m<sup>3</sup>



Temps (mn)	30	40	45	60
Acide peracétique mélange 1	+	-	○	-
Acide peracétique mélange 2	-	○	-	-

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Qualification ventilation/filtration

- Test à la fumée
  - Cartographie aéraulique
  - Installation nue (QO)
  - Installation équipée (QP)
- Détermination des points critiques
- Contrôle filtres HEPA

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Qualification de la ventilation

- Comptage particulaire
- Au repos (QO) et en activité (simulation de fabrication) (QP)
- Vitesse de Retour à l'état basal : temps de recouvrance

---

---

---

---

---

---

---

---



## Qualification Performance [QP]-renouvellement de l'air

Opérations	Nombre de particules de taille $\geq 0.5 \mu\text{m} / \text{p}^3$
Repos	18
Entrée hémisphandre	11
Prélèvement du stock	44
Ouverture de compresses	212
Reconstitution	298
Fin activité + 2 min	241
Fin activité + 5 min	115
Fin activité + 8 min	67
Fin d'activité + 10 min	10

Temps de recouvrance : 10 minutes

**Classe A**

---

---

---

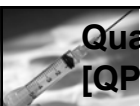
---

---

---

---

---



## Qualification Performance [QP]-Qualité microbologique de l'air

Classe	Echantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4h	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gants (5doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

---

---

---

---

---

---

---

---



## Re-Qualification

- PIC/S 2008
- Tests et fréquence de requalification

<b>Laminar flow cabinets (LFCs) / Biohazard Safety Cabinets (BSCs):</b>	
Particle counts	Yearly
Room air changes per hour	Yearly
Air velocities on workstations	Yearly
HEPA filter integrity checks	Yearly
<b>Isolators:</b>	
Isolator alarm functional tests	Yearly
Isolator leak test	Yearly
HEPA filter integrity checks	Yearly

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Validation

- «Preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications»

BPF Annexe 15.

PIC/S guidelines annex 15  
*Process validation*  
 «The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.»

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Validation des procédés

- Validation initiale avant la mise en route du procédé
- Régulièrement en requalification
- En cas d'incident sur le procédé d'origine inexplicable
- Validation du procédé aseptique
- Validation de l'absence de contaminations croisées
- Validation du nettoyage/décontamination .../...

---

---

---

---

---


---

---

---


---

---



## Validation des procédés

**BPP (France) 2007**  
**Préparation aseptique**



**Test de remplissage aseptique (TRA)**

- « La validation des procédés de préparation aseptique comprend une simulation du procédé à l'aide de milieux de culture.
- L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation aseptique et comprend toutes les étapes.
- Cette simulation est répétée après toute modification importante de l'équipement et du procédé.
- Le nombre de récipients contenant le milieu de culture est suffisant pour que l'évaluation soit fiable
- Il convient de veiller à ce que les opérations de validation n'entraînent aucun risque pour les préparations »

---

---

---

---

---


---

---

---

---




---



## Validation des procédés

■ PIC/S Guidelines 2008

Process validation of aseptic procedures should be performed by using broth or a similar nutrient media to simulate the aseptic procedure (media fills) and should be performed initially as well as subsequently on a regular basis, according to the risk, and whenever significant modifications have been made to the equipment or to the process. The process simulation test should imitate as closely as possible routine aseptic procedures (i.e. manipulations that are normally conducted) and include all the critical production steps. Selection of the nutrient medium should be made based on dosage form of the product and selectivity, clarity, concentration and suitability for sterilisation of the nutrient medium.

Synonymes : *Media Fill tests, Broth trays fills, dummy fills, simulated product fills, process simulated tests*

---

---

---

---

---


---

---

---

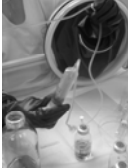

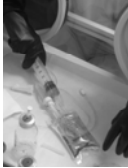
---

---



## Simuler les procédés

- Reproduire fidèlement toutes les méthodes utilisées
- Suppose inventorier les différents procédés utilisés
- Transfert aseptique
- Automates..


---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Milieux de culture

- Trypticase soja bouillon (TS ou TSB) pour micro-organismes aérobies
- Thioglycolate pour micro-organismes anaérobies et certains aérobies

---

---

---

---

---

---

---

---



## Milieux de culture

- Critères de choix
  - Fertilité
  - Aptitude à la filtration stérilisante
  - Limpidité
- Préparation et utilisation
  - Concentrations optimales et méthodes données par le fabricant
  - stérilité

---

---

---

---

---

---

---

---



## Contrôle de la fertilité des milieux

Milieu	USP	Phar Eur
Thioglycolate ( <i>milieu liquide</i> )	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538P)
Micro-organismes aérobies	<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231) <i>Bacteroides vulgatus</i> (ATCC 8482)	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027)
anaérobies		<i>Clostridium sporogenes</i> (ATCC 19404)
Trypticase soja ( <i>hydrolysate de caseine soja</i> )	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633) <i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231) <i>Aspergillus niger</i> (ATCC 16404)

