Qualification d'un équipement

Master complémentaire – pharmacien d'industrie

Prof. Ph. HUBERT

A. DISPAS, J. MBINZE, F. LECOMTE, R. MARINI

Année Académique 2015 - 2016

Introduction

Qualification d'un équipement ?

Cadre réglementaire ?

Pourquoi ?
Quand ?
Comment ?

Et en pratique ?

Introduction

Qualification – pourquoi ?

Qualité

- Dire ce que l'on va faire
- Justifier ce que l'on fait
- Faire ce que l'on a dit
- Enregistrer ce que l'on a fait (TRACABILITE)

Normes

BPF (**GMP**), BPL, ISO, …

Contexte réglementaire

GMP – Eudralex 4 Annexe 15 : Qualification and Validation

- GMP requirement : manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the life cycle of the product and process

- A quality risk management approach should be used for qualification and validation activities

- Appropriate checks should be incorporated into qualification and validation work to ensure the integrity of all data obtained

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf

Contexte réglementaire

Qualification stages for equipment : from the initial development of the URS through to the end of use of the equipment

- User Requirement Specification (URS) et Design Qualification (DQ): identification des besoins et sélection d'un équipement
- Installation Qualification (IQ): consiste à installer l'équipement conformément aux recommandations du fournisseur et par rapport au DQ (raccordement, présence des pictogrammes de sécurité, présence des manuels d'utilisation, ...)
- Operationnal Qualification (OQ): consiste à tester l'équipement sur toute la gamme disponible. Cette étape permet également de connaître les limites d'utilisation.
- Performance Qualification (PQ): vérifier que l'équipement atteind les performances prévues dans le DQ. Cette qualification sera ensuite effectuée de manière périodique

Qualification ?

Définition : la qualification d'un équipement est une **opération** destinée à **démontrer** que le **matériel** où l'équipement utilisé donne les **résultats attendus** pour l'usage auquel il est destiné

Les tests de qualification permettent de s'assurer que:

•L'équipement a des performances en accord avec les exigences de la procédure de qualification

•Les résultats obtenus en appliquant la procédure de qualification seront fiables et valides

Les tests de qualification permettent également de:

•Comparer différents appareils

•Transférer des méthodes

•Identifier un mauvais fonctionnement d'un appareil

Qualification – comment ?

Conduite générale des tests

- Définir l'élément à qualifier
- Définir la caractéristique de cet élément et l'intérêt de la mesure à effectuer
- Définir le paramètre le plus représentatif qui permet de mesurer la caractéristique
- Définir les facteurs qui peuvent influencer sur ce paramètre afin de maintenir ces facteurs constants au cours du test
- Etablir une procédure de qualification détaillée

Qualification – comment?

Etablissement de normes internes

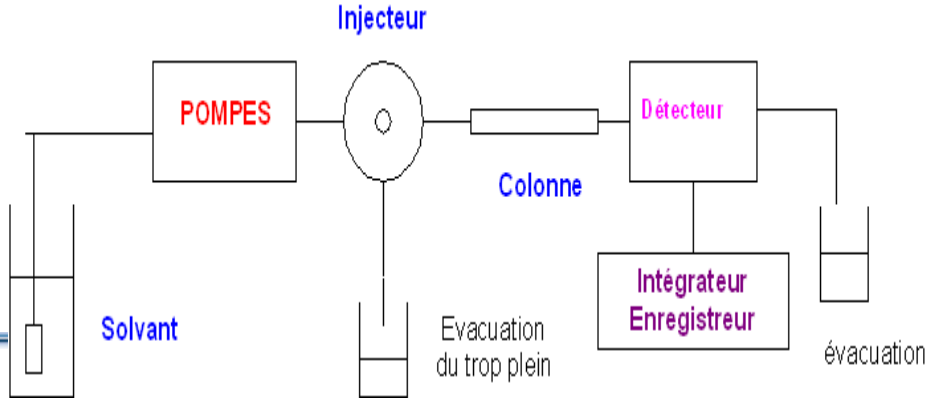
- Comparer les spécifications du constructeur et les résultats obtenus
- Interpréter les différences éventuelles
  - Pièces défectueuses
  - Tests appliqués différemment
  - Environnement mal contrôlé
- Etablir des normes internes

Qualification HPLC

Le système HPLC est utilisé pour l'analyse qualitative et quantitative de substances en solution

Le système comprend:

- un système d'injection (manuel, automatique)
- une pompe (isocratique, gradient haute pression, gradient basse pression)
- un four
- un/des détecteur(s)
- un système d'enregistrement et d'intégration des résultats



Qualification HPLC – tests de qualification

Injecteur

- Répétabilité du volume injecté
- Linéarité du volume injecté
- Efficacité du rinçage
- Justesse et linéarité de la température de l'autosampler si applicable

Pompe

- Tests de fonctionnement de la pompe : test de pression et test de fuite
- Répétabilité et justesse du débit
- Exactitude de la composition du mélange si applicable
- Dwell volume

Four

- Justesse et linéarité de la température

Qualification HPLC – tests de qualification

Détecteur UV

- Vérification de l'énergie de la lampe
- Exactitude des longueurs d'onde
- Linéarité du détecteur

Détecteur MS (simple quadrupôle, source ESI)

- Exactitude des masses
- Sensibilité

Qualification HPLC - Injecteur

1. Répétabilité de l'injection

Intérêt : !!! Répétabilité du dosage

Test :

•Réaliser une série de 6 injections consécutives de l'échantillon

•Réaliser ce test sur toute la gamme de volumes utilisés (ex. 1 µL, 2 µL, 5 µL, 10 µL)

•Echantillon test ? Ex.: caféine ou parabens

Spécifications : CV ≤ 1.0 %

2. Linéarité du volume injecté

Test :

•Effectué sur minimum 5 volumes couramment utilisés

•Surface mesurée = f(volume injecté)

Spécifications : $r^2 \geq 0.999$

Autres spécifications (à exploiter): Anova – residual plot – lack of fit…

Qualification HPLC - Injecteur

3. Efficacité du lavage

Intérêt : important pour la recherche et le dosage de composés à l'état de traces et lorsque l'on injecte des concentrations très différentes

Test :

•Injection d'un blanc (solvant de dissolution) à la suite de l'injection d'une concentration élevée du volume maximale injectable

•Comparaison de l'aire du pic éventuellement présent dans l'injection du blanc par rapport à l'aire du pic de la solution concentrée

Spécification : < 0.1 %

4. Température de l'autosampler

Intérêt : stabilité des échantillons ; répétabilité du volume injecté

Test : à l'aide d'une sonde de température qualifiée, mesurer la température de la plage utilisée (6 mesures à trois niveaux de température)

Spécifications : justesse ± 2°C, précision : CV < 2 % ; linéarité : $R^2 > 0.98$

Qualification HPLC - Injecteur

Exemple : résultats de la qualification d'une HPLC Waters Alliance

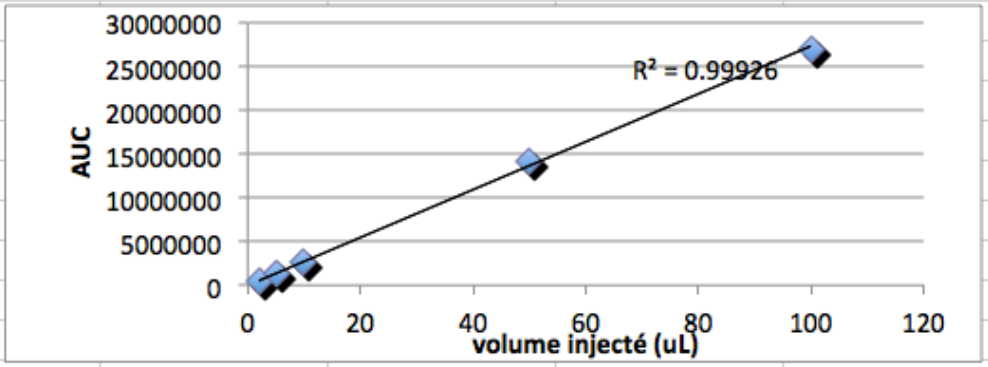
Qualification injecteur

Nom : **LCA-MA-132-F12**
Version : 2
Date de création : 03 SEP 2015
Mise en application : DRAFT
Page 1/2

N° équipement	CA040				
V injecté (µl)	**2**	**5**	**10**	**50**	**100**
injection 1	388353	1258914	2705892	14200088	27066544
injection 2	389422	1246354	2705329	14188142	27078869
injection 3	387673	1256979	2699704	14189664	27065127
injection 4	392359	1255349	2705540	14192260	27065881
injection 5	390302	1243079	2698790	14190279	27044512
injection 6	388058	1242510	2699999	14197366	27062676
moyenne	389361.1667	1250530.833	2702542.333	14192966.5	27063934.83
écart-type	1757.294673	7380.793871	3363.821319	4732.345454	11080.40637
CV (%)	0.451327668	0.590212866	0.124468774	0.033342892	0.040941594
Précision	**CONFORME**				
R2	0.999	CONFORME			

Qualification HPLC - Injecteur

Exemple : résultats de la qualification d'une HPLC Waters Alliance



Effet mémoire à l'injection	
Surface moyenne caféine (100 uL)	27066544
Surface du pic rémanent de la caféine (blanc)	2185
Effet mémoire à l'injection	8.07E-03
Conformité carry over (<0,1%)	**CONFORME**

Conformité injecteur	**CONFORME**

Qualification HPLC - Injecteur

Exemple : résultats de la qualification d'une HPLC Waters Alliance

Qualification température injecteur

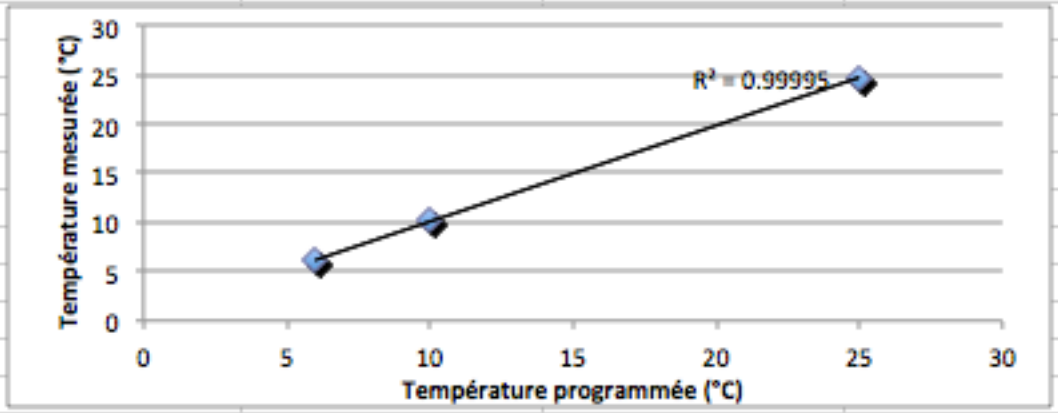
Nom : **LCA-MA-132-F12**
Version : 2
Date de création :03 SEP 2015
Mise en application : DRAFT
Page 1/1

N° équipement	CA040		
Température (°C)	**6**	**10**	**25**
mesure 1	6.09	10.06	24.56
mesure 2	5.93	10.09	24.56
mesure 3	6.06	10.12	24.59
mesure 4	6.18	10.15	24.71
mesure 5	6.15	10.25	24.84
mesure 6	6.25	10.18	24.87
moyenne	6.11	10.14166667	24.68833333
écart-type	0.110815161	0.067946057	0.140771683
CV (%)	1.813668763	0.669969338	0.570195164
Exactitude (écart réel-th)	0.11	0.14	-0.31
Exactitude	**CONFORME**		

Qualification HPLC - Injecteur

Exemple : résultats de la qualification d'une HPLC Waters Alliance

pente	*1.024956939*	*t° affichée = (t° souhaitée - constante)/pente*
constante	*0.313380399*	
Précision	**CONFORME**	
R2	1.000	**CONFORME**



Conformité T° injecteur	**CONFORME**

Qualification HPLC - Pompe

1. Tests de pression

Intérêts :

•Vérifier que le système LC maintient la pression

•Vérifier que la pression descend en dessous d'une valeur maximale lorsque l'on ouvre la vanne de purge

Tests automatiques via le logiciel pilotant le système chromatographique

Spécifications : définies par le constructeur et dépendant du système

exemple : UPLC : perte de pression < 500 psi/min

2. Test de fuite

Intérêt : vérifier l'étanchéité du système

Tests automatiques via le logiciel pilotant le système chromatographique

Spécifications : définies par le constructeur et dépendant du système

exemple : UPLC : leak rate < 150 nL/min

Qualification HPLC - Pompe

3. Test de débit

Intérêt : fondamental pour l'analyse qualitative et quantitative

Test :

- Mesure du volume (ou masse) de phase mobile écoulée (eau) pendant un temps t
- Choisir 3 débits représentatifs de la gamme d'utilisation *(ex. UPLC 0,1 mL/min – 1 mL/min – 2 mL/min)*
- Effectuer 3 mesures par débit

Spécifications : définies par le constructeur et dépendant du système

exemple : UPLC : perte de pression < 500 psi/min

- Vérification de toutes les pompes

Spécifications : Justesse max. 2% - Répétabilité CV < 0,5%

Qualification HPLC - Pompe

3. Test de gradient

Intérêt :

- Vérifier la composition du mélange effectué par la pompe
- Rôle important sur la sélectivité de la méthode

Test :

- Si pompe basse pression : remplir toutes les voies avec un solvant identique et ajouter à 3 des voies un composé absorbant dans l'UV (ex. acétone, uracile) → test des gradiens AB, AC, AD
- Si pompe binaire haute pression : pompe A solvant et pompe B solvant + composé absorbant dans l'UV

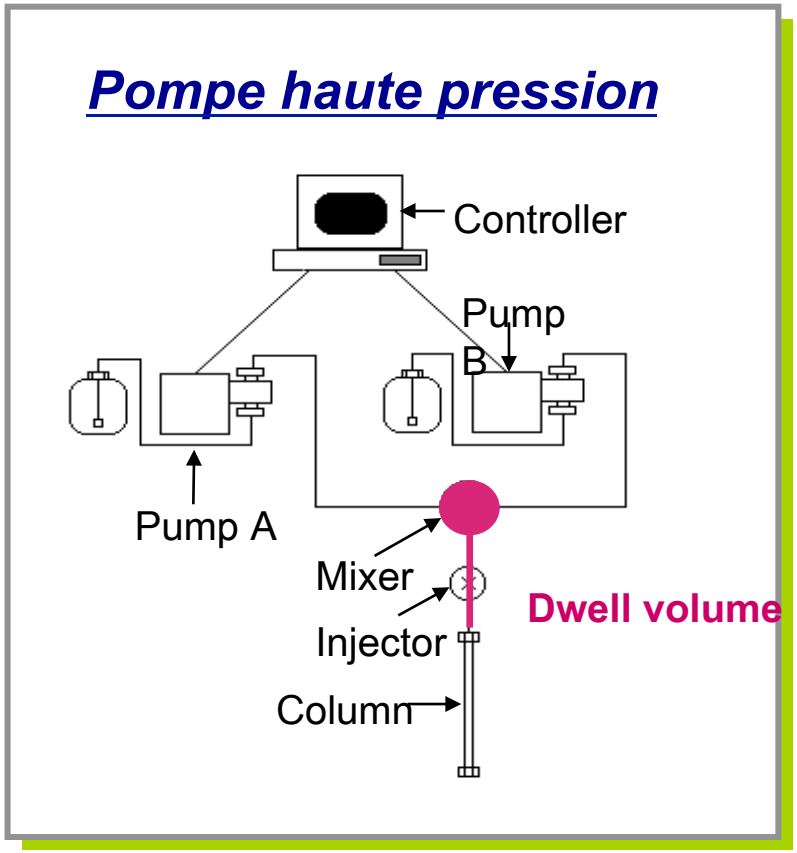
Déterminer le pourcentage de solvant délivré par mesure de la hauteur des paliers

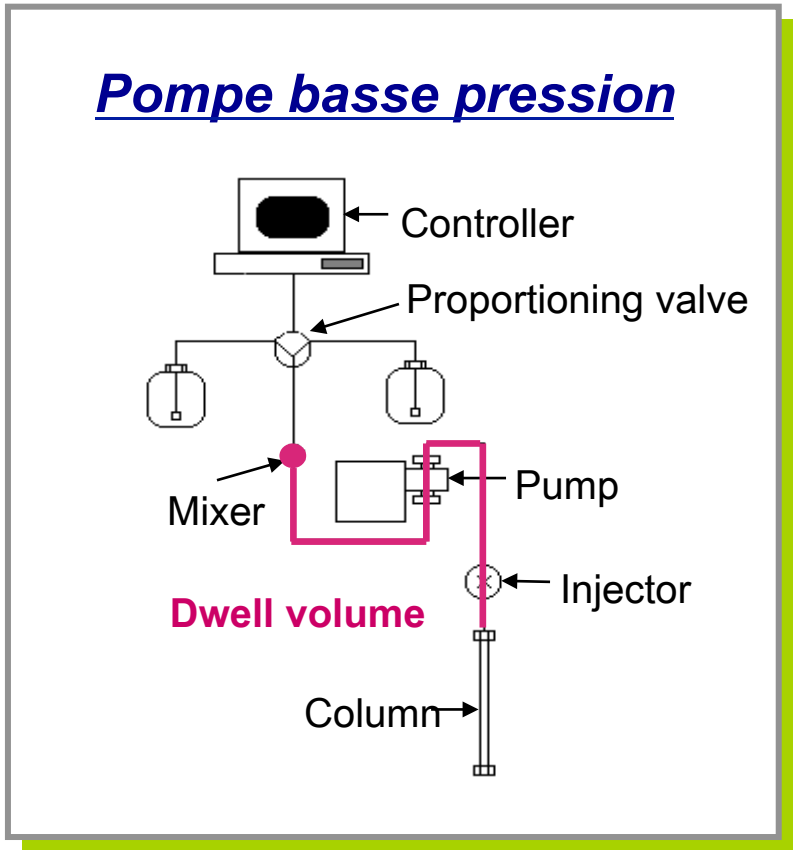
Spécifications : écart +- 1%

Qualification HPLC - Pompe

4. Mesure du dwell volume

Intérêt : « retard » de gradient → affecte le temps de rétention des composés, principalement ceux élués en début de gradient ; affecte la sélectivité





Qualification HPLC - Pompe

Exemple : résultats de la qualification d'une HPLC Waters Alliance

Qualification HPLC - débit

Nom : **LCA-MA-132-F12**
Version : 2
Date de création : 03 SEP 2015
Mise en application : DRAFT
Page 1/1

N° équipement	CA040		
Débit 0,5 mL/min		**500**	
	Essai 1	Essai 2	Essai 3
poids du jaugé vide (g)	9.9742	11.1561	9.7579
poids du jaugé plein (g)	14.9773	16.1480	14.7403
poids de liquide (g)	5.0030	4.9920	4.9823
débit (mL/min)	500.3030	499.1950	498.2340
moyenne		499.24400	
ecart-type		1.035370	
Exactitude (%)	-0.007560	**Conforme**	
Precision (%)	0.2074	**Conforme**	
Conforme			
Débit 1 mL/min		**1000**	
	Essai 1	Essai 2	Essai 3
poids du jaugé vide (g)	13.8101	13.2653	14.4916
poids du jaugé plein (g)	23.7913	23.2489	24.4801
poids de liquide (g)	9.9812	9.9836	9.9885
débit (mL/min)	998.1220	998.3640	998.8460
moyenne		998.4440	
ecart-type		0.3686	
Exactitude (%)	-0.1556	**Conforme**	
Precision (%)	0.0369	**Conforme**	
Conforme			

Qualification HPLC - Pompe

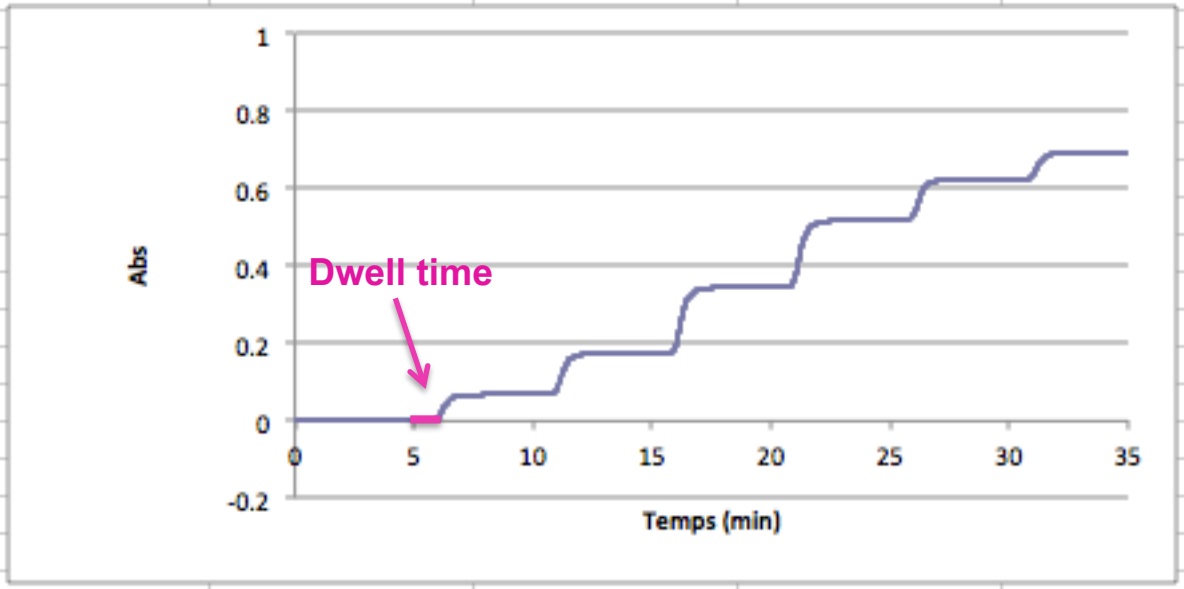
Exemple : résultats de la qualification d'une HPLC Waters Alliance

Débit 2 mL/min	2000		
	Essai 1	Essai 2	Essai 3
poids du jaugé vide (g)	14.0687	14.3072	14.0007
poids du jaugé plein (g)	24.0763	24.3086	24.0107
poids de liquide (g)	10.0075	10.0014	10.0100
débit (mL/min)	1000.7540	1000.1440	1000.9960
moyenne		1000.6313	
ecart-type		0.4390	
Exactitude (%)	0.0250	**Conforme**	
Precision (%)	0.0439	**Conforme**	
Conforme			
Veuillez coller les tickets de pesée au dos de la fiche			
Notes :			
Date :			
Nom :			
Signature :			
Référence de la DV en cas de non conformité			
Approbation QA			

Qualification HPLC - Pompe

Exemple : résultats de la qualification d'une HPLC Waters Alliance

Gradient A/B				
Niveau B (%)	Absorbance moyenne	Absorbance relative (%)	Erreur relative (%)	Résultats
0	-0.0003	-0.04	0.04	**Conforme**
10	0.0684	9.86	0.14	**Conforme**
25	0.1736	25.03	0.03	**Conforme**
50	0.3452	49.77	0.23	**Conforme**
75	0.5180	74.69	0.31	**Conforme**
90	0.6236	89.91	0.09	**Conforme**
100	0.6936	100.00	0.00	**Conforme**



Conformité gradient AB	**CONFORME**

Qualification HPLC - four

Intérêt : vérifier la température du four → impact sur la rétention et la sélectivité

Test : à l'aide d'une sonde de température qualifiée, mesurer la température de la plage utilisée (6 mesures à trois niveaux de température)

Spécifications :

- Justesse : ± 2°C, *si la température mesurée diffère de plus de 1°C de la température souhaitée, il est nécessaire d'effecuer une correction afin de calculer la température à programmer*

$$t°\,affichée = \frac{t°\,souhaitée - cste}{pente}$$

- Précision : CV < 2 %
- Linéarité : $R^2 > 0.98$

Qualification HPLC - four

Exemple : résultats de la qualification d'une HPLC Waters Alliance

Qualification four

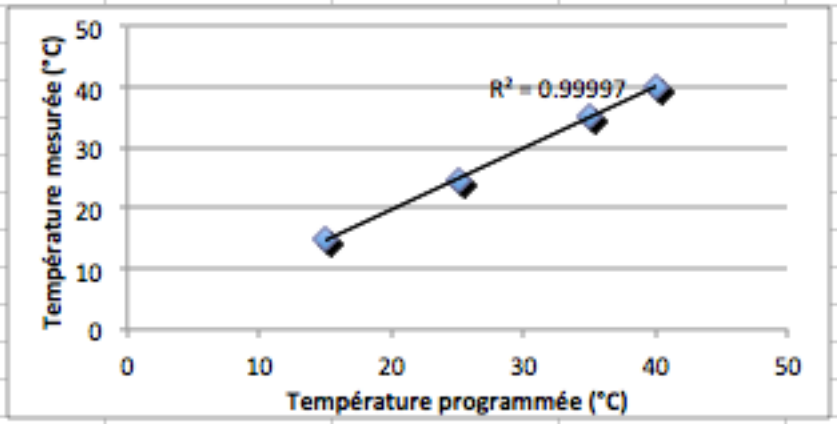
Nom : **LCA-MA-132-F12**
Version :2
Date de création :03 SEP 2015
Mise en application : DRAFT
Page 1/2

N° équipement	CA040			
Température (°C)	**15**	**25**	**35**	**40**
mesure 1	14.68	24.56	35.81	40.09
mesure 2	14.78	25.03	34.43	40.15
mesure 3	14.78	24.87	35.56	40
mesure 4	14.75	24.75	34.59	40.25
mesure 5	14.78	25.00	35.53	39.93
mesure 6	14.78	24.62	34.65	40.28
moyenne	14.75833333	24.805	35.095	40.11666667
écart-type	0.040207794	0.19501282	0.601988372	0.137646891
CV (%)	0.272441289	0.786183512	1.715310933	0.343116472
Exactitude (écart réel-th)	-0.241666667	-0.19	0.10	0.12

Qualification HPLC - four

Exemple : résultats de la qualification d'une HPLC Waters Alliance

Exactitude		**CONFORME**
pente	*0.984067261*	*t° affichée = (t° souhaitée - constante)/pente*
constante	*-0.520960452*	
Précision	**CONFORME**	
R2	1.000	**CONFORME**



Conformité four	**CONFORME**

Qualification HPLC – détecteur UV

1. Vérification de l'énergie de la lampe

Intérêt : sensibilité du détecteur

Test : chauffer la lampe (15 h si neuve, 1h si utilisée) et vérifier l'énergie de la lampe à 250 nm

Spécifications :

- Si la lampe est neuve : valeur initiale > X (selon spécifications constructeurs)
- Si la lampe est déjà utilisée : > 50 % valeur initiale

Les nouveaux équipements fournissent la durée d'utilisation de la lampe. Une lampe UV peut avoir une durée de vie comprise entre 2000 et 3000 heures.

Qualification HPLC – détecteur UV

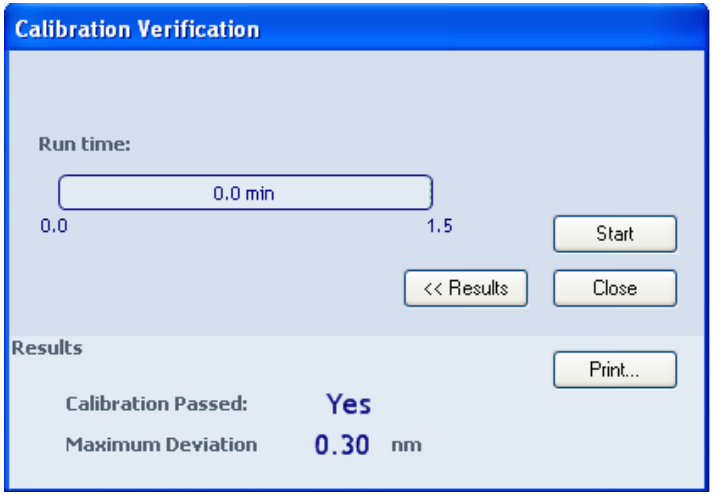
2. Exactitude de la longueur d'onde

Intérêt : calibration des longueurs d'onde

Test : remplir la cellule de solvant et mettre à zéro (blanc) puis remplir la cellule avec une solution de perchlorate d'holmium (ou équivalent). Balayer en longueur d'onde et vérifier l'alignement des longueurs d'onde

Ces tests sont automatiques sur les nouveaux équipements (calibration interne à l'erbium)

Spécifications : $\Delta \lambda < 1$ nm



Qualification HPLC – MS

1. Exactitude des masses (m/z)

Intérêt : spécificité de la détection

Test : Injection d'un composé ionisable en ESI + et en ESI – (ex. sulfadimethoxine)

Spécifications : m/z théorique ± 200 mDa

- m/z théorique en ESI (-) 309.070
- m/z théorique en ESI (+) 311.080

2. Sensibilité

Test : Injection d'un composé ionisable en ESI + et en ESI – (ex. sulfadimethoxine)

Spécifications:

- ESI (-) ≥ $1.0^{e}+5$
- ESI (+) ≥ $1.0^{e}+7$

Qualification spectrophotomètre UV-visible

Le spectrophotomètre UV-visible est utilisé pour l'analyse qualitative et quantitative de substances en solution

La qualification est basée sur la méthode analytique décrite dans la Pharmacopée Européenne en cours

Tests de qualification :

- Contrôle des longueurs d'onde
- Contrôle de l'absorbance
- Contrôle de la lumière parasite
- Pouvoir de résolution
- Largeur de la fente spectrale

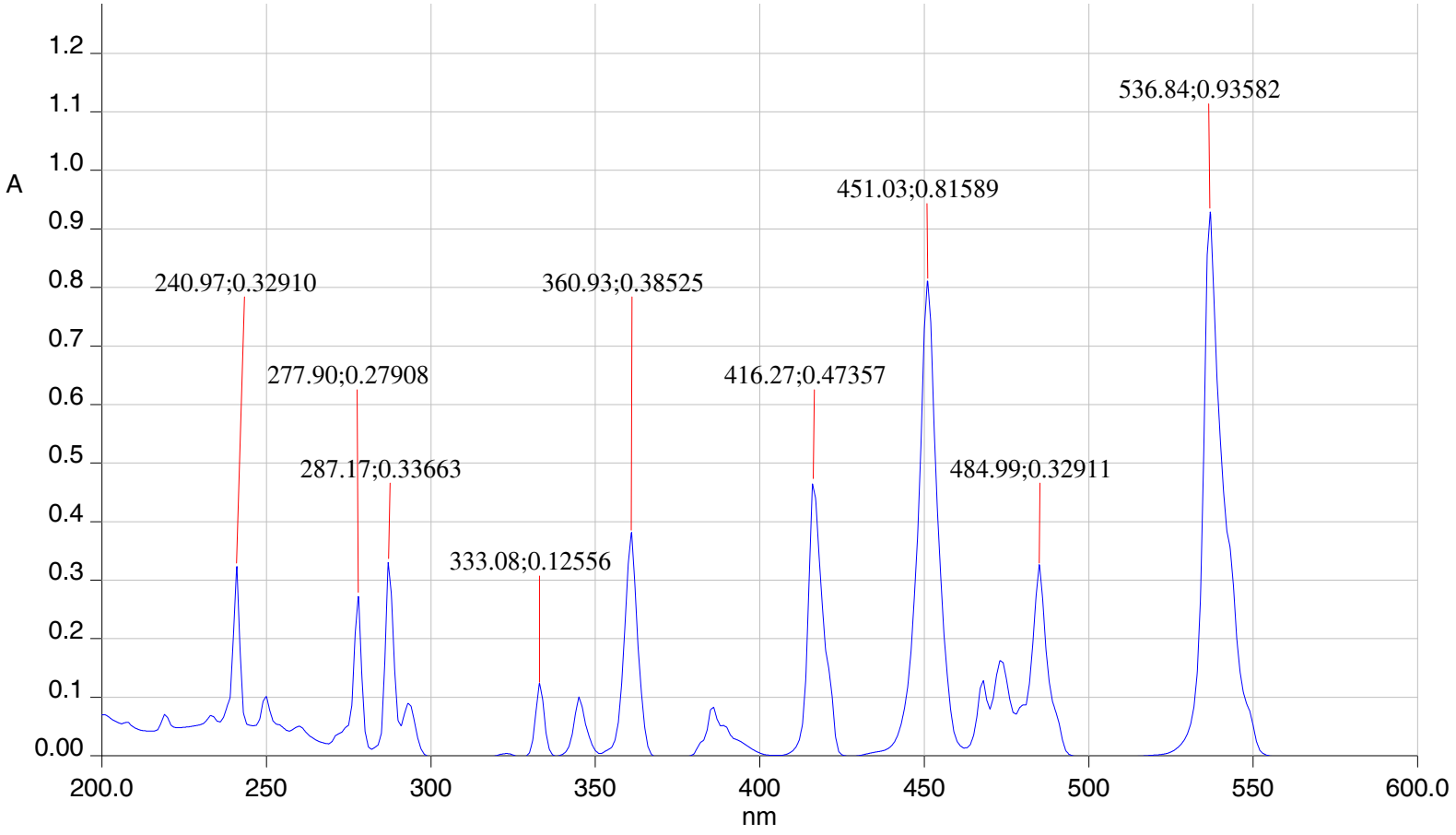
1. Contrôle des longueurs d'onde

Test : Vérifiez l'échelle des longueurs d'onde en utilisant les maximums d'absorption de la solution de perchlorate d'holmium. La tolérance est de ± 1 nm pour la région de l'ultraviolet et de ± 3 nm pour la région du visible.

Si les normes décrites par la Ph. Eur. ne sont pas respectées, calibrer les longueurs d'onde.

Longueurs d'onde (nm)	Normes	Mesures
241.15	± 1 nm	240.97
287.15	± 1 nm	287.17
361.5	± 1 nm	360.93
536.3	± 3 nm	536.84

Qualification spectrophotomètre UV-visible



HOL1304.SP - 10/04/2013 - Solution de référence de perchlorate d'holmium

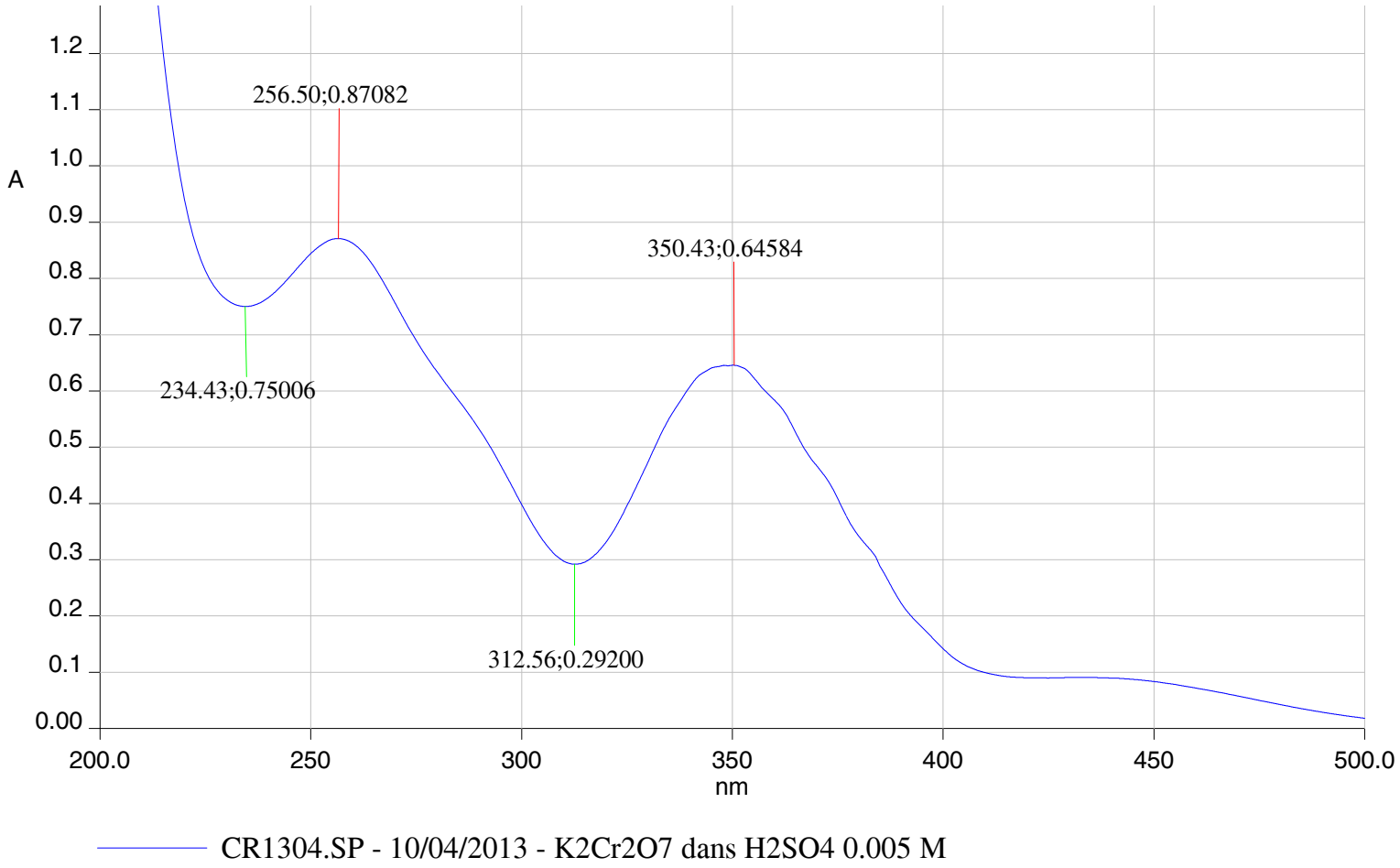
2. Contrôle de l'absorbance

Test : Contrôlez l'absorbance à l'aide de la solution de dichromate de potassium R aux longueurs d'onde indiquées. Pour chaque longueur d'onde, la valeur précise et les valeurs limites de l'absorbances spécifique y figurent. La tolérance admise pour l'absorbance est de ± 0.01.

Pour le contrôle de l'absorbance, utilisez une solution de dichromate de potassium préparée comme suit : desséchez au préalable le dichromate de potassium R à 130 °C jusqu'à masse constante. Dissolvez une prise d'essai de 57.0 à 63.0 mg de substance desséchée dans de l'acide sulfurique 0.005 M et complétez à 1000.0 ml avec le même acide.

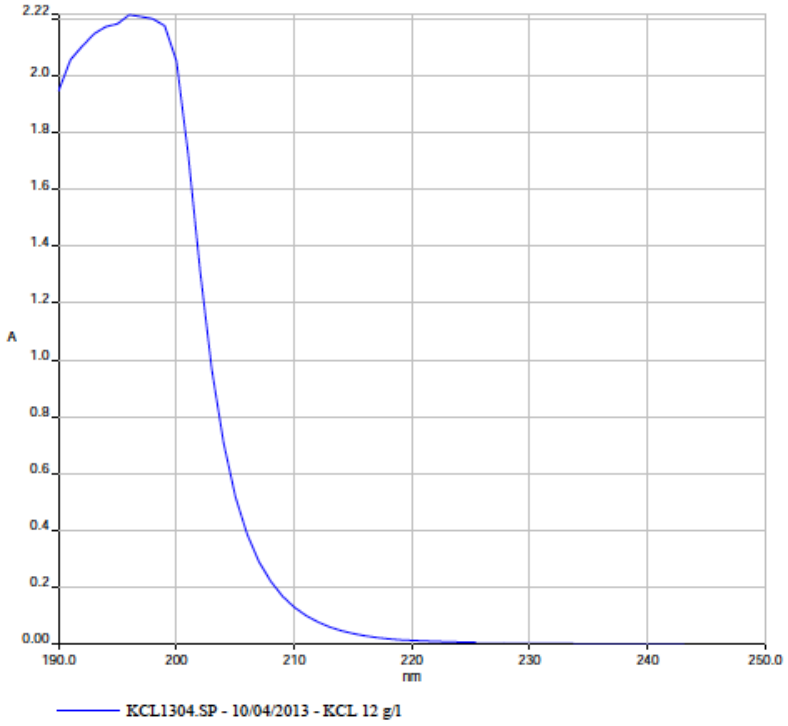
Longueurs d'onde (nm)	Absorbancs spécifiques $A_{1cm}^{1\%}$	Tolérances maximales	Absorbancs spécifiques $A_{1cm}^{1\%}$ mesurées
235	124.5	122.9 à 126.2	124.18
257	144.5	142.8 à 146.2	144.18
313	48.6	47.0 à 50.3	48.34
350	107.3	105.6 à 109.0	106.93
430	15.9	15.7 à 16.1	15.71

Qualification spectrophotomètre UV-visible



3. Lumière parasite

Test : La lumière parasité peut être décelée à une longueur d'onde donnée à l'aide de solutions ou de filtres appropriées ; par exemple, l'absorbance d'une solution de chlorure de potassium R à 12g/l mesurée sous une épaisseur de 1 cm augmente de façon abrupte entre 220 et 200 nm et est supérieure à 2 à une longueur d'onde comprise entre 198 et 202 nm, lorsqu'elle est comparée à l'eau comme liquide de compensation.



Conclusion

Qualification des équipements : requis GMP

Tests de qualification exhaustifs : indispensables

- A effectuer sur tous les appareillages, y compris les nouveaux équipements
- A comparer aux spécifications du constructeur
- Important pour le développement et la validation des méthodes analytiques

Sélection des tests à effectuer

- À définir selon l'usage de l'équipement
- Fréquence de qualification adaptée à l'utilisation de l'équipement
  - Contrôle fréquent : ex. balance analytique – contrôle journalier
  - Contrôle périodique : ex. HPLC qualification complète tous les 6 mois – SST chaque jour d'analyse

MERCI

Ph.hubert@ulg.ac.be