

Qualification des équipements analytiques

I. Introduction:

La qualité des résultats d'analyse, outre la formation et l'expérience des analystes, repose essentiellement sur la validité des méthodes d'analyse et la **fiabilité de l'appareillage**.

La **qualification de l'appareillage** qui démontre que l'appareil est **adapté à son usage** et **est maintenu et étalonné de façon appropriée** est un prérequis **avant l'étape de validation d'une méthode**. Par la suite, il faudra **s'assurer que les performances du système sont maintenues** lors de l'application de la méthode en routine en utilisant des tests de conformité du système et/ou des échantillons de contrôle de qualité. Ces différentes étapes constituent un «**triangle de qualité**» (Fig.1) dont la qualification de l'appareillage constitue la base.

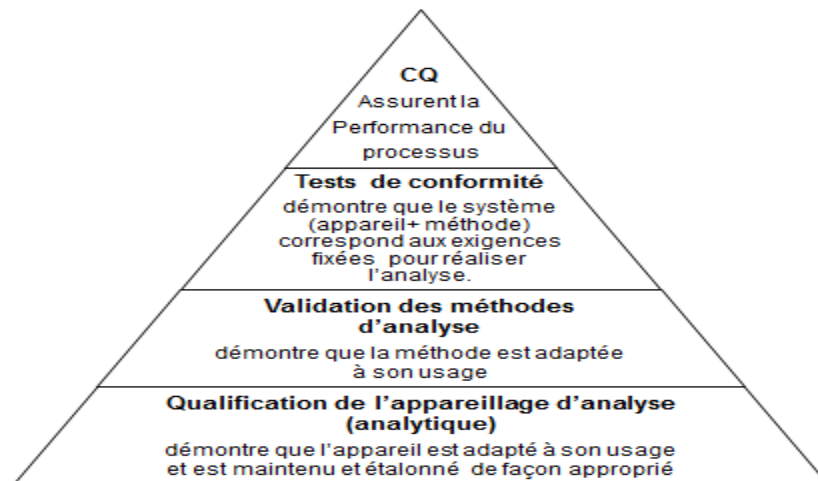


Fig. 1 –Triangle de qualité des résultats d'analyse.

Qualification d'un instrument : processus qui permet d'assurer qu'un instrument est adapté à l'application visée. C'est un processus formel qui fournit la preuve documentée qu'un appareil est approprié à l'usage auquel il est destiné et a des **performances** en accord avec des **spécifications**.

II. Exigences réglementaires:

Pour l'industrie pharmaceutique, la qualification de l'appareillage n'est pas un concept nouveau; les exigences et recommandations sont mentionnées dans:

- Les **Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)** en Europe : «Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à des intervalles définis, par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces méthodes doivent être conservés»;
- Les **Current Good Manufacturing Practices (cGMP)** et les recommandations de la **Food and Drug Administration (FDA)** aux États-Unis: les contrôles de laboratoire doivent comprendre l'étalonnage des instruments et d'appareils d'enregistrement à des intervalles appropriés conformément à un programme écrit

établi contenant des directives précises, des planning, des limites pour l'exactitude et la précision, et des dispositions pour des mesures correctives. Les instruments, qui ne répondent pas aux spécifications établies ne doivent pas être utilisés.

- **Règles OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique:** Les équipements, les instruments et autres dispositifs doivent être conçus, fabriqués, adaptés, situés, calibrés, qualifiés, vérifiés et entretenus comme l'exigent les opérations à effectuer dans l'environnement local. L'utilisateur doit acheter le matériel auprès d'un agent en mesure de lui fournir tout le soutien technique et l'entretien nécessaires au moment où il en a besoin.

III. Objectifs de la qualification:

- La qualification est un élément de l'assurance qualité qui permet d'avoir confiance dans la qualité des produits fabriqués, car elle permet de vérifier et de garantir la fiabilité des installations et des équipements, d'établir des procédures de fonctionnement, de prévoir la maintenance, l'entretien et le changement des éléments défectueux.
- La qualification est un élément de maîtrise des coûts car elle limite les rappels, les retours et les non-conformités.

IV. Types de qualifications: Il existe trois types de qualification

- ❖ **Qualification prospective:** Réalisée lors de l'achat de l'équipement.
- ❖ **Qualification rétrospective:** Effectuée sur un appareil qui fonctionne en routine depuis plusieurs années.
- ❖ **Requalification:** Suite à une intervention importante (remplacement de pièces ou mise à jour d'un logiciel) ou à une modification de la législation.

V. Catégories d'instruments analytiques:

Groupe A: instruments dont la conformité aux exigences de l'utilisateur est déterminée par observation visuelle. Équipements standards sans aucune capacité de mesure ou sans exigences habituelles pour l'étalonnage.

Exemple: Agitateur magnétique, mélangeur vortex, centrifugeuses.



Groupe B: Ce groupe comprend des instruments et équipements de mesure (exemple: balance) nécessitant un étalonnage. Il comprend également des équipements de contrôle des paramètres physiques (tels que la température,

la pression ou le débit). La conformité des instruments de ce groupe aux exigences de l'utilisateur est réalisée selon la procédure opératoire standard (POS) de l'instrument. Exemple: pH-mètre, microscope optique, pipettes réglables, thermomètre, viscosimètre...etc.

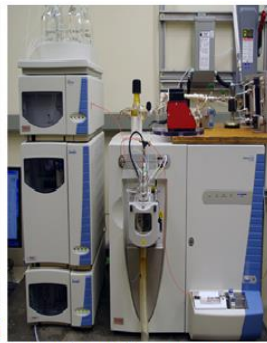
Groupe C: Comprend des instruments et des systèmes d'analyse informatisés dont l'installation peut être compliquée et nécessite l'assistance de spécialistes. Instruments complexes dont la conformité aux exigences des utilisateurs est déterminée par des tests fonctionnels spécifiques et des tests de performance. Exemple: HPLC, microscope électronique, spectromètre de masse, lecteurs de microplaques, analyseur thermogravimétrique, analyseurs élémentaires, spectrophotomètre UV/Vis, spectromètre IR...etc.



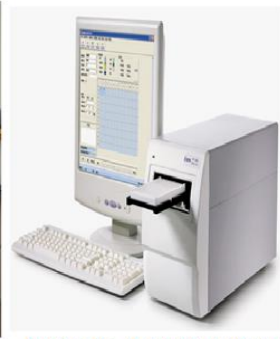
HPLC



microscope électronique



spectromètre de masse



lecteurs de microplaques

VI. Étapes de la qualification d'un appareil analytique (modèle 4Q):

Le processus de qualification d'un appareil basé sur le **modèle 4Q** est une obligation réglementaire qui couvre la vie complète du produit **depuis sa conception jusqu'à son retrait**. La qualification est classiquement divisée en quatre étapes:



VI.1. Qualification de la conception QC: (*Design qualification: DQ*)

- Ensemble documenté d'activités définissant les spécifications fonctionnelles et opérationnelles de l'instrument et les critères de sélection du vendeur, sur la base de l'usage auquel l'instrument est destiné.
- La sélection et l'achat d'un nouvel instrument doivent se faire suivant un processus réfléchi de décision, fondé sur les besoins techniques.
- QC devrait assurer que les instruments ont toutes les fonctions nécessaires et les critères de performance qui leur permettront d'être mis en œuvre avec succès pour l'application envisagée et de répondre aux besoins de l'entreprise.

Table-1: Quelques spécifications techniques de HPLC pendant la qualification de conception.

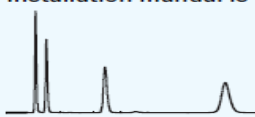
Function/Performance	User Requirement Exigences de l'utilisateur	Vendor Specification Spécifications du fournisseur	Pass/Fail
Autosampler capacity	>90 x 2 mL vials	100 x 2 mL vials	passed
Injection volume precision	<1 % with 10 µL injection volume	<0.5 % with 10 µL injection volume	passed
Flow rate range (débit)	1-5 mL/min	0.1-10 mL/min	passed
Baseline noise	<± 2 x 10 ⁻⁵ AU	<± 4 x 10 ⁻⁶	passed
Keyboard control	Control through local user interface	Control through local user interface	passed

- Qualification de la conception est une responsabilité partagée entre le vendeur et l'utilisateur d'un instrument.
 - Les responsabilités du **fournisseur** sont:
 - ✓ Concevoir, développer et fabriquer des instruments
 - ✓ Élaborer les spécifications fonctionnelles et opérationnelles des produits.
 - ✓ Fournir des informations sur la façon dont les logiciels et les instruments sont validés au cours du développement et soutenus pendant toute la durée de vie des produits.
 - Les responsabilités de **l'utilisateur** sont:
 - ✓ Décrire l'utilisation prévue de l'équipement.
 - ✓ Décrire l'environnement prévu (y compris l'environnement de l'ordinateur).
 - ✓ Sélectionner et documenter les spécifications fonctionnelles et de performance (Technique, environnement, sécurité).
 - ✓ Sélectionner et évaluer le vendeur.

VI.2. Qualification de l'installation QI: (*installation qualification: IQ*)

Établir la preuve documentée que l'équipement a été construit et installé en conformité avec les spécifications établies lors de la conception. "**Adéquation entre ce qui doit être installé et les systèmes et équipements réellement livrés**".

- Exécution de tests vérifiant que le matériel analytique est correctement installé et fonctionne conformément aux spécifications préétablies.

Actions	Expected Result	Pass/ Fail
1) Set instrument conditions according to the installation manual for analyzing the installation verification sample	A chromatogram similar as in the installation manual is obtained. 	
2) Inject the installation verification sample	1. Chromatogram must include four peaks.	1) pass
	2. First two peaks are higher than the last two a peaks	2) pass
	3. Retention time of 3 rd peak should be between 2.5 and 3.5 minutes	3) pass

Vérification de l'installation correcte du système pendant la QI.

- La responsabilité de QI incombe à l'utilisateur, mais les activités doivent être prise en charge et peuvent être effectuées par le fournisseur.
- Les tâches accomplies pendant QI comprennent:
 - * Préparer l'endroit d'installation dans le laboratoire selon les spécifications environnementales des fournisseurs.
 - * Contrôle des conditions environnementales, si critique. Par exemple, la température et l'humidité.
 - * Comparer l'équipement reçu avec le bon de commande (y compris, accessoires et pièces de rechange).
 - * Vérifier l'équipement de tout dommage.
 - * Vérifier la documentation (Manuels, instructions de maintenance, les procédures standard d'exploitation pour les tests, certificats de sécurité et de validation du fonctionnement).
 - * Installation du matériel
 - * Préparer un rapport d'installation
 - * Entrer les données de l'instrument dans une base de données.
 - * Préparer, examiner et signer les documents officiels de QI.

VI.3. Qualification opérationnelle QO: (*Operational qualification: OQ*).

- Qualification opérationnelle (QO) est l'ensemble documenté d'activités nécessaires pour démontrer qu'un instrument fonctionne selon ses spécifications opérationnelles dans l'environnement sélectionné".
- La QO a pour but de tester les performances **à vide** de l'équipement. Le terme à vide doit se comprendre sans le (les) produit (s) à analyser en contrôle qualité mais la présence du produit doit être simulée par des étalons certifiés et traçables.
- Le but de QO est de vérifier que les principaux paramètres de fonctionnement (Exemple-HPLC: volume d'injection, le débit, le mélange de phase mobile, la thermorégulation de la température de la colonne, la détection de longueur d'onde..) sont dans leurs limites spécifiées d'exactitude et de précision. Par exemple, si une pompe HPLC

est réglée pour fournir un débit de 1,0 mL/min, le débit réel doit se situer dans les tolérances requises (0,95-1,05 ml/min).

• **Exemples de quelques tests de QO:**

- ✓ **Balance:** La qualification est réalisée par la pesée d'au moins trois poids certifiés différents.

Si les résultats ne sont pas conformes aux normes, il faut calibrer la balance à l'aide de poids de valeur connue.

Instrument		BestBalance			
Serial number	55235A				
Maximal weight	110 g				
Control weight 1	10.000 mg				Limit: ±10 mg
Control weight 2	1.000 mg				Limit: ±1 mg
Control weight 3	100 mg				Limit: ± 0.1 mg

Date	Weight 1	Weight 2	Weight 3	o.k.	Test engineer Name	Signature
2/3/06	1111.8	111.1	100.0	yes	Hughes	<i>[Signature]</i>



✓ **Qualification opérationnelle de HPLC:**

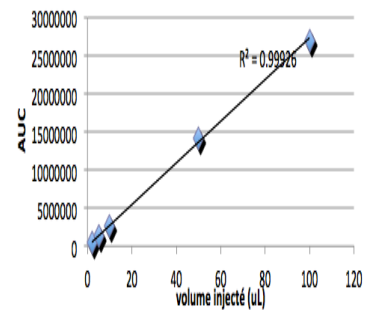
Linéarité du volume injecté:

- Effectué sur minimum 5 volumes • Surface mesurée = f(volume injecté) • Spécifications : $r2 \geq 0.999$

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				



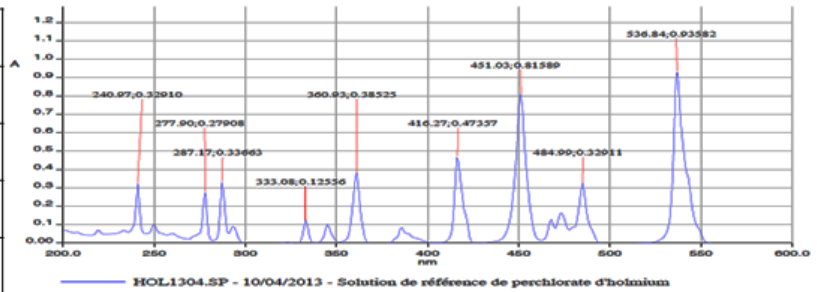
✓ **Qualification opérationnelles du spectrophotomètre UV-visible:**

1. Contrôle des longueurs d'onde:

Test: Vérifiez l'échelle des longueurs d'onde en utilisant 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 Pharmacopée Européenne ne sont pas respectées, calibrer les longueurs d'onde.

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



2. Contrôle de l'absorbance

Test : Contrôlez l'absorbance à l'aide de la solution de dichromate de potassium aux longueurs d'onde indiquées.

Pour chaque longueur d'onde, la valeur précise et les valeurs limites de l'absorbances spécifique y figurent.

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

VI.4. Qualification des performances QP (*performance qualification: PQ*):

- Vérification documentée que les équipements tels qu'ils sont installés sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible dans des conditions réelles d'analyse.
- La fréquence d'essai des QP est beaucoup plus élevée que pour les QO. QP doit toujours être effectuée dans des conditions qui sont semblables à l'analyse d'échantillons de routine. En chromatographie cela signifie en utilisant la même colonne, les mêmes conditions d'analyse et des composés d'essai identiques ou similaires.

Tableau: Exemple de test QP.

Test	Test Case	Expected Result	Actual Result	Pass/Fail
Baseline Noise	T10	<0.5 x 10 ⁻⁴ AU	<0.5 x 10 ⁻⁵ AU	Pass
Resolution between Compound A and B	T11	>2.0		
Tailing factor	T12	<1.3		
Precision of Amount Compound A, 6 Replicate Injections	T13	<1%		
Precision of Amount Compound B, 6 Replicate Injections	T14	<1%		

VII. Maintenance et étalonnage:

L'étalonnage consiste à déterminer la déviation de l'appareil à l'aide de matériaux de référence certifiés. Il est souvent suivi d'un ajustage.

La maintenance préventive prévoit un entretien planifié de l'appareillage avec des points de contrôle et le remplacement de pièces. Elle réduit les risques de panne en détectant les problèmes avant qu'ils apparaissent et permet de prolonger la vie de l'appareillage.

Étalonnage et maintenance préventive sont réalisés à une fréquence déterminée qui dépend de l'appareil, de son environnement et de son utilisation et doivent être documentés.

VIII. Documentation:

« **Ce qui n'est pas écrit n'existe pas** » : Les documents de qualification propres à chaque appareil sont conservés sous forme de « journal de bord » (*logbook*), classeurs et cahiers électroniques à proximité de l'appareillage. Ils constituent un support pour les audits internes et externes. Tout changement apporté à l'appareillage ou au logiciel doit faire l'objet d'un document additionnel, sans enlever le précédent.

Références bibliographiques:

1. BLANCHIN Marie-Dominique, Huguette FABRE, and Catherine PERRIN. *Qualification de L'Appareillage Analytique*. Ed. Techniques Ingénieur, 2008.
2. Bansal Surendra K., et al. "Qualification of analytical instruments for use in the pharmaceutical industry: a scientific approach." *Aaps Pharmscitech* 5 (2004): 151-158.
3. Kaminski, Lukas et al. "Efficient and economic HPLC performance qualification." *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 51.3 (2010): 557-564.
4. Qualification & Validation dans l'industrie pharmaceutique. IMT éditions.