\* d'autres micro-organismes plus spécifiques tels que ceux rencontrés lors des contrôles d'environnement peuvent être retenus

---

---

---

---

---

---

---

---



### Conditions du TRA (1) Validation initiale

- 3 tests conformes consécutifs sont nécessaires pour déclarer le procédé aseptique validé.
- *Nombre d'unités dépendant de la taille du lot à l'hôpital le nombre est faible (<5000 unités)*
  - le nombre d'unités doit être représentatif de la production quotidienne.
  - Nombre de TRA=la taille du lot

---

---

---

---

---

---

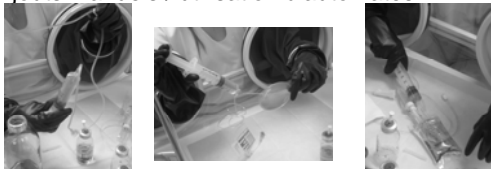
---

---



### Conditions du TRA (2) Validation initiale

- Reproduction de l'ensemble des procédés utilisés
  - reconstitution / dilution
  - conditionnements différents : seringues, poches
  - Ajouts manuels / utilisation d'automates



---

---

---

---

---

---

---

---



### Conditions du TRA (3) Revalidations

- Nouvelle installation
- Nouvel équipement
- Changement de procédé
- Intervention majeure sur l'équipement
- Perte de maîtrise de procédé :
  - Non conformité sans explication d'un TRA
  - Contamination inexpliquée lors d'analyse de tendances

---

---

---

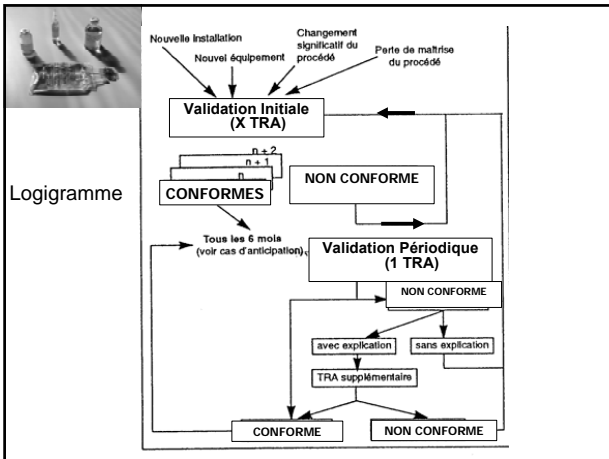
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Conditions des tests

- Indépendamment de la production
- Reflet de la production réelle
- Durée suffisante pour refléter l'ensemble des évènements rencontrés
- « Worst cases » : cas de criticité supplémentaire

---

---

---

---

---

---

---

---

### Evènements à simuler (Exemples)

Evènements de routine (systématique)	Evènements exceptionnels
Changement de manipulateur	(au - 1 fois/an) Modification de procédés de fabrication (automate [...])
Changement d'un élément courant de l'installation (gants de l'isolateur[...])	Changement d'un accessoire (filtre, purge, pompe, gants d'un isolateur....)
Nettoyage - désinfection de l'installation	Procédure d'intervention suite à un incident (nettoyage...)
Prélèvements d'échantillons pour contrôle	Arrêt de ponctuel de l'installation
Coupage de ventilation de courte durée	Variation des conditions d'environnement (cascades de pression dans les limites autorisées)
Contrôles d'environnement, prélèvements microbiologiques	...../.....
...../.....	

---

---

---

---

---

---

---

---



## Personnel réalisant le TRA

- Tous membres participant à la production aseptique
- Notion d'opérateur qualifié : réalisant TRA au moins une fois/an

---

---

---

---

---

---

---

---



## Conditions d'incubation et de lecture (1)

- Température
  - 20 et 35°C en fonction des germes rencontrés lors contrôles en cours de production (environnement / biocharge)
- Durée
  - 14 jours minimum (+lectures intermédiaires)
- Unités incubées
  - Toute la surface interne du récipient doit être en contact avec le milieu (bouchons – joints de piston..) retournement des unités

---

---

---

---

---

---

---

---



## Conditions d'incubation et de lecture (2)

- Conditions de lecture
  - Adaptée à la détection d'un développement microbien
  - Toutes les unités sont lues individuellement
  - Si conditionnement opaque (si possible le substituer pour le TRA ou transvaser au 14ème jour)
- Personnel de lecture : formation spécifique
- Identification des germes
  - Sur Chaque unité positive : identifier le germe

---

---

---

---

---

---

---

---



## Critères d'acceptation

- Aucune unité positive ...
- Si positif : analyse et recherche de cause

---

---

---

---

---

---

---

---