

ÉMILIE  
POLLER  
senior consultant  
chez Aktehom



© Aktehom

**VALIDATION** Par analogie avec l'Ongoing Process Verification (OPV)<sup>1</sup>, l'Initial Process Verification (IPV) est la validation du procédé qui doit être menée prospectivement sur chaque procédé pharmaceutique.

# Les statistiques, un outil puissant pour l'Initial Process Verification

L'IPV, appelée dans les différents textes réglementaires Process Verification, Process Validation, Process Performance Qualification, est la démonstration documentée que les étapes critiques du procédé, déterminées grâce à la connaissance et à la compréhension du procédé, sont maîtrisées pour obtenir un produit répondant à des critères prédéfinis. C'est la preuve apportée sur un nombre limité de lots que les systèmes sont performants vis-à-vis du design du procédé pour l'obtention des CQAs et permettent la maîtrise des variabilités intrinsèques du procédé.

De par la nature ponctuelle de l'IPV dans le cycle de vie du procédé, des biais dans les résultats peuvent être introduits par une non-prise en compte des variabilités subies par le procédé ou par un échantillonnage non représentatif de la qualité du produit ou des matières. Les variabilités sont jaugées selon quatre modalités : la capabilité, l'homogénéité, la reproductibilité et la robustesse (Voir le tableau). Notamment pour les procédés de remplissage où elle est systématiquement calculée, la capabilité est un outil puissant démontrant tant la dispersion (Cp et Pp) que le centrage (Cpk et Ppk) du procédé. En IPV, le calcul de ces quatre valeurs prend tout son sens dans la mesure où chacun des quatre indicateurs apporte des éléments complémentaires d'évaluation de la maîtrise du procédé. La capabilité potentielle (Cp ou Cpk) prend en compte l'ordre dans lequel les valeurs sont obtenues, il s'agit d'un indicateur relatif qui permettra

notamment de détecter des oscillations dans le procédé. Quant à la capabilité globale (Pp ou Ppk), elle traite les données dans leur ensemble. Il s'agit d'un indicateur absolu qui déterminera si l'étendue du procédé est compatible avec les limites qui lui sont imposées. La taille d'échantillon sera dépendante de différents facteurs et de l'approche retenue : taille de lot ou volume, Niveau Qualité Acceptable<sup>2</sup> de l'attribut qualité observé.

L'homogénéité et la reproductibilité sont les modalités principales mises en jeu dans un procédé de mélange, par exemple. L'évaluation se fait sur la base d'indicateurs de position et de dispersion. L'échantillonnage est primordial pour que cette évaluation soit représentative du procédé. Classiquement, l'homogénéité est démontrée avec des prélèvements haut-milieu-bas et/ou début-milieu-fin et la reproductibilité est établie en comparant les données de plusieurs lots consécutifs. Afin de prendre en compte la variabilité de la méthode analytique utilisée et de démontrer que la dispersion des résultats est homogène et/ou reproductible, des répétitions doivent être prévues. Les données devront faire l'objet de représentations graphiques (e.g. *boxplot*, nuage de points) pour appréhender les différences et les similarités observées entre les groupes. L'homogénéité et/ou reproductibilité en position pourra être démontrée par une ANOVA ou un test non paramétrique (type Kruskal Wallis) choisi en fonction des résultats des tests de normalité et d'homoscédasticité (homogénéité des variances) vérifiés en prérequis.

Initial Process Verification	
<b>Capabilité</b>	Aptitude du procédé à produire dans un intervalle d'acceptation (i.e. spécifications) avec un certain degré de confiance
<b>Homogénéité</b>	Propriété d'un lot (intra-lot) où tous les échantillons sont identiques quant à certaines caractéristiques (position et dispersion) et conformes aux spécifications
<b>Reproductibilité</b>	Aptitude à réaliser des produits de même niveau de qualité dans des conditions opératoires (e.g. <i>Hold-time</i> , source matière première) différentes selon les sources de variabilité du procédé identifiées
<b>Robustesse</b>	Démonstration de la capacité du procédé à donner un produit conforme pour l'ensemble du domaine de variabilité des paramètres critiques (conditions limites des CPP)

Les intervalles de tolérance sont des outils de plus en plus utilisés et pertinents pour bâtir des critères d'acceptation permettant d'apprécier la reproductibilité inter-lots. La dernière modalité, la robustesse, est démontrée en amont de l'exercice d'IPV, en fin de développement (phase d'industrialisation, ou de caractérisation du procédé), lors d'études DoE, par exemple. En effet, les bornes des paramètres procédés critiques peuvent être interdépendantes et, une étude par plan d'expériences permettra d'optimiser le procédé et de trouver le *design space*<sup>3</sup>. En fonction des procédés et des données, le procédé pourra être modélisé par des outils statistiques multivariés (type Régression multiple, Analyse discriminante...). Les résultats démontrés en phase de développement seront alors capitalisés, notamment pour l'IPV, à condition que le procédé modèle soit représentatif du procédé

industriel et que les paramètres procédés n'aient pas été remis en cause. Utilisées à bon escient, les statistiques sont des outils puissants pour l'IPV, la limite principale étant les moyens accordés à la validation qui tronquent les résultats par un échantillonnage trop faible. Le couple échantillonnage et méthode statistique appropriée est à définir pour une étude pertinente. Celle-ci doit être le fruit d'une réflexion en collaboration avec les sachants du procédé et les statisticiens. Une étude cohérente et représentative du procédé est attendue par les autorités de santé afin de démontrer la maîtrise du procédé et de ses variabilités et d'identifier les indicateurs à maintenir lors de la phase d'OPV. ■

#### Références :

- 1) GMP Volume 4; Annex 15 : Qualification and Validation - 2015.
- 2) NF ISO 2859.
- 3) ICH Q8.



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. Aktehom s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines. [www.aktehom.com](http://www.aktehom.com)