

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR
BELKAÏD



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د.ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

ASPECT ORGANISATIONNEL D'UN LABORATOIRE DE CONTROLE QUALITE VALIDE POUR LA SOUS-TRAITANCE

Présenté par :

Assia BRAHIMI

Meriem HAMEL

Soutenu le : 04juillet 2018

Le Jury

Président :

Dr. N. BORSALI

(Maitre assistant en pharmacologie)

Membres :

Dr.C.NAHEL

(Maitre assistante en pharmacie galénique)

Dr. M. BERRICHI

(Maitre assistant en pharmacie clinique)

Dr. FZ.BEN ABED

(Maitre assistante en pharmacologie)

Dr.W .BOUKENKOUL

(Maitre assistante en hémobiologie)

Encadrant: Dr. Souad GUENDOOUZ (Maitre assistante en pharmacologie)

Co-encadreur: Dr.A.GUENDOOUZ (Résident en chimie thérapeutique)

Avant propos

REMERCIEMENT

*En préambule à ce mémoire nous remerciant **ALLAH** qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*

*Nous souhaitons exprimer nos profondes reconnaissances à notre président du jury **Dr .M.N.BOURSALI** qui nous honore d'évaluer notre travail de mémoire.*

*Nous tenons tout particulièrement à remercier notre encadreur **Dr.S.GUENDOUZ**, pour l'orientation, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

*A notre co-encadreur **Mr.A.GUENDOUZ**, qui nous a aidé dans notre travail grâce à ses recherches.*

*Nos vifs remerciements vont également au **Dr.F.Z. BENABED**, maître assistante en pharmacologie, qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de mémoire.*

*Au **Dr.M.BERRICHI** maître assistant en pharmacie clinique qui nous a fait l'honneur d'être présent pour évaluer notre travail.*

***Dr.C.NAHÉL**, maître assistante en pharmacie galénique, pour sa lecture attentive de notre mémoire ainsi que pour les remarques qu'elle nous adressera lors de cette soutenance afin d'améliorer notre travail.*

***Dr. W.BOUKENKOUL** , maître assistante en hémobioologie, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.*

Remerciement et hommage respectueux.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant les années des études.

Qu'il nous soit enfin permis de remercier toutes nos familles pour leur amour et leur soutien constant. Nous leur dédions ce mémoire.

Dédicace

Je dédie cette mémoire à :

A ma très chère mère

Vous représentez pour moi le symbole de la bonté et la source de tendresse qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Vous fêtes plus qu'une mère puise faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie. Je dédie ce modeste travail en témoignage de mon profond amour.

« Je vous aime maman »

A mon cher père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour après jour pour mon éducation et mon bien être. Ce modeste travail est le fruit de vos sacrifices.

« Merci papa je vous aime »

A mon très cher mari

Merci pour ton aide, tes conseils, tes encouragements et ton soutien moral et matériel qui m'ont permet de surmonter les difficultés et les obstacles.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et mon amour sincère

« Je vous aime chéri »

A mes frères et sœurs

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce modeste travail avec mes vœux de bonheur de santé et de réussite

A ma belle famille

Merci pour votre soutien dans les moments d'examens et durant cette année

Je vous souhaite un avenir plein de joie de bonheur et de réussite

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments d'amour et de respect

A mes très chères amies

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mon attachement

Vous êtes pour moi des sœurs et des amis sur qui je peux compter ; merci pour les souvenirs agréables, les moments de révélation et de découvert qu'on a passés ensemble, les moments de stresse et de détresse qu'on a surmontés ensemble, a cause de vous je n'étaie jamais seule ; il y'avais toujours une lumière même dans les jours les plus sombres. Vous m'avez forgé et changé dans la plus agréable façon qui peut exister, j'ai appris des choses sur le monde et sur moi-même à cause de vous et avec vous. S'il y'a une chose que je sais avec certitude

Si que j'avais énormément de chances en vous connaissant et que vous êtes très belles.

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.

« Je vous aime énormément et pour toujours, Merci »

Assia

Je dédie ce Mémoire :

Tout d'abord, à ma très chère mère qui n'a cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, qui est toujours présente à côté de moi pour me soutenir. Je peux rien à dire que ALLAH le tout puissant te donner la santé, le bonheur et la longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon cher père

Ta patience sans fin, Ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien, que ALLAH le tout puissant te protège de tout mal et te laisse pour nous.

A mes très chères sœurs et mon cher frère

Nous avons partagé des meilleurs moments inoubliables, merci pour votre présence à coté de moi.

A mon cher époux

Merci d'être toujours à-côté de moi, par ta présence, par ton amour et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie. Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne tout le bonheur et le succès dans ta vie professionnelle et conjugale.

A ma petite fille

qui m'encourage et qui donne un beau sens à ma vie. Je t'aime Yasmine.

A toute ma famille :

Mes deux grandes mères, mes grands pères, mes tantes, mes oncles et leurs épouses.

A toute ma belle famille :

Ma belle mère, mon beau frère et mes belles sœurs. Je vous exprime tous mes respects.

A tous mes amis et surtout mes collègues Assia, Anissa, Soulef, soumia, iman et halima
qui m'ont aidé beaucoup durant cette année.

Meriem

Sommaire

<i>Avant propos</i>	<i>i</i>
<i>Sommaire</i>	<i>iv</i>
<i>Glossaire</i>	<i>viii</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>xi</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>xii</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>xiii</i>
 <i>Introduction</i>	 <i>1</i>

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : ASPECT ORGANISATIONNEL D'UN LABORATOIRE DE CONTROLE QUALITE VALIDE POUR LA SOUS- TRAITANCE

<i>I.1.Généralité</i>	<i>4</i>
I.1.1. Composition d'un médicament	4
I.1.2. La vie d'un médicament	4
I.1.2.1. Conception	4
I.1.2.2. Fabrication	5
<i>I.2. Contrôle qualité</i>	<i>5</i>
<i>I.3.Laboratoire de contrôle qualité et référentiels réglementaires</i>	<i>6</i>
I.3.1. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	6
I.3.2. Les Pharmacopées	7
I.3.3 Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	7
<i>I.4.Assurance qualité</i>	<i>7</i>
I.4.1. Amélioration continue	8
I.4.2. Maîtrise de la qualité	9
I.4.2.1. Milieu (Locaux) :	11
I.4.2.1.1. Conditions ambiantes	11
I.4.2.1.2. Stockage	11
I.4.2.1.3. Archivage	11
I.4.2.1.4. Repos	12
I.4.2.1.5. Sécurité	12
I.4.2.1.6. Les services d'un laboratoire de contrôle qualité	12
I.4.2.2. Main-d'œuvre (Personnel)	13
I.4.2.2.1. Formation du personnel	13
I.4.2.2.2. Motivation du personnel	14
I.4.2.2.3. Hygiène du personnel	14
I.4.2.3. Matériel	15

I.4.2.3.1. Qualification.....	15
I.4.2.3.2. Nettoyage et entretien	16
I.4.2.3.3. Documentation	16
I.4.2.4. Méthode.....	16
I.4.2.4.1. Définition	16
I.4.2.4.2. Validation.....	17
I.5. Documentation	19
I.5.1. Système documentaire et gestion documentaire	19
I.5.2 Documents nécessaires dans le laboratoire de contrôle qualité.....	19
I.5.2.1. Documents externes	19
I.5.2.2. Documents techniques	19
I.5.2.3. Documents internes.....	20
I.5.2.3.1. Le manuel qualité	20
I.5.2.3.2. Les processus	20
I.5.2.3.3. Les procédures.....	21
I.5.2.3.4. Modes opératoires	21
I.5.2.3.5. Les formulaires / enregistrements	21
I.6. Certification.....	21
I.6.1. Définition	21
I.6.2. La norme ISO 9001	22
I.7. Accréditation.....	22
I.7.1. Définition	22
I.7.2. La norme ISO 17025	22
I.8. Sous-traitance	23
I.8.1. Le sous-traité.....	23
I.8.2. Le sous-traitant	23
I.8.3. L'accord de confidentialité	23
I.8.4. Le contrat	23

CHAPITRE II : CONTROLE QUALITE ET ECHANTILLONNAGE

II.1. Le contrôle qualité des différentes formes pharmaceutiques	26
II.1.1. Unité physicochimique	26
II.1.1.1. Matières premières (principe actif)	26
II.1.1.1.1. Caractère organoleptique :	26
II.1.1.1.1.1. Aspect	26
II.1.1.1.1.2. Solubilité.....	26

II.1.1.1.2. Identification et dosage	26
II.1.1.1.2.1. Pouvoir rotatoire spécifique	26
II.1.1.1.2.2. Point de fusion	27
II.1.1.1.2.3. Spectrométrie d'émission atomique (SEA)	28
II.1.1.1.2.4. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge	28
II.1.1.1.2.5. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible	28
II.1.1.1.2.6. Chromatographie sur couche mince	28
II.1.1.1.2.7. Chromatographie en phase gazeuse	28
II.1.1.1.2.8. Chromatographie liquide	29
II.1.1.1.3. Essai sur matière première	29
II.1.1.1.3.1. Recherche des impuretés	29
II.1.1.1.3.2. Substances apparentées	30
II.1.1.1.3.3. Perte à la dessiccation	30
II.1.1.2. Formes pharmaceutiques	31
II.1.1.2.1. Les formes solides	31
II.1.1.2.1.1. Comprimés	31
II.1.1.2.1.2. Les formes liquides	31
II.1.2. Unité pharmacotechnique	33
II.1.2.1. Les formes solides	33
II.1.2.1.1. Comprimés	33
II.1.2.1.2. Les capsules	36
II.1.2.2. Les formes liquides	38
II.1.2.2.1. Préparations liquides pour usage oral (solution, suspension, émulsion) :	
.....	38
II.1.3. Unité microbiologique	38
II.1.3.1. Contrôle des produits obligatoirement stériles	40
II.1.3.1.1. Les préparations ophtalmiques	40
II.1.3.1.2. Les préparations parentérales	41
II.1.3.1.3. Les préparations pour application locale	43
II.1.3.1.4. Les préparations orales	43
II.1.3.2. Contrôle des produits non obligatoirement stériles	43
II.1.3.2.1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux	43
II.1.3.2.2. Recherche des microorganismes spécifiques	44
II.1.3.3. Contrôle microbiologique environnemental	45
II.1.4. Unité toxicologique	45
II.1.4.1. Essai de la toxicité anormale	45
II.1.4.2. La tolérance oculaire	45
II.1.4.3. La tolérance cutanée	45
II.2. Echantillonnage	46

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction	48
II. Objectifs	49
III. Matériel et méthode	50
III.1. Matériels	50
III.2.Méthode	50
III.2.1.Locaux	50
III.2.1.1.Description générale du futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie – Tlemcen.....	50
III.2.1.2.Le côté droit.....	52
III.2.1.3.Le coté gauche	53
III.2.2.Installation du matériel	55
III.2.2.1.Unité physico-chimique	55
III.2.2.2.Unité pharmaco-technique	60
III.2.2.3.Unité microbiologique	63
III.2.3.Préparation des documents	66
III.2.3.1 Les procédures.....	66
III.2.3.2.Les enregistrements techniques	76
III.2.3.3.Le logbook.....	80
IV. Résultats	83
Discussion	131
Conclusion	133
Bibliographie	135

Glossaire

Audit qualité :

Un processus systématique, indépendant et documenté fondé sur des preuves permettant d'évaluer de manière objective la conformité à des critères d'audit qui peuvent être un référentiel normatif des règles de l'entreprise que l'on trouve dans le manuel qualité, un cahier des charges, une réglementation applicable. il existe deux types d'audit ; externe lorsque l'organisme d'évaluation est un organisme externe indépendant du laboratoire et interne lorsque l'évaluation se fait par le personnel interne .

Autoclave :

Appareil utilisé pour la stérilisation du matériel par utilisation de la chaleur et de la vapeur d'eau sous pression.

Essais cliniques :

Toute recherche biomédicale portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité

Étalonnage :

Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un instrument ou un système de mesure (plus particulièrement de pesée), d'enregistrement et de contrôle, ou les valeurs représentées par une mesure matérielle, et les valeurs correspondantes connues d'un étalon de référence. Il convient d'établir des limites d'acceptation des résultats de la mesure.

Exactitude :

L'exactitude correspond au degré de concordance entre la valeur de la méthode obtenue et la valeur de référence ou la valeur considérée comme véritable par convention.

Limite de détection :

La limite de détection d'une méthode d'analyse individuelle correspond à la plus faible quantité de la substance analysée que la méthode permet de détecter, sans nécessairement fournir la valeur exacte.

Limite de dosage :

La limite de dosage d'une méthode d'analyse individuelle correspond à la plus faible quantité de substance analysée que la méthode permet de doser avec un degré acceptable de précision et d'exactitude.

Linéarité :

La linéarité d'une méthode d'analyse est sa capacité de donner des résultats qui sont directement (à l'intérieur de certaines limites) proportionnels à la concentration (quantité) de la substance analysée dans un échantillon.

Lot :

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Normes :

Une norme désigne un ensemble de spécifications décrivant un objet, un être ou une manière d'opérer. Il en résulte un principe servant de règle et de référence technique. Une norme n'est pas obligatoire, son adhésion est un acte volontaire. Certaines sont rendues obligatoires par un texte réglementaire ou décret de loi.

Précision :

La précision d'une méthode correspond au degré d'accord entre les résultats des mesures obtenues par l'analyse individuelle de plusieurs prélèvements d'un même échantillon homogène, prélevés dans des conditions prescrites.

Répétabilité :

La répétabilité est une expression de la précision de l'analyse lorsque celle-ci est reprise dans les mêmes conditions de réalisation, après un court intervalle de temps.

Reproductibilité :

La reproductibilité correspond à la concordance entre laboratoires (travaux de collaboration visant généralement l'uniformisation de la méthodologie).

Robustesse :

La robustesse d'une méthode d'analyse est une mesure de sa capacité à supporter sans conséquence de petites variations apportées délibérément aux paramètres de la méthode; elle donne une idée de la fiabilité de la méthode dans les conditions normales d'utilisation.

Spécificité :

La spécificité est la propriété qui fait qu'une méthode d'analyse rend compte sans ambiguïté de la substance analysée en présence d'autres composantes normalement présentes. Ces dernières peuvent inclure des impuretés, des produits de dégradation, la matrice.

Spécification :

Liste détaillée des normes (critères d'acceptation pour les méthodes prescrites d'analyse) auxquelles la substance ou le produit pharmaceutique doit se conformer pour garantir la qualité souhaitée.

Substance de référence (ou standard) :

Matériau uniforme, authentifié, destiné à être utilisé dans des tests chimiques et physiques spécifiés, au cours desquels ses propriétés sont comparées à celles du produit analysé, et qui possède un degré de pureté suffisant pour l'usage voulu.

Zone d'atmosphère contrôlée :

Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminants.

Liste des abréviations

°C	: Degré Celsius
AFNOR	: Association Française de Normalisation
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BPF	: Bonnes pratiques de fabrication
Cm	: Centimètre
DE	: Décision d'enregistrement
DGAT	: Dénombrement des germes aérobies totaux
dm	: décimètre.
DMLT	: Dénombrement des levures et moisissures totales
G	: gramme
H	: Heure
IR	: Infrarouge
ISO	: Organisation international de normalisation
IUPAC	: Union international de chimie pure et appliquée
LNCPP	: Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques
m³	: Mètre cube
min	: Minute
mL	: Millilitre
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PA	: Principe actif
Pfi	: Point de fusion instantané
PhE	: Pharmacopée européenne
pHs	: pH de la solution de référence
Sec	: seconde
Ti	: Teneur individuel
UFC	: Unité formants colonie
UV	: Ultraviolet

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques à prendre en compte pour les différents types de méthodes analytiques.....	18
Tableau 2: Ecart-type en fonction de la masse des comprimés.....	34
Tableau 3: L'écart-type en fonction de la masse des capsules.....	37
Tableau 4: nombre minimal d'unités à examiner pour les préparations parentérales.....	41
Tableau 5: Interprétation des résultats microbiologiques selon les voies d'administration.....	44
Tableau 6:Principaux locaux du laboratoire de controle qualité du nouveau département de pharmacie Tlemcen.....	51
Tableau 7: Légende du matériel de l'unité physicochimique.....	60
Tableau 8: légende du matériel de l'unité pharmaco-technique.....	63
Tableau 9: Légende du materiel de l'unité microbiologique.....	65
Tableau 10: Autre matériel essentiel et sa répartition dans les unités.....	66

Liste des figures

Figure 1: La roue de Deming.....	9
Figure 2 : Diagramme des 5M.....	10
Figure 3 : Pyramide documentaire.....	20
Figure 4: Séparation proposée des locaux du laboratoire de controle qualité du nouveau departement de pharmacie -Tlemcen	51
Figure 5: Plan du futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département -Tlemcen	52
Figure 6:Plan en 3D proposé du futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie -Tlemcen.....	54
Figure 7:Schéma du principe fonctionnement de l'appareil HPLC.....	55
Figure 8: Chromatographie liquide haute performance (HPLC)	56
Figure 9 : Spectromètre de masse	56
Figure 10: Spectromètre UV / Visible	57
Figure 11 : Schéma représentant l'appareillage et le principe de fonctionnement d'un spectromètre UV/Visible	57
Figure 12 : Schéma d'un test CCM	58
Figure 13 : Réalisation d'une CCM	58
Figure 14 : Polarimètre.....	58
Figure 15 : Schéma du principe de fonctionnement d'un polarimètre.....	59
Figure 16: Schéma de répartition du matériel de l'unité physico-chimique	59
Figure 17 : Dissolutest	60
Figure 18 : Duromètre.....	62
Figure 19: Friabilimètre	62
Figure 20: Schéma de répartition du matériel de l'unité pharmaco-technique.....	63
Figure 21 : Rampe de filtration.....	63
Figure 22: Schéma de répartition du matériel de l'unité microbiologique	65
Figure 23: Entête de la procédure	67
Figure 25:Tableau de l'historique de la procédure	68
Figure 26:Tableau des lecteurs / praticiens	68
Figure 27: Procédure de gestion des documents qualité	70
Figure 28: Procédure d'échantillonnage	71
Figure 29: Procédure de stockage des produits chimiques.....	72
Figure 30: Procédure d'étiquetage des réactifs	73
Figure 31: Procédure de sécurité au laboratoire	74
Figure 32: Entête de la procédure de nettoyage.....	75
Figure 33: Procédure de nettoyage	75
Figure 34: Entête des formulaires techniques.....	76
Figure 35: Tableau de la signature de la demande d'analyse.....	76
Figure 36: Formulaire de la demande d'analyse	77
Figure 37: Formulaire de fiche d'analyse	79
Figure 38: Formulaire du certificat d'analyse	80
Figure 39: Entête des pages du logbook.....	81
Figure 40:Modèle de logbook proposé	81

Introduction

Le médicament est un produit de consommation particulière vue que son administration est liée à la santé humaine et animale ; pour cette raison les autorités compétentes de tous les pays prêtent une grande attention à la qualité de ces produits pour assurer la sécurité des patients.

La qualité des médicaments fait l'objet de nombreux contrôles physicochimiques, pharmaco-techniques, microbiologiques et toxicologiques qui s'effectuent au sein du laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique.

Le laboratoire de contrôle qualité joue un rôle crucial dans la chaîne de fabrication des médicaments et ses activités sont soumises à des réglementations strictes ; il ne peut fournir des résultats considérés fiables sans être validé par l'autorité compétente du pays représentée par le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) en Algérie.

Après une étude des différentes normes internationales à savoir les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL), les bonnes pratiques de fabrication (BPF), la pharmacopée, la norme ISO 17025... On proposera une organisation structurale du futur laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique du nouveau département de pharmacie et une installation du matériel.

De plus on va préparer des documents à savoir :

Des procédures :

- ✓ Gestion des documents qualité
- ✓ Echantillonnage
- ✓ Stockage des produits chimiques
- ✓ Etiquetage des réactifs
- ✓ Sécurité au laboratoire
- ✓ Le nettoyage

Des enregistrements techniques :

- ✓ La demande d'analyse
- ✓ La fiche d'analyse
- ✓ Le certificat d'analyse

Enfin on proposera un modèle de logbook pour les appareils.

Partie Théorique

Chapitre I :

*Assurance qualité et aspect organisationnel
d'un laboratoire de contrôle qualité validé pour la sous-traitance*

I.1.Généralité

Le médicament est un produit de consommation administré à l'homme ou l'animal comme moyen de rétablissement d'un état de santé affecté, cependant il ne reste pas anodin et présente toujours des effets indésirables et des risques que le seul moyen de les minimiser est d'assurer que les médicaments sont fabriqués et contrôlés conformément aux référentiels⁽¹⁾.

Le médicament se définit officiellement comme étant « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques»⁽²⁾.

I.1.1. Composition d'un médicament

Le médicament est constitué de:

- Un ou plusieurs principes actifs qui lui confèrent son activité thérapeutique, et exercent une action pharmacologique.
- Des excipients qui n'ont pas d'activité thérapeutique eux-mêmes ; mais qui aident le principe actif à exercer son effet en lui servant de vecteur ou en augmentant sa solubilité, stabilité... et facilitent la fabrication du médicament⁽³⁾.
- Le conditionnement ou emballage d'un médicament qui se compose de différents éléments et qui assure la protection et la conservation de médicament jusqu'au moment de l'utilisation, facilite son emploi et évite la confusion entre différents médicaments⁽³⁾.

I.1.2. La vie d'un médicament

La vie d'un médicament est composée de deux temps ; la conception et la fabrication.

I.1.2.1.Conception

Son but est la formulation d'un nouveau médicament et la réalisation d'un lot rigoureusement défini, qu'on appelle lot prototype et dont les unités sont soumises à divers essais cliniques.

Dans l'industrie pharmaceutique, les travaux de formulation sont effectués dans les services de recherche et de développement galéniques en étroite relation avec les laboratoires de contrôle⁽³⁾.

I.1.2.2. Fabrication

Après les différents essais cliniques une demande de mise sur le marché (AMM) est adressée à l'autorité sanitaire compétente dans le pays ; L'AMM constitue un document juridique délivré à un fabricant pour une durée de cinq ans après évaluation de la qualité, sécurité et efficacité du nouveau médicament.

En Algérie la mise sur le marché d'un médicament est conditionnée par une décision d'enregistrement (DE) dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174, 175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé ⁽⁴⁾.

Après l'obtention de la DE ; le fabricant peut lancer la fabrication industrielle ; qui consiste en la production à l'échelle industrielle des médicaments conforme à la qualité du lot prototype en appliquant les bonnes pratiques de fabrication ; qui s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité ⁽⁵⁾.

I.2. Contrôle qualité

Le contrôle qualité est une obligation juridique imposée à tout fabricant de médicament. Il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Les spécifications figurent dans le dossier d'AMM ou la pharmacopée ⁽³⁾.

Selon les BPF : « Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement » ⁽⁵⁾

L'OMS le définit comme étant « Toutes les mesures prises, à savoir l'établissement des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les

produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques ⁽⁶⁾.

I.3.Laboratoire de contrôle qualité et référentiels réglementaires

L'importance du laboratoire de contrôle qualité des produits pharmaceutiques découle de l'importance de la qualité de ces produits dans le secteur de la santé ; selon Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A.) : « la qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité du produit » ⁽⁷⁾.

Ainsi un médicament est de qualité, s'il est fabriqué dans des bonnes conditions, et conformément aux spécifications établies dans le dossier d'AMM.

L'outil d'évaluation de la qualité des produits pharmaceutique est le laboratoire de contrôle.

Un laboratoire de contrôle qualité joue deux rôles ; un rôle technique (les différents tests qui permettent de se prononcer sur la qualité du produit) et un rôle réglementaire parce que tout d'abord son existence est une obligation pour chaque fabricant selon les BPF et aussi parce que ses activités sont régies par des référentiels réglementaires.

Ces principaux référentiels sont : les bonnes pratiques de fabrication, les pharmacopées (Européenne, Américaine et japonaise) et les bonnes pratiques de laboratoire.

I.3.1. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché».

L'objectif primaire des BPF est la parfaite maîtrise de la fabrication des médicaments.

Elles sont destinées à servir de références lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors d'inspection des fabricants de médicaments. Elles précisent un ensemble de recommandations pour éviter tout oubli, et toute contamination ⁽⁷⁾.

Les BPF exigent que :

« Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous

l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriées et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité» ⁽⁵⁾.

I.3.2. Les Pharmacopées

Des référentiels réglementaires essentiels dans l'évaluation des données relatives à la qualité des médicaments ; elles définissent les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies ⁽⁸⁾.

I.3.3 Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

« Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées » ⁽⁹⁾.

I.4. Assurance qualité

Avant de parler de l'assurance qualité comme un engagement de laboratoire envers ses clients, il faut d'abord se pencher sur la notion de qualité pour comprendre l'importance d'une telle démarche:

La qualité se définit selon la norme AFNOR 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.»

Selon la norme ISO 9000 2005 elle est définie comme « aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences » ⁽¹⁰⁾.

Une définition plus simple est « la qualité d'un produit ou d'un service est son aptitude à satisfaire les besoins du client » ⁽¹¹⁾.

Telle qu'elles sont les définitions ; un produit ou un service est de «qualité» si le client est satisfait après son utilisation ; puisqu'il répond à ses besoins.

Dans un laboratoire de contrôle ; la qualité des mesures dépend de degré de confiance qu'on peut attribuer aux résultats. Tandis qu'assurer la fiabilité des résultats et cette confiance dans le temps est ce qu'on appelle assurance qualité.

La norme ISO 9000 (2005) définit l'assurance qualité comme « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites ».

Donc en résumé : pour un client l'assurance qualité est la confiance placer dans le laboratoire, alors que la qualité c'est la satisfaction par un produit ou un service.

Une assurance qualité appropriée peut permettre à un laboratoire de montrer qu'il dispose des équipements et du matériel adéquats lui permettant d'effectuer des analyses et que le travail est réalisé en toute maîtrise par du personnel compétent conformément à une méthode documentée et validée. Dans le but d'atteindre le plus haut niveau d'exactitude et de fiabilité, il est essentiel d'exécuter tous les processus et les procédures au laboratoire de la meilleure façon possible. Pour atteindre cet objectif ; les laboratoires de contrôle qualité doivent fonctionner conformément aux principes des bonnes pratiques de laboratoire , la norme ISO 9001 ou la norme ISO17025.

La mise en place de l'assurance qualité est basée sur des pratiques qui consistent à :

Écrire ce qu'on doit faire : Formaliser et écrire les procédures de travail

Faire ce qu'on a écrit : Dérouler l'action conformément aux procédures

Vérifier qu'on a fait ce qui a été écrit : Démontrer que l'action s'est déroulée comme prévu (audit)

Conserver des traces écrites de ce qui a été fait : documents qui décrivent les méthodes de travail ⁽¹²⁾.

I.4.1. Amélioration continue

Tout système qualité doit être mis à jour et amélioré ; afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins en qualité du client. La roue de Deming ou le cycle PDCA présenté dans la figure est l'un des outils permettant cette amélioration :

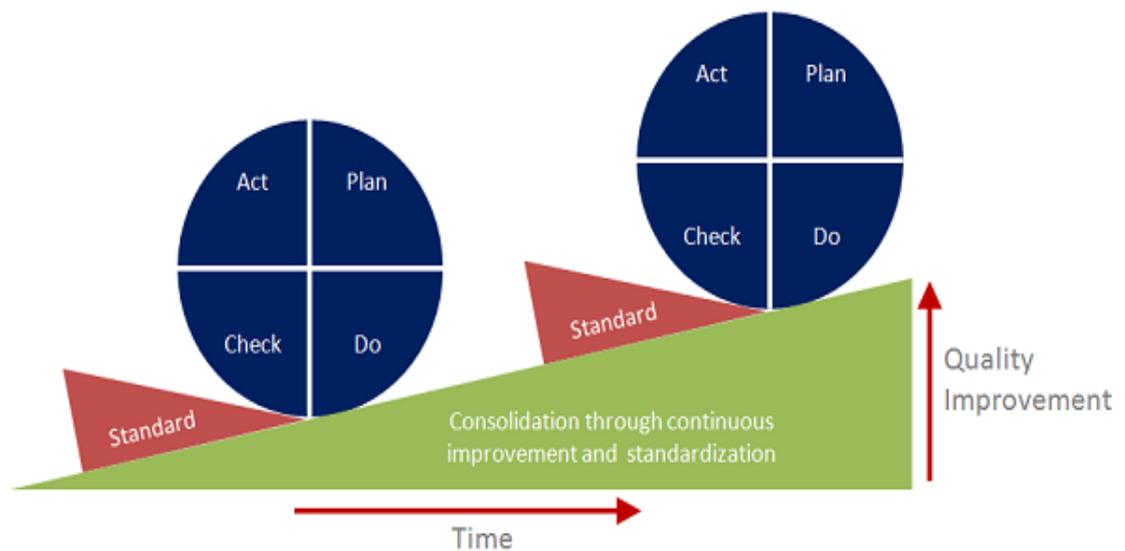


Figure 1: La roue de Deming

Le cycle PDCA ⁽¹¹⁾:

C'est une méthode séquentielle d'amélioration, elle comprend 4 étapes :

Plan : planifier la réalisation d'une expérience ou un essai comparatif et les résultats attendus, constitue l'étape la plus importante ; elle consiste à planifier la réalisation d'un changement en identifiant le problème, les causes et les solutions.

Do : réaliser ce qui été planifié (l'essai comparatif, expérience) toute en respectant le plan.

Check : étudier les résultats est ce qu'elles sont satisfaisantes ou non et pourquoi ?

Act : agir et prendre des mesures correctives si besoin on se trouve alors devant trois situations :

- ✓ On adopte le changement ; on met à jour nos standards...
- ✓ On abandonne l'étude et on continue comme avant,
- ✓ On recommence le cycle, en modifiant certaines conditions.

I.4.2. Maîtrise de la qualité

Pour la création et l'entretien d'un laboratoire de contrôle qualité qui inspire confiance aux clients, il faut maîtriser toutes sortes de facteurs qui peuvent affecter la qualité des services ; pour cela il y a les 5M définis par *Ishikawa* et qui sont les paramètres qui

influencent toute activité du laboratoire ou d'une entreprise. En général les 5 questions à se poser sont les suivantes :

- Le personnel est-il compétent, qualifié?
- Les matériaux sont-ils qualifiés, entretenus?
- Les Méthodes de travail sont-elles documentées, validées?
- Les locaux sont ils adaptés ?
- Les Matières premières sont-elles satisfaisantes?

Si toutes les actions sont mises en œuvre pour maîtriser ces paramètres et que ses actions sont efficaces le produit /service sera conforme aux spécifications et/ou attentes des clients. Ainsi on peut arriver à l'objectif principal de l'assurance qualité qui est de prévenir les erreurs plutôt que les constater a posteriori. On représente ces paramètres à l'aide du diagramme des 5M (diagramme d'*Ishikawa*) qui prend la forme d'un diagramme cause /effet, dit aussi diagramme en arête de poisson ⁽¹¹⁾:

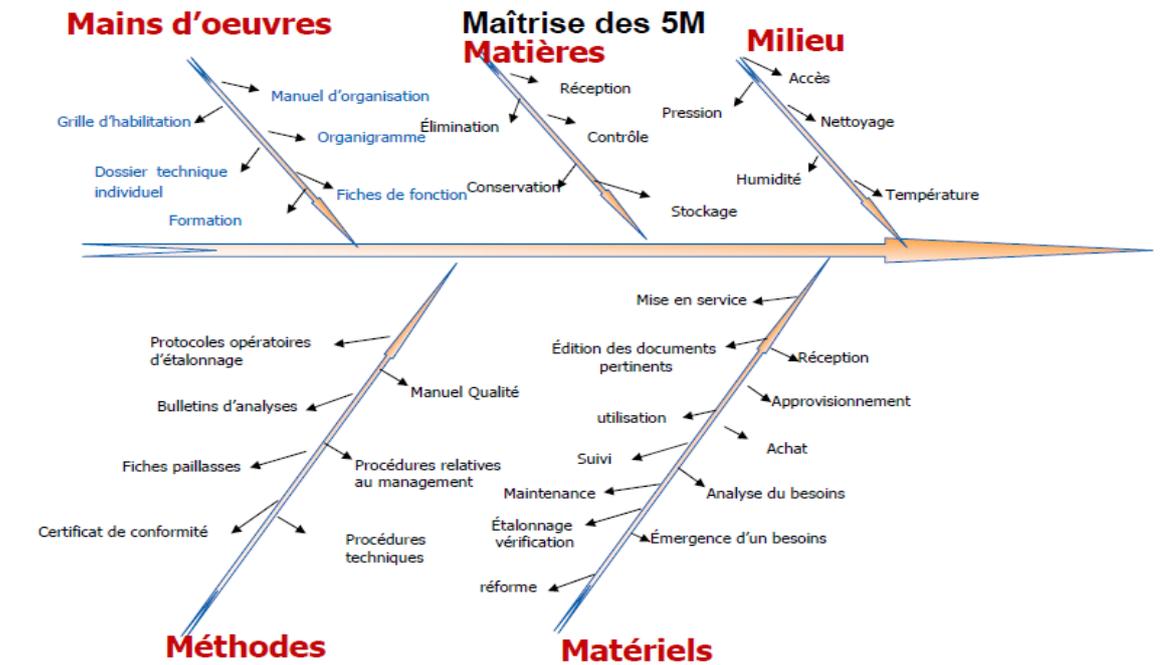


Figure 2 : Diagramme des 5M

I.4.2.1. Milieu (Locaux) :

Un laboratoire de contrôle qualité doit être conçu pour convenir au mieux aux activités effectuées, et pour cela il doit être composé de plusieurs unités spécialisées, séparées et agencées selon un ordre logique.

Les unités devront avoir suffisamment d'espace, ce qui permet non seulement d'avoir les instruments et les équipements nécessaires pour la bonne réalisation des analyses, mais aussi un nettoyage efficace et convenable ⁽¹³⁾.

I.4.2.1.1. Conditions ambiantes

Les conditions ambiantes (éclairage, sources d'énergie, température, humidité, évacuation d'eau résiduaire et pression) devront être convenables dans toutes les salles de laboratoire et adapter en fonction des activités à effectuer, le laboratoire doit assurer le contrôle de ces conditions à ce que celles-ci ne nuisent pas à la qualité des analyses et la fiabilité des résultats ⁽⁵⁾.

I.4.2.1.2. Stockage

Les installations de stockage doivent être séparées des autres installations de taille suffisante et bien organisées pour le stockage et la conservation dans des conditions appropriées des échantillons, réactifs et équipements ; de manière à garantir leur intégrité et éviter toute contamination.

Elles doivent avoir un matériel suffisant pour la bonne répartition du stock (bouteilles, flacons, spatules, entonnoirs propres et des étiquettes).

Le laboratoire doit désigner un responsable du lieu de stockage qui s'occupe de la surveillance et qui note dans un registre l'état du stock (les entrées /sorties) et les dates de péremption des produits.

I.4.2.1.3. Archivage

Il faut prévoir des installations d'archivage dont la conception et les conditions sont appropriées pour la conservation de l'ensemble des documents et protection de leurs contenus de toute détérioration, l'accès aux archives doit être interdit sauf au personnel désigné.

I.4.2.1.4.Repos

Les salles de repos et collation doivent être séparées des zones de travail, les vestiaires et les toilettes doivent être accessibles, convenablement entretenus et d'une capacité suffisante pour le nombre d'utilisateurs.

I.4.2.1.5.Sécurité

Assurer la sécurité dans le laboratoire se fait en sensibilisant chaque membre du personnel aux risques qu'elle peut comporter la manipulation ou l'élimination des produits toxiques et à l'importance de la manipulation en respectant des instructions de sécurité ; les instructions de sécurité doivent être communiquées à titre d'exemple par des affiches et des vidéos au cours des séances de formation où sont expliquées les règles générales de sécurité comme :

- ✓ L'importance de ne jamais travailler seul.
- ✓ Les précautions à prendre lorsque le travail implique des réactions violentes ; ou lors d'un versement accidentel.
- ✓ Il faut s'assurer de l'installation des douches de sécurité et la fourniture du matériel de premier secours, de lutte contre l'incendie et en assurer la formation du personnel à son utilisation, assurer l'existence des conteneurs, collecteurs, les vêtements de sécurité (blouses, gants et lunettes pour la protection oculaire).
- ✓ L'étiquetage des récipients contenant des produits chimiques et les fiches de sécurité comprenant des mises en garde bien visibles sont indispensables dans le laboratoire et doivent être à portée de vue de chaque membre de personnel.

I.4.2.1.6. Les services d'un laboratoire de contrôle qualité ⁽¹⁴⁾:

Pour pouvoir exécuter ses activités de contrôle qualité des médicaments de façon à satisfaire aux exigences des BPL, et aux autorités réglementaires, le laboratoire doit avoir les unités suivantes :

- **Unité de physico – chimie :**

Dans cette unité s'effectue le contrôle de la matière première et des produits finis (caractères organoleptiques, identification et dosage, recherche et dosage des impuretés et substances apparentées).

Ce service doit occuper un espace suffisamment large ce qui permet la réalisation de ces tests sans gêne.

- **Unité pharmaco-technique :**

Dans cette unité s'effectue les tests pharmaco-techniques à savoir le test de friabilité, de dureté, de dissolution.

- **Unité de microbiologie :**

Dans cette unité s'effectue l'évaluation de la qualité des médicaments sur le plan microbiologique ; à savoir l'essai de stérilité et l'essai de propreté. Ce service doit être isolé des autres, d'espace un peu large, contenant un système de traitement d'air et une hotte à flux laminaire.

- **Unité de pharmaco – toxicologie :**

Dans cette unité s'effectue les tests de toxicité anormale, tolérance locale (oculaire, cutanée) et les essais des pyrogènes (test au LAL).

- **Le service de l'assurance qualité :**

Qui doit être indépendant des autres services, s'occupe du système qualité dans le laboratoire.

I.4.2.2. Main-d'œuvre (Personnel)

Le personnel est un élément essentiel de maîtrise de la qualité. La réussite de tout système d'assurance qualité repose sur la disponibilité d'un personnel compétent, qualifié et en nombre suffisant.

Le laboratoire doit réaliser un organigramme qui fixe les positions du personnel, décrit les relations fonctionnelles et définit la répartition de responsabilité. Les tâches détaillées de chaque membre du personnel devront être précisées dans une fiche de fonction ou fiche de poste ce qui va permettre d'exécuter le travail même en absence de la personne affectée dans le poste (en cas de maladie par exemple) à condition que l'exécuteur soit correctement formé compétent et /ou correctement supervisé (en cas de stagiaires).

I.4.2.2.1. Formation du personnel

La direction de laboratoire doit assurer la formation initiale et continue, théorique et pratique appropriée à chaque poste, en plus de la formation sur les principes de l'assurance qualité des BPL et BPF.

La direction doit aussi disposer d'une politique et de procédures pour identifier les besoins en formation. Le programme de formation doit correspondre aux tâches actuelles et aux tâches futures prévisibles du laboratoire. L'efficacité des actions de formation mises en œuvre doit être évaluée périodiquement, et gardée dans un dossier de formation pour chaque membre du personnel qui sert de preuve de la formation correcte et les compétences du personnel ⁽¹⁵⁾.

I.4.2.2.2. Motivation du personnel

La motivation du personnel joue un rôle très important dans la maîtrise de la qualité parce que la nature humaine fait qu'un individu ne fait bien et n'investit tous ses efforts que lorsqu'il est motivé ; pour garder la motivation on peut appliquer certaines règles dans le laboratoire comme par exemple :

- ✓ Impliquer le personnel dans la vie et les résultats de laboratoire.
- ✓ Assurer la communication ascendante et descendante ce qui va permettre d'avoir une traçabilité.
- ✓ Sensibiliser le personnel à l'importance de ces activités,
- ✓ Faire en sorte que les travaux qui impliquent des gestes répétés indéfiniment soient faits par des machines ou que la durée qu'occupe chaque employé dans ces postes soit réduite (changement chaque mois ou deux mois par exemple) ⁽³⁾.

I.4.2.2.3. Hygiène du personnel

La direction du laboratoire doit programmer des séances de formation consacrées à l'hygiène du personnel où les règles d'hygiène seront discutées de façon approfondie, et les précautions de manipulation devront être précisées comme par exemple : portez toujours des gants jetables, ne jamais manipuler une pipette à la bouche, évitez toute contamination ; afin d'éviter le risque pour personnel et pour la fiabilité des résultats. Les membres du personnel doivent subir une visite médicale lors de l'embauche et d'autres visites devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.

Manger, boire, fumer, garder la nourriture, tabac ou des médicaments personnels sont considérés comme des pratiques non hygiéniques dans les unités de contrôle et sont interdits ⁽¹⁶⁾.

I.4.2.3. Matériel

Les équipements qualifiés sont un élément essentiel de la qualité des résultats des mesures effectuées par le laboratoire.

La qualification du matériel est une exigence réglementaire qui a pour objectif de vérifier et de garantir la fiabilité des équipements et prévoir leurs maintenances et entretiens.

I.4.2.3.1. Qualification

- **Définition**

Action prouvant et documentant que tout matériel analytique répond aux spécifications requises et fonctionne correctement pour l'usage voulu ⁽⁵⁾.

- **Étapes de qualification**

Il existe quatre étapes de qualification pour un équipement qui couvre sa vie entière.

- **La qualification de conception**

Ensembles documentés des activités qui prouvent que l'instrument a des critères de performance correspondant aux besoins techniques précisés dans le cahier de charge.

C'est une responsabilité partagée entre le fournisseur qui doit concevoir, fabriquer le matériel et élaborer les spécifications et l'utilisateur qui doit préciser l'utilisation et le lieu prévu pour l'instrument, bien choisir le fournisseur et remplir le cahier de charge.

- **La qualification d'installation**

Ensemble documenté des activités qui prouvent que le matériel est construit et installé conformément aux spécifications préétablies dans un milieu adéquat et des conditions environnementales contrôlées.

- **La qualification opérationnelle**

Ensembles documentés des activités qui démontrent que l'instrument fonctionne selon ses spécifications dans l'environnement sélectionné, elle consiste à tester à vide les performances de l'équipement.

La qualification opérationnelle d'une balance se fait par la pesée d'au moins trois poids différents certifiés ; si les résultats ne sont pas conformes aux normes il faut une calibration à l'aide de poids de valeur connue.

- **La qualification de performance**

Ensembles documentés des vérifications qui démontrent que l'équipement peut fonctionner dans des conditions réelles d'analyse d'une façon efficace et reproductible, elle consiste à tester l'instrument en utilisant des échantillons de références.

I.4.2.3.2. Nettoyage et entretien

Le matériel tel qu'il est conçu doit être facilement nettoyé pour éviter les contaminations et les erreurs des mesures.

Le nettoyage doit se faire par un matériel et des produits bien choisis et utilisés selon des procédures de nettoyage validées ⁽¹⁷⁾.

L'étalonnage et le contrôle des équipements doivent se faire régulièrement selon des procédures écrites et les enregistrements doivent être bien conservés.

Le statut d'étalonnage des équipements doit être connu et le matériel qui nécessite une calibration doit être clairement étiqueté.

Les instructions d'entretien (élaborées par le fournisseur) doivent être à jour et disponibles pour le personnels appropriés, afin d'éviter que l'entretien présente un risque pour le matériel ⁽¹⁰⁾.

I.4.2.3.3. Documentation

Les équipements doivent être accompagnés d'un *logbook* dans le laboratoire où les résultats, les dates, les noms et les signatures des exécutants des opérations majeures (qualification, entretien, étalonnage) sont enregistrées.

Il convient d'ajouter un registre pour enregistrer les dates des analyses effectuées, leurs résultats, le nom et la signature de l'opérateur.

I.4.2.4. Méthode

I.4.2.4.1. Définition

Une méthode d'analyse est la manière dont une analyse est réalisée, elle décrit en détail chaque étape nécessaire pour effectuer une opération ⁽¹⁸⁾.

Le laboratoire doit appliquer des méthodes appropriées pour toutes ses activités, de préférence des méthodes publiées comme normes internationales, ou nationales, par exemple les méthodes figurants dans les monographies de la pharmacopée et les méthodes

de contrôle qualité élaborées lors de la mise au point du produit et qui sont spécifiées dans le dossier d'AMM ⁽⁵⁾.

I.4.2.4.2. Validation

- **Définition**

Chaque méthode d'analyse possède un certain nombre de critères qui qualifient ses performances.

La vérification qu'une méthode telle qu'elle est décrite, donne les résultats attendus est communément nommée « validation ».

Selon la norme NF EN ISO / CEI 17025 « La validation est la confirmation par examen et l'apport de preuves objectives du fait que les exigences particulières en vue d'une utilisation prévue déterminée sont remplies. » ⁽¹⁰⁾.

Elle constitue une reconnaissance de l'aptitude d'une méthode à satisfaire à l'usage attendu en routine ⁽¹⁹⁾.

La validation inclut ; la spécification des exigences du client ; définir ses attentes explicites et implicites et l'expression de ses besoins au moyen d'un cahier de charge de la méthode, la détermination des caractéristiques des méthodes, une vérification que les exigences peuvent être remplies en utilisant la méthode (validation), ainsi qu'une déclaration relative à la validité.

Il faut préciser qu'une modification majeure de la méthode analytique, de la composition du produit testé ou de la synthèse du PA nécessite la revalidation de la méthode analytique ⁽⁵⁾.

- **Caractéristiques des méthodes analytiques**

Les caractéristiques importantes des performances comprennent :

L'exactitude, la robustesse, la précision, la répétabilité, la reproductibilité, la linéarité, la sélectivité, la sensibilité, la limite de détection et la limite de dosage.

- **Classes des méthodes utilisées pour examiner les produits pharmaceutiques ⁽¹³⁾ :**

Les méthodes utilisées pour contrôler les produits pharmaceutiques sont classées en quatre catégories:

Classe A: Épreuves destinées à établir l'identité des substances pharmaceutiques en vrac ou d'un constituant d'un produit fini.

Classe B: Méthodes destinées à détecter et à doser des impuretés dans une substance en vrac ou dans une préparation terminée.

Classe C: Méthodes utilisées pour doser la concentration d'une substance en vrac ou d'un des principaux constituants d'un produit fini.

Classe D: Méthodes utilisées pour déterminer les caractéristiques des préparations pharmaceutiques terminées, par exemple le profil de dissolution ou l'uniformité de la teneur en principe actif.

Tableau 1 : Caractéristiques à prendre en compte pour les différents types de méthodes analytiques.

Classes	Classe A	Classe B		Classe C	Classe D
		Méthodes quantitatives	Méthodes qualitatives		
Exactitude		X		X	X
Précision		X		X	X
Robustesse	X	X	X	X	X
Linéarité et domaine d'utilisation		X		X	X
Sélectivité	X	X	X	X	X
Limite de détection	X				
Limite de dosage		X			

I.5.Documentation

I.5.1. Système documentaire et gestion documentaire

Une documentation rigoureusement gérée constitue un élément essentiel de tout système d'assurance qualité (écrire ce que l'on doit faire, faire ce que l'on a écrit, vérifier et garder des traces de ce que l'on a fait) et est primordiale pour assurer la conformité des activités de laboratoire aux exigences des BPL. La documentation peut exister sous une forme écrite ou informatisée ⁽³⁾.

Pour qu'un document soit efficace et utile son contenu doit être clair et précis, sa forme lisible et simple et le support physique doit être de bonne qualité, maintenable et accessible.

La circulation des documents à l'intérieur de laboratoire et dans les échanges avec l'extérieur est ce qui permet de véhiculer l'information nécessaire à l'accomplissement des différentes activités.

Développer cette circulation et gérer le cycle de vie des documents et des informations qu'ils contiennent dès la détection d'un besoin en document; la rédaction, vérification, approbation, diffusion, utilisation, revue, modification jusqu'à l'archivage et puis leur destruction ⁽²⁰⁾.

L'optimisation de leurs consultations, et leur utilisation par le personnel nécessite une gestion documentaire, c'est-à-dire définir documenter et mettre à jour des procédures de maîtrise de tout document et information qui constitue une documentation de qualité ⁽²¹⁾.

I.5.2 Documents nécessaires dans le laboratoire de contrôle qualité

Trois types de document constituent le système documentaire d'un laboratoire; les documents externes (les normes, référentiels, circulaires et décrets), les documents internes (manuel qualité, processus, procédures, modes opératoires, enregistrement) et les documents techniques.

I.5.2.1.Documents externes

Référentiels normatifs et réglementaires.

I.5.2.2.Documents techniques

Fiches techniques, catalogue des fabricants, fiches des produits.

I.5.2.3. Documents internes

En ce qui concerne les documents internes, il existe une hiérarchie qui peut être représentée par une pyramide qui montre la relation entre différents documents de la façon suivante :

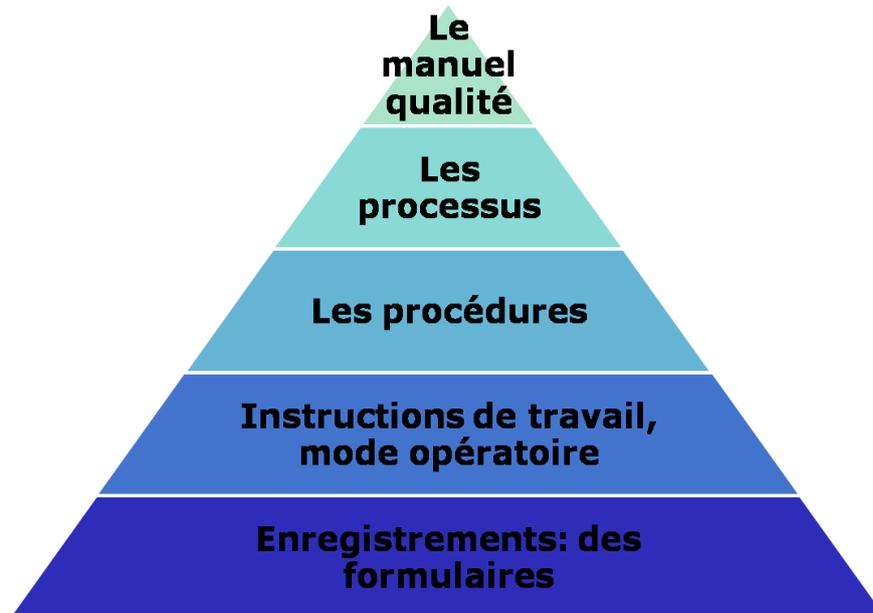


Figure 3 : Pyramide documentaire

Les premières sont destinées à faire passer les informations du haut de la hiérarchie vers les opérateurs, tandis que les seconds vont les faire remonter de la base vers la direction pour lui fournir des éléments de décision.

I.5.2.3.1. Le manuel qualité

Document décrivant le laboratoire, son niveau de qualité et soulignant les actions mises en œuvre pour l'améliorer.

Les normes ISO donnent la définition suivante : « Document énonçant la politique qualité et décrivant le système qualité d'un organisme ».

I.5.2.3.2. Les processus

« Ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforment des éléments d'entrée en éléments de sortie » ISO 9000.

I.5.2.3.3. Les procédures

Document organisationnel qui décrit les étapes à entreprendre pour réaliser une tâche. Une procédure s'appuie sur des documents de références et décrivent les responsabilités de chacun.

Selon la norme ISO 8402, c'est une « Manière spécifiée d'effectuer une activité ou un processus ».

I.5.2.3.4. Modes opératoires

Documents opérationnels qui décrivent comment réalise-t-on une tâche et avec quoi ? Les modes opératoires complètent les procédures en détaillant la façon d'effectuer une tâche décrite dans une procédure.

I.5.2.3.5. Les formulaires / enregistrements

Des traces ; la preuve que l'action a été réalisée.

Ce sont des documents qui démontrent l'application des dispositions prévues, le respect des exigences normatives; et le respect des procédures et modes opératoires. Ils assurent la traçabilité de tout le système.

Il existe deux types d'enregistrements : des enregistrements techniques, et des enregistrements qualité.

- ✓ Les enregistrements techniques : ce sont les demandes d'analyse, les rapports d'analyse, les certificats d'analyse et les fiches d'analyse.
- ✓ Les enregistrements qualité : ce sont les rapports d'audits, les comptes rendus des résultats d'étalonnage, de qualification, les comptes rendus des réunions et les dossiers du personnel.

I.6. Certification

La certification est une reconnaissance formelle qu'un service ou un produit est de qualité, elle constitue un atout qui renforce la crédibilité et assure les clients.

I.6.1. Définition

Assurance écrite (sous la forme d'un certificat) donnée par une tierce partie qu'un produit, service ou système est conforme à des exigences spécifiques ⁽²²⁾.

Dans le cadre d'une certification c'est la norme ISO 9001 qui est la plus évoquée.

I.6.2. La norme ISO 9001

C'est la norme des systèmes de management qualité, elle donne des orientations pour le pilotage et l'organisation dans un organisme.

Elle vise à améliorer la qualité des produits et services pour avoir une assurance qualité.

La norme ne contient pas des exigences techniques, elle oriente sur le "quoi faire" pour avoir une assurance qualité mais elle ne contient pas les détails sur les pratiques pour y est arrivé.

I.7. Accréditation

I.7.1. Définition

Procédure selon laquelle un organisme qui fait autorité délivre une reconnaissance formelle stipulant qu'un organisme ou qu'une personne est compétente pour effectuer des tâches spécifiques ⁽¹⁵⁾.

La norme ISO élaborée pour une accréditation est la norme ISO 17025.

I.7.2. La norme ISO 17025

Cette norme établie des exigences techniques non traitées par la norme ISO 9001 pour les laboratoires effectuant des essais et/ou étalonnages. En plus des exigences techniques la norme ISO 17025 couvre les exigences relatives au management qualité et de ce fait être accrédité selon cette norme vaut un système qualité conforme à la norme ISO 9001.

À coté de ces deux normes qui formalisent les principes de l'assurance qualité il ya aussi les principes des bonnes pratiques de laboratoire définis précédemment (BPL) qui portent sur les conditions des études et l'aspect organisationnel des laboratoires de contrôle qualité.

Le contrôle de l'application de ces normes par le laboratoire de contrôle qualité des produits pharmaceutiques relève de l'activité des autorités sanitaires compétentes du pays ; en Algérie il relève de l'activité de LNCPP (laboratoire national de contrôle des produit pharmaceutiques) et il en résulte la validation du laboratoire.

Si le laboratoire de contrôle qualité est validé par le LNCPP et il a l'autorisation d'exercer, il peut effectuer des sous-traitances.

I.8.Sous-traitance

La sous-traitance du contrôle qualité est une externalisation de cette activité par le fabricant vers un sous-traitant. Cette externalisation doit faire l'objet d'un contrat de sous-traitance.

I.8.1. Le sous-traité

Un fabricant peut ne pas effectuer le contrôle qualité de ces produits dans son site de fabrication pour des raisons qui peuvent être liées aux locaux, aux équipements pour contrôles inadaptés, déficit en personnel compétent ou une expérience insuffisante, etc.

Parmi ses obligations décrites par les BPF :

« Le donneur d'ordre doit procurer au sous-traitant toutes les informations nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat et cela en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et avec toutes autres exigences légales. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes liés à la fabrication du

produit ou au travail demandé, problèmes qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, son matériel, son personnel ou d'autres produits ou articles ».

I.8.2. Le sous-traitant

Le laboratoire de contrôle qualité qui procède à une sous-traitance doit avoir une certification qui est la preuve formelle de son système qualité efficace, de sa compétence, de son personnel qualifié, locaux et équipements adéquats.

I.8.3. L'accord de confidentialité

Qui doit être signé avant le contrat de sous-traitance, pour la protection des informations considérées confidentielles pour chaque partie (documents, procédés, formule ...) ⁽²³⁾.

I.8.4.Le contrat

Le contrat a pour but la détermination des conditions dans lesquelles un fabricant va confier le contrôle qualité de ses produits à un laboratoire de contrôle qualité sous-traitant. Il doit être élaboré par des personnes compétentes qui ont des connaissances approfondies en contrôle qualité et en accord avec le dossier d'AMM.

Il précise :

- Les obligations et les responsabilités juridiques de chaque partie.
- Les tâches spécifiques du sous-traitant.
- Si le sous-traitant doit prélever les échantillons dans les locaux du sous-traité.
- Le laboratoire de contrôle sous-traitant doit être soumis aux inspections des autorités compétentes du pays.

Le contrat doit prévoir une disposition autorisant le donneur d'ordre à visiter les locaux du sous-traitant ⁽¹⁷⁾.

Chapitre II :

Contrôle qualité et Echantillonnage

II.1. Le contrôle qualité des différentes formes pharmaceutiques ⁽²⁴⁾ :

II.1.1. Unité physicochimique

II.1.1.1. Matières premières (principe actif)

II.1.1.1.1. Caractère organoleptique :

Détermination des différents caractères de principe actif, à savoir :

II.1.1.1.1.1. Aspect

Couleur, saveur, odeur et solubilité.

II.1.1.1.1.2. Solubilité

- *Matériel* : tubes à essai, réactifs.
- *Méthode* : on dissout une quantité (mg) de principe actif (diffère d'un PA à un autre : selon la pharmacopée européenne) dans un tube à essai contenant un milieu spécial pour chacun. Un simple examen visuel permet la détermination de la solubilité de PA en se basant sur la turbidité du milieu.

II.1.1.1.2. Identification et dosage

II.1.1.1.2.1. Pouvoir rotatoire spécifique

Selon la pharmacopée, il est exprimé en valeur sans unité, l'unité effective est $[(^{\circ}).\text{mL}.\text{dm}^{-1}.\text{g}^{-1}]$.

- ✓ Le pouvoir rotatoire est la propriété que présentent les substances chirales, de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée.
- ✓ Le pouvoir rotatoire spécifique : est la rotation en radian (rad) (l'angle de rotation α exprimé en degrés $^{\circ}$), mesurée à la température t (20°C) et à la longueur d'onde λ (**la raie D de sodium ; $\lambda=589.3$ nm**), donnée par une couche de 1m d'épaisseur d'un liquide ou d'une solution contenant la substance optiquement active à raison de 1 Kg/m^3 de solution ; (on utilise généralement une épaisseur de couche de 1dm et à une concentration en substance de 1g/ml).

Appareillage

L'appareil utilisé pour ce test est un **Polarimètre**.

II.1.1.1.2.2. Point de fusion

Plusieurs méthodes sont décrites dans la pharmacopée, le choix s'effectue selon la monographie :

✓ Méthode au tube capillaire : le point de fusion par cette méthode correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de la substance introduite dans la colonne compacte passe à l'état liquide. **L'appareillage** est constitué par :

- Un vase en verre approprié renfermant le liquide du bain (eau, paraffine liquide ou huile de silicone) et un dispositif de chauffage.
- Un dispositif d'agitation mécanique convenable assurant une uniformité de la température du bain.

✓ Méthode au tube capillaire ouvert:

Plusieurs tubes capillaires (en verre, ouverts) sont utilisés. La substance préalablement traitée est introduite en quantité suffisante pour former une colonne de 10 mm de hauteur. Chaque tube est fixé à un thermomètre gradué en 0.5°C, puis introduit dans un vase large rempli d'eau. On élève progressivement la température de l'eau à raison de 1°C/min.

La température à laquelle la substance commence à s'élever dans le tube capillaire est considérée comme **le point de fusion de la substance**.

Le résultat est la moyenne de plusieurs lectures sur les différents tubes.

✓ Méthode de la fusion instantanée :

Le point de fusion instantanée est donné par l'expression :

$$P_{fi} = (t_1 + t_2) / 2$$

t1 : la première température relevée dans les conditions fixées par la pharmacopée Européenne.

t2 : la seconde température.

Appareillage :

Il est constitué par un bloc de métal inattaquable bon conducteur de la chaleur. Il est chauffé uniformément dans toute sa masse à l'aide d'une micro-rampe à gaz ou un dispositif électrique permettant un réglage précis de la température. Le bloc comporte une cavité qui contient un thermomètre.

II.1.1.1.2.3.Spectrométrie d'émission atomique (SEA)

Revoir

Principe général :

L'émission atomique est le phénomène observé lorsqu'un rayonnement électromagnétique est émis par des atomes excités.

La spectrométrie d'émission atomique est une technique de détermination de la concentration d'un élément dans un échantillon par la mesure de l'intensité de l'une des raies émises par la vapeur atomique de l'élément généré à partir de l'échantillon. La mesure s'effectue à la longueur d'onde correspondant à cette raie.

Deux méthodes sont utilisées: l'atomisation dans la flamme ; SEA utilisant une source plasma (ICP-SEA).

II.1.1.1.2.4. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge

Principe général

Les spectrophotomètres sont adaptés aux mesures de spectres dans la région de 4000-650 cm^{-1} ou éventuellement jusqu'à 200 cm^{-1} .

Cette méthode est plus utilisée dans l'identification des impuretés.

II.1.1.1.2.5.Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible

Principe :

C'est une méthode très utilisée dans les analyses physicochimiques, elle est basée sur le passage d'un électron d'une orbitale d'énergie à une autre orbitale d'énergie d'excitation plus élevée par l'absorption d'une énergie sous forme de photon.

Elle est utilisée pour la détermination de l'absorbance et la traduire en concentration à l'aide de la loi de Beer-Lambert.

II.1.1.1.2.6.Chromatographie sur couche mince

Principe :

La CCM est une méthode d'identification des substances, elle est beaucoup utilisée en chimie car elle nécessite peu de matériel et elle donne des résultats facilement interprétables ; elle est basée sur une interaction de type électrostatique / liaison hydrogène.

II.1.1.1.2.7.Chromatographie en phase gazeuse

Principe :

C'est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne traversée par une phase mobile qui est un gaz vecteur. Elle est applicable pour les substances ou les dérivés des substances qui se volatilisent dans les conditions de température utilisées.

➔ Chromatographie en phase gazeuse couplée à un espace de tête statique : est une technique spécialement adaptée à la séparation et au dosage des composés volatils présents dans des échantillons solides ou liquides.

II.1.1.1.2.8. Chromatographie liquide

Principe :

C'est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne de nombreuses types (silice, résine, alumine, des polymères...) et une phase mobile liquide (solvant de faible polarité) qui traverse par percolation cette phase stationnaire.

La chromatographie liquide est fondée principalement sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion, d'interaction stéréochimique.

II.1.1.1.3. Essai sur matière première

II.1.1.1.3.1. Recherche des impuretés

La qualité des substances (en ce qui concerne les impuretés), est contrôlée par un ensemble d'essais prescrits dans les monographies. Ces essais visent à déterminer le taux des impuretés organiques et inorganiques présentes dans les substances actives contenues dans les médicaments.

Une liste de toutes les impuretés connues et leur taux acceptable dont il a été démontré par les essais peut être utilisée.

- **Métaux lourds :**

Des méthodes sont décrites dans la pharmacopée européenne utilisent le réactif thioacétamide, ou comme alternatif la solution de sulfure de sodium.

- **Cendres sulfuriques :**

La détermination des centres sulfuriques, particulièrement en vue du dosage des métaux alcalins dans les substances actives est une opération très simple. Il suffit de se reporter aux textes des ouvrages d'analyses officiels pour avoir une idée sur les recommandations à suivre lors de cette manipulation.

- **Identification et contrôle des solvants résiduels :**

Selon les réglementations, il faut en principe contrôler tous les solvants qui peuvent être contenus dans une substance ou un produit dus à son origine ou à sa fabrication.

Les différentes classes des solvants résiduels selon la pharmacopée européenne sont :

- ✓ **Solvants résiduels classe 3 :** solvants à faible toxicité (par exemple : Acide acétique, Acétone, Anisole, 1-Butanol ...) ne présentant que peu de danger pour la santé.
- ✓ **Solvants résiduels classe 2 :** solvants à utilisation limitée (par exemple : Acétonitrile, Chlorobenzène, Chloroforme ...) ; leur taux doit être limité en raison de leur toxicité intrinsèque.
- ✓ **Solvant résiduels classe 1 :** solvants à éviter (par exemple : Benzène, Tétrachlorure de carbone, 1,2-Dichloroethane ...) ; ne doivent pas être utilisés dans la fabrication des PA, des excipients et des médicaments en raison du caractère inacceptable de leur toxicité ou de leur effet nuisible à l'environnement. Toutefois, si l'utilisation de ces solvants est incontournable dans la production d'un médicament présentant une avance thérapeutique significative, leur taux ne doit en aucun cas dépasser les valeurs indiquées dans la pharmacopée Européenne.

La recherche des solvants résiduels est opérée par **chromatographie en phase gazeuse couplée à un espace de tête statique**, qui nécessite la préparation d'une solution mère avec trois méthodes possibles selon la solubilité de la substance à examiner et dans certains cas, de la nature des solvants résiduels à contrôler.

II.1.1.1.3.2.Substances apparentées

Identifier à l'aide de chromatographie liquide haute performance (HPLC).

II.1.1.1.3.3.Perte à la dessiccation

Est la perte de masse exprimée en pourcentage m/m ; cet essai consiste à mesurer tous les produits volatils qui sont éliminés par la dessiccation.

La dessiccation s'effectue jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite, selon les procédés suivants :

- **Dans un dessiccateur :** la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de diphosphore, à la pression atmosphérique, à température ambiante.
- **Sous vide :** la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de déphosphore, sous une pression comprise entre 1.5 kPa et 2.5 kPa, à température ambiante.
- **Sous vide avec indication d'un intervalle de température :** la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de déphosphore, sous une pression comprise entre 1.5 kPa et 2.5 kPa, et dans l'intervalle de température prescrit dans la monographie.
- **A l'étuve avec indication d'un intervalle de température :** la dessiccation est effectuée à l'étuve dans l'intervalle de température prescrit dans la monographie.
- **Sous vide poussé :** la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de déphosphore sous une pression inférieure à 0.1 kPa, à la température prescrite dans la monographie.

II.1.1.2. Formes pharmaceutiques

II.1.1.2.1. Les formes solides

II.1.1.2.1.1. Comprimés

Comprimés non enrobés :

a. Aspect :

- Forme, homogénéité de couleur : examen visuel ;
- Épaisseur et diamètre de comprimé : à l'aide de pied de coulisse.

b. Identification et dosage de principe actif : HPLC (décrite précédemment)

c. Poids moyen : l'essai s'effectue sur 10 comprimés, on vérifie que leur poids moyen ne change pas et reste toujours dans les limites fixés par la réglementation.

II.1.1.2.1.2. Les formes liquides

a. Caractères organoleptiques : aspect, limpidité (transmission de la lumière et absence de substances en suspension), goût, odeur.

• **Limpidité et degré d'opalescence :**

On décrit deux méthodes : méthode visuelle et une méthode instrumentale.

- Méthode visuelle : on compare le liquide à examiner et la suspension témoin extemporanée décrite dans la **pharmacopée européenne**, sur un fond noir en opérant à la lumière du jour.

Un liquide est considéré comme limpide si sa limpidité correspond à celle de l'eau ou du solvant utilisé dans les conditions opératoires décrites dans la pharmacopée européenne.

- Méthode instrumentale : repose sur la mesure de l'effet d'absorption ou diffusion de la lumière, elle est plus discriminante que l'examen visuel.

La néphélogétrie : mesure de la lumière diffusée à l'aide d'un néphélogétre.

La turbidité : mesure la lumière absorbée à l'aide d'un turbidimétre.

Remarque :

- Pour des mesures quantitatives ; on établit des courbes d'étalonnage (étude de stabilité).
- Pour les suspensions faiblement opalescentes ; on utilise des turbidimétre et néphélogétre conventionnels et pour les liquides colorés ; on utilise des turbidimétre à ratio ou néphélogétre à ratio.

b. Identification de différents constituants : par méthode HPLC.

c. Détermination de pH :

- **pH** : est un nombre qui représente conventionnellement la concentration en ions hydrogène d'une solution aqueuse. Il s'exprime par rapport à celui d'une solution de référence (**pHs**) selon l'équation :

$$pH = pH_s - [(E - E_s) / k]$$

Avec :

E : la tension en Volt de la cellule renfermant la solution à examiner.

E_s : la tension en Volt de la cellule renfermant la solution de référence de pH connu.

k : la variation de tension par variation d'une unité pH, exprimée en volt. Elle varie en fonction de la température.

- **La détermination potentiométrique du pH** : est effectuée par mesure de la différence du potentiel entre 2 électrodes judicieusement choisies plongées dans la solution à

examiner, l'une est une électrode sensible aux ions hydrogène (plus souvent électrode de verre) et l'autre une électrode de référence (par exemple, une électrode au calomel saturée).

- **Appareil : voltamètre**, gradué en unités pH.

II.1.2. Unité pharmacotechnique

II.1.2.1. Les formes solides

II.1.2.1.1. Comprimés

- **Comprimés non enrobés :**

a. Uniformité de teneur :

L'essai se fait sur 10 comprimés prélevés au hasard, on détermine la teneur individuelle de chaque comprimé par une méthode analytique appropriée et on vérifie si elle se retrouve dans les limites par rapport à la teneur moyenne établie par la pharmacopée européenne :

- $85\% < \text{Teneur individuelle (Ti)} < 115\%$ → **Essai satisfaisant.**
- Si "Ti" de plus d'une unité se situe en dehors de limites précédentes ou "Ti" d'une unité se situe en dehors de limites 75% et 125% de la teneur moyenne → **Essai non satisfaisant.**
- Si "Ti" d'une seule unité n'est pas comprise entre 85% et 115 % mais se trouve entre les limites 75% et 125% : on prélève au hasard vingt autres unités et on dose individuellement chaque unité. Si "Ti" d'une unité ou plus se situe en dehors des limites 85% et 115% et aucune "Ti" d'une unité se trouve en dehors de limites 75% et 125% → **essai est satisfaisant.**

b. Uniformité de masse :

L'essai s'effectue sur 20 comprimés prélevés au hasard, qui sont pesés individuellement. On détermine la masse moyenne et l'écart-type à la moyenne. Selon la pharmacopée européenne la spécification est en fonction de la masse du comprimé.

Tableau 2: Ecart-type en fonction de la masse des comprimés.

Masse moyenne (M)	Ecartes limites
M < 80mg	10%
80mg < M < 250 mg	7.5%
M > 250mg	5%

c. Test de dissolution :

Ce test est réalisé in vitro en fournissant des conditions similaires à celles du tube digestif de l'organisme humain. Il vise à déterminer la vitesse de diffusion du principe actif dans l'organisme.

Appareillage :

- Appareil 1 : **Appareil à paniers**
- Appareil 2 : **Appareil à palettes**
- ✓ Lorsqu'un essai de dissolution est prescrit, un essai de désagrégation peut ne pas être exigé.

d. Désagrégation :

Ce test est destiné à déterminer le temps nécessaire pour la désagrégation d'un comprimé, il nécessite l'utilisation de 6 comprimés mis dans un milieu liquide à 37 °c, sous l'effet d'agitation. Ce test ne doit pas dépasser les 15 mn.

e. Friabilité :

Ce test est destiné pour les comprimés non enrobés obtenus par compression.

Appareillage : l'appareil utilisé pour ce test est sous forme d'**un tambour**.

f. Résistance à la rupture :

Cet essai est destiné à déterminer dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

Appareillage : l'appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplace vers l'autre.

- **Comprimés enrobés**

- Uniformité de teneur.
- Uniformité de masse.
- Test de dissolution.

Ces trois essais cités sont identiques à ceux effectués sur les comprimés non enrobés.

Désagrégation :

Cet essai consiste à déterminer la capacité des comprimés à se désagréger en milieu liquide généralement de l'eau, dans des conditions expérimentales appropriées et pendant un temps défini.

Remarque :

- ✓ Si tous les comprimés ne sont pas désagregés, on répète l'essai sur un autre échantillon en remplaçant l'eau par l'acide chlorhydrique 0.1 M.
- ✓ Si les comprimés ne satisfont pas à l'essai en raison de l'adhérence au disque ; les résultats sont non valides. Répéter l'essai en omettant les disques.

- **Comprimés effervescents**

Désagrégation :

Elle s'effectue après dissolution ou dispersion du comprimé dans l'eau (aucun agglomérat dans l'eau). L'essai s'applique à 6 unités ; les comprimés sont satisfaisants à l'essai si chacune des 6 unités se désagrège en moins de 5 min.

- **Comprimés solubles**

Désagrégation :

Même essai appliqué pour les comprimés et les capsules. Les comprimés solubles se désagrègent en moins de 3 min.

- **Comprimés dispersibles**

Désagrégation :

Même essai appliqué pour les comprimés et les capsules. Ils se désagrègent en moins de 3min.

- **Comprimés orodispersibles**

Désagrégation :

Même essai appliqué pour les comprimés et les capsules. Ils se désagrègent en moins de min.

- **Comprimés gastro-résistants**

Désagrégation :

Même essai appliqué sur les comprimés et les capsules ; en utilisant l'acide chlorhydrique comme milieu liquide. La durée de résistance en milieu acide varie entre 2 H et 3 H, mais elle n'est jamais inférieure à 1 H.

Dissolution : même essai de dissolution des formes solides.

- **Comprimés à libération modifiée**

Un essai approprié est réalisé pour démontrer que la libération de la ou les substance (s) active (s) est satisfaisante.

➔ **Comprimés à libération prolongée :**

Test de dissolution.

➔ **Comprimés à libération retardée :**

Test de dissolution.

- **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale :**

Ils sont satisfaisants aux exigences de la monographie Préparations buccales.

- **Les lyophilisats oraux**

Désagrégation : l'essai s'effectue sur 6 unités. Lyophilisat oral se désagrège en moins de 3min.

Les lyophilisats oraux satisfont à l'essai si toutes les unités sont désagrégées.

II.1.2.1.2. Les capsules

- **Capsule à enveloppe dure ou gélule**

Uniformité de masse : l'essai s'effectue sur 20 capsules.

Peser la capsule pleine, puis ouvrir la capsule et vider-la complètement (en cas de capsule à enveloppe molle, laver l'enveloppe avec un solvant approprié) et peser l'enveloppe vide. La masse du contenu est calculée par différence entre les deux valeurs précédentes.

Tableau 3: L'écart-type en fonction de la masse des capsules.

Masse moyenne (M)	Ecartes limites
$M < 300\text{mg}$	10%
$M \geq 300\text{ mg}$	7.5%

a. Uniformité de teneur :

Même essai pour les comprimés. Les limites sont décrites dans la pharmacopée européenne :

- Si la teneur individuelle (T_i) d'une unité ou plus se situe en dehors des limites 85% et 115% de la " T_m " et si elle est comprise toujours dans les limites 75% et 125% de la teneur moyenne (T_m) → **essai satisfaisant.**
- Si la " T_i " de plus de trois unités se trouve en dehors des limites 85% et 115% de la " T_m " ou si " T_i " d'une unité ou plus se situe en dehors des limites 75% et 125% de " T_m " → **essai non satisfaisant.**
- Si " T_i " de deux ou de trois unités au plus s'écarte des limites 85% et 115% de la " T_m " et si aucune ne se situe en dehors des limites 75% et 125% : on prélève au hasard vingt unités et on dose individuellement la (les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles :
- Si les " T_i " de trois unités au plus des trente unités se trouvent en dehors des limites 85% et 115% de T_m et aucune d'entre elles se situe en dehors des limites 75% et 125% → **essai satisfaisant.**

b. Test de dissolution : même essai effectué pour les comprimés.

c. Désagrégation : même essai effectué pour les comprimés.

• **Capsules à enveloppe molle**

- Uniformité de masse.
- Uniformité de teneur.

- Test de dissolution.
- Désagrégation.

Ces essais sont identiques à ceux effectués sur les gélules.

II.1.2.2.Les formes liquides

II.1.2.2.1.Préparations liquides pour usage oral (solution, suspension, émulsion) :

Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses : cet essai est destiné aux formes pharmaceutiques (liquides pour usage oral) conditionnées en récipients multidoses.

II.1.3.Unité microbiologique

Le contrôle microbiologique des médicaments permet de s'assurer que les médicaments sont fabriqués dans un environnement microbiologique satisfaisant et dans le respect de la réglementation en vigueur, en déterminant la présence qualitative et quantitative de la charge microbienne. Les différents essais microbiologiques sont décrits dans les pharmacopées (Européenne, japonaise, Américaine) qui distinguent deux types de produits :

- Les produits obligatoirement stériles
- Les produits non obligatoirement stériles

Selon la **pharmacopée européenne** on distingue quatre catégories :

Catégorie 1 :

Préparations obligatoirement stériles aux termes de la monographie de la forme pharmaceutique correspondante et autres préparations étiquetées stériles.

a. Les Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale :

- Préparations injectables
- Préparations pour perfusions I.V
- Poudres pour injection ou perfusion I.V
- Les implants

b. Les Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire :

- Collyres
- Les solutions pour lavage oculaire

Catégorie 2 :

Préparations pour application locale ou pour administration dans les voies respiratoires à l'exception des préparations obligatoirement stériles, et dispositifs transdermiques

Dans ce cas il faut comme des tests :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux au maximum 10² microorganismes (bactéries aérobies, moisissures et levures) /g, /ml ou par dispositif transdermique.
- Dénombrement des entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatives.
- Absence de **Pseudomonas aeruginosa**, vérifiée sur 1 g, 1 ml ou 1 dispositif.
- Absence de **Staphylococcus aureus**, vérifiée sur 1 g, 1 ml ou 1 dispositif
- Pour les dispositifs transdermiques : absence de bactéries sur un dispositif.

c. Les Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire :

- Liquides pour nébulisation.
- Inhalateurs pressurisés à valve doseuse.
- Inhalateurs à poudre sèche.

Catégorie 3 :

a. Préparations pour administration par voie orale ou rectale :

Dans ce cas il faut :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux : Au maximum 10³ bactéries et 10² moisissures et levures /g ou /ml
- Absence d'Escherichia coli (1 g ou 1 ml).

b. Les préparations pharmaceutiques destinées à la voie orale :

✓ Les formes solides :

- Poudres orales.
- Les Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes : Les sachets, les gélules ou capsules dures.
- Les Formes obtenues par traitement des poudres : Comprimés, Granulés.
- Capsules molles.

✓ Les formes liquides :

- Formes multidoses : Sirops, liquides pour admission orale.
- Les Formes unitaires : Ampoules buvables.

c. Les Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale :

- Les suppositoires.
- Suspensions et solutions à usage rectales.

Préparations pour administration orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale) : Lorsqu'un prétraitement antimicrobien est impossible et que l'autorité compétente autorise une contamination microbienne des matières premières supérieure à 10³ micro-organismes viables par gramme ou par millilitre.

Sont exclus les médicaments à base de plantes décrits dans la **catégorie 4**.

Catégorie 4 :

Médicaments à base de plantes exclusivement composés d'une ou plusieurs drogues végétales (entière, en fragments ou en poudre). Dans ce cas il faut :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux : Au maximum 10⁴ bactéries et 10² moisissures et levures /g ou /ml.
- Dénombrement des entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatives : Au maximum 10² bactéries par gramme ou par millilitre.
- Absence de **salmonelles** (10 g ou 10 ml).
- Absence d'**Escherichia coli** (1 g ou 1 ml).
- Absence de **Staphylococcus aureus** (1 g ou 1 ml).

Différents essais

II.1.3.1. Contrôle des produits obligatoirement stériles

II.1.3.1.1. Les préparations ophtalmiques

a. Stérilité

Cet essai s'applique aux substances, préparations et produits qui doivent être stériles selon la pharmacopée. Toutefois, un résultat favorable signifie seulement qu'aucun microorganisme contaminant n'a pu être décelé dans l'échantillon examiné, dans les conditions de l'essai. Cet essai est réalisé dans des conditions aseptiques qui sont régulièrement vérifiées par des prélèvements adéquats effectués dans la zone de travail et

par des contrôles appropriés, ces conditions peuvent être réalisées par exemple sous une hotte à flux laminaire située dans une salle propre. En utilisant une des deux techniques soit filtration sur membrane ou bien ensemencement direct du milieu de culture pour les produits non filtrables.

- L'essai peut être réalisé par deux techniques :
 - ✓ **Filtration sur membrane** : en utilisant un appareil de filtration et des filtres de diamètre et de nature appropriés, le tout doit être stérile. La technique est utilisable pour les préparations aqueuses filtrables, ou des préparations solubles dans des solvants aqueux ou huileux ou autres solvants sauf qu'ils n'exercent aucun effet antimicrobien.
 - ✓ **Ensemencement direct du milieu nutritif avec le produit à examiner** : cette technique repose sur l'ensemencement direct du produit sur le milieu de culture. Elle est utile pour les produits non filtrables à condition que leurs volumes ne dépassent pas le 10 % du volume du milieu.

Remarque : si le produit possède une activité antimicrobienne, on ajoute un agent neutralisant ou une quantité suffisante du milieu de culture (dilution) pour réaliser la neutralisation.

b. Efficacité de la conservation antimicrobienne :

Afin de s'assurer que cette activité ne change pas au cours de la période de sa conservation, on évalue la préparation dans son récipient définitif.

II.1.3.1.2. Les préparations parentérales

- a. **Essai de stérilité** : décrit précédemment dans les préparations ophtalmiques.

Tableau 4: nombre minimal d'unités à examiner pour les préparations parentérales.

Nombre d'unité dans le lot	Nombre minimal d'unités à examiner par milieu, sauf exception justifiée et autorisée
Nombre de récipients ≤ 100 100 < nombre de récipients ≤ 500 Nombre de récipients > 500	10% des récipients, avec un minimum de 4 10 récipients 2% des récipients, avec un maximum de 20

- b. **Efficacité de la conservation antimicrobienne** : décrite dans l'essai de préparations ophtalmiques.

c. Contamination particulière : deux procédés sont décrits pour cette opération :

- Comptage des particules par blocage de la lumière.
- Comptage des particules au microscope optique.

d. Essai des endotoxines bactériennes : (Test au lysat d'amœbocytes de limule-LAL) :

C'est un essai *in vitro*, il concerne la détection ou la quantification des endotoxines produites par les bactéries gram négatif qui sont des puissants pyrogènes, il utilise un lysat d' de limule. On distingue trois techniques : **gélification, turbidimétrie, et colorimétrie.**

- ✓ *La technique de gélification* : le lysat possède une propriété de se coaguler en présence d'endotoxines, cette propriété permet de détecter et quantifier les endotoxines.
- ✓ *La technique turbidimétrique* : cette technique repose sur la mesure l'accroissement de turbidité qui apparaît lors de la présence de lysat (LAL) et des endotoxines.
- ✓ *La technique colorimétrique* : cette technique repose sur la mesure de la quantité de substrat chromogène qui remplace la protéine coagulogène libéré au cours de la réaction de LAL et les endotoxines. (colorimétrie en point final et colorimétrie cinétique).

e. Recherche des pyrogènes : l'essai repose sur la mesure de l'élévation de la température chez le lapin après injection d'une solution stérile de produit à examiner. Il s'effectue dans une zone isolée, calme et à température uniforme appropriée dans l'animalerie.

Appareillage :

La verrerie, des seringues et des aiguilles, dispositifs de fixation : un collier non serré, des boîtes de contention pour lapins et des thermomètres ou appareil à pyrogènes.

Méthodes alternatives

Selon les réglementations, une méthode dite alternative en matière d'expérimentation animale a pour but d'améliorer, diminuer ou bien supprimer l'utilisation des animaux dans les essais.

Les méthodes actuellement développées sont:

- ✓ Culture cellulaire.
- ✓ Méthodes biochimiques et polymères.
- ✓ Méthodes physicochimiques.
- ✓ Méthodes utilisant des organes ou partie d'organes.
- ✓ Modèles tridimensionnels.
- ✓ Méthodes *in ovo*.

II.1.3.1.3. Les préparations pour application locale

Des pommades; des solutions (collyre) pour application oculaires...

- a. Essai de stérilité : même essai effectué pour les préparations ophtalmiques.
- b. Efficacité de la conservation antimicrobienne : décrite dans l'essai de préparations ophtalmiques.

II.1.3.1.4. Les préparations orales

- a. Essai de stérilité : si l'étiquette indique une préparation stérile.
- b. Efficacité de la conservation antimicrobienne : décrite dans l'essai de préparations ophtalmiques.

II.1.3.2. Contrôle des produits non obligatoirement stériles

Ce contrôle repose sur le démembrement des germes indicateurs de qualité globale et la recherche des microorganismes spécifiques (E.colie, salmonella, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus).

II.1.3.2.1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux

Elle se déroule en plusieurs étapes :

- Echantillonnage : le plan est choisis en fonction de plusieurs facteurs, tels que : Les caractéristiques du produit à examiner, l'effectif des lots, les risques sanitaires liés à l'utilisation de certains produits avec un degré de contamination non acceptable.
- Examen de l'échantillon : on utilise une des deux méthodes : la filtration sur membrane ou le dénombrement sur plaques (ensemencement en profondeur ou étalement en surface). On a aussi la méthode du nombre le plus probable (NPP), mais cette méthode donne des résultats moins fiables que les deux autres méthodes (réservée au

dénombrement des bactéries pour lesquels l'emploi des autres méthodes est impossible).

Interprétation des résultats :

- ✓ 10^2 microorganismes : la valeur maximale acceptable est $2 \cdot 10^2$
- ✓ 10^3 microorganismes : la valeur maximale acceptable est $3 \cdot 10^3$, et ainsi de suite.

II.1.3.2.2. Recherche des microorganismes spécifiques

Les microorganismes concernés sont:

- Entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatif.
- Escherichia coli.
- Salmonelles.
- Pseudomonas aeruginosa.
- Staphylococcus aureus.
- Clostridies.

Tableau 5: Interprétation des résultats microbiologiques selon les voies d'administration

Voie d'administration	DGAT UFC/g ou /mL	DMLT UFC/g ou /mL	Microorganismes spécifiés Absence dans (unité)
Orale :			
Préparation non aqueuse.	10^3	10^2	E. coli
Préparation aqueuse.	10^2	10^1	E. coli
Rectale	10^3	10^2	
Buccale, gingivale, cutanée, nasale, auriculaire	10^2	10^1	Pseudomonas aeruginosa (1g ou 1 ml) Staphylococcus aureus (1g ou 1ml)
Vaginale	10^2	10^1	Pseudomonas aeruginosa (1g ou 1 ml) Staphylococcus aureus (1g ou 1ml) Candida albicans (1g ou 1ml)
Transdermique	10^2	10^1	Pseudomonas aeruginosa (1dispositif) Staphylococcus aureus (1dispositif)
Inhalation	10^2	10^1	Pseudomonas aeruginosa (1g ou 1 ml) Staphylococcus aureus (1g ou 1ml) BGN résistantes aux sels biliaires (1g ou /ml) Staphylococcus aureus (1g ou 1ml)
Préparation à base MP naturelle ne pouvant subir un prétraitement antimicrobien	10^4	10^2	E. coli (1g ou 1mL) Salmonella (10g ou 10 ml) BGN au maximum 10^2 résistantes aux sels biliaires/g ou /ml
Aliments médicamenteux vétérinaires ne pouvant subir un prétraitement antimicrobien	10^5	10^4	E. coli (1g ou 1 ml) Salmonella (10g ou 10 ml) BGN au maximum 10^4 résistantes aux sels biliaires/g ou /ml

II.1.3.3. Contrôle microbiologique environnemental

- a. **Contrôle de l'air** : exposition des boîtes de Pétri renfermant un milieu de culture standard pendant quatre heures. Un dénombrement s'effectue après incubation de 48 heures à 37°C.
- b. **Contrôle des locaux** : réalisation d'une suspension bactérienne de 5 ml à l'aide d'un écouvillon humidifié roulé sur la surface à examiner (25 cm²). Pour chaque écouvillon on ensemence 1 ml de l'inoculum dans deux boîtes de Pétri.
- c. **Contrôle du personnel** : estimation de la charge microbienne sur les gants de chaque personne. Sur un milieu gélosé nutritif, en faisant l'empreinte des cinq doigts et en dénombrant les particules après une incubation pendant à 37°C 48 heures.

II.1.4. Unité toxicologique

II.1.4.1. Essai de la toxicité anormale

Cet essai consiste à évaluer l'absence de toute toxicité anormale, c'est-à-dire une toxicité surajoutée au cours de la fabrication ou/et de conditionnement, chez la souris après une administration d'une dose efficace de produit examiné.

II.1.4.2. La tolérance oculaire

Cet essai a pour but de prédire à partir de résultat de l'essai de la toxicité de la substance sur l'œil de l'animal le risque toxicologique chez l'homme.

Méthode alternative: Het-Cam test ⁽²⁵⁾

C'est une méthode alternative à l'expérimentation animale pour évaluer le degré irritant des produits cosmétiques. Elle est basée sur l'observation des effets irritants (coagulation, hémorragie, hyperémie) dans les cinq minutes suivant l'application de produit sur la membrane chorio-allantoïdienne (MCA) d'un œuf embryonné au dixième jour d'incubation.

II.1.4.3. La tolérance cutanée

Cet essai a pour but de prédire à partir de résultat de l'essai de la toxicité cutanée de la substance appliquée localement sur une peau rasée de l'animal (lapin) le risque toxicologique chez l'homme.

II.2.Echantillonnage

L'échantillonnage est une procédure qui consiste à prélever une partie d'une substance, matériau ou produit pour fournir un échantillon représentatif de la totalité du produit, pour un but d'essai ou d'étalonnage.

C'est une étape sensible qui peut donner renseignements faux si les échantillons sont mal prélevés, donc il faut procéder à une méthode appropriée qui doit tenir en compte que la substance peut être ou non considérée comme uniforme ⁽¹⁰⁾.

Le laboratoire doit avoir un plan et des procédures d'échantillonnage qui doivent être disponibles sur les lieux où l'opération est effectuée. Le plan d'échantillonnage doit se baser sur des méthodes statistiques. Afin d'assurer la validité des résultats d'essai et d'étalonnage, le procédé d'échantillonnage doit tenir compte des facteurs qu'il convient de maîtriser ⁽¹⁰⁾.

Un système de mise en réserve d'échantillons de tous les lots doit être en place. Ce système doit garantir qu'une quantité suffisante de chaque échantillon mis en réserve est conservée pendant une durée appropriée après l'approbation, l'arrêt temporaire ou définitif d'une demande ⁽¹⁷⁾.

Un dossier clair détaillant les procédures d'échantillonnage doit être conservé dans la documentation du laboratoire qui aide à répéter exactement le même procédé d'échantillonnage. Lorsque le laboratoire n'effectue pas lui-même l'échantillonnage, il doit mentionner dans un compte rendu qu'il analyse les échantillons tels qu'ils ont été réceptionnés ⁽¹⁵⁾.

Partie Pratique

I. Introduction

La création d'un laboratoire de contrôle qualité dans le nouveau département de pharmacie qui contribuera à la recherche et développement scientifiques en complément du projet de la chaîne pilote qui est un autre projet au sein de cette structure. doit être basée sur des normes bien déterminées à savoir les Bonnes Pratiques de Fabrication BPF, les Bonnes Pratiques de Laboratoire BPL, et la réglementation algérienne, qui permettraient sa validation pour effectuer des analyses internes et externes afin de promouvoir la faculté de médecine.

Des procédures sont nécessaires au niveau du laboratoire afin de contribuer à améliorer la qualité des services; présenter les recommandations; assurer la sécurité du personnel, du matériel et de l'environnement; et donc garantir une meilleure qualité des prestations.

Un plan détaillé de la structure ainsi qu'une séparation et localisation des différentes unités de contrôle qualité avec une installation adéquate du matériel d'analyses, de sécurité et du bien-être du personnel sont des éléments clés pour réaliser ce projet.

II. Objectifs

Les objectifs de notre travail sont au nombre de trois et sont :

- ✓ Définir une organisation structurale (un plan) pour le futur laboratoire de contrôle qualité.
- ✓ Proposer une installation appropriée du matériel.
- ✓ Préparer des procédures et la documentation nécessaire au bon déroulement des pratiques (modèle pour les fiches d'enregistrement technique, et un modèle de logbook des appareils).

III. Matériel et méthode

III.1. Matériel

- **Les procédures :**
 - ✓ Gestion des documents qualité
 - ✓ Echantillonnage
 - ✓ Stockage des produits chimiques
 - ✓ Etiquetage des réactifs
 - ✓ Sécurité au laboratoire
 - ✓ Le nettoyage
- **Enregistrements techniques :**
 - ✓ Demande d'analyse
 - ✓ Fiche d'analyse certificat d'analyse
 - ✓ *logbook*

III.2.Méthode

III.2.1.Locaux

III.2.1.1.Description générale du futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie – Tlemcen

Selon le plan de la structure du nouveau département de pharmacie, le laboratoire va être construit au niveau du premier étage au-dessus de la chaîne pilote. Les deux structures vont être séparées par une dalle solide construite selon des critères appropriés de façon qu'elle puisse supporter le poids et les vibrations des équipements. La porte du laboratoire mène vers un bureau administratif et des escaliers qui conduisent au laboratoire.

Les murs sont construits avec des matériaux solides et dont le nettoyage est facile et efficace.

Les canalisations sont acheminées vers l'extérieur pour éviter le croisement avec le système de traitement d'air. Les perforations pratiquées dans les murs pour faire passer les tuyaux ou pour l'installation des climatiseurs devront être bien fermées pour empêcher la pénétration des poussières, et des insectes.

Les fenêtres sont placées en haut des murs, et chaque unité doit comporter deux portes pour la sécurité.

La surface du laboratoire est divisée en sept salles : trois unités de contrôle qualité (physico-chimique, pharmaco-technique et microbiologique), une salle de réunion, des vestiaires, des bureaux pour le personnel, et un autre pour la documentation du service d'assurance qualité.

Ces salles sont réparties sur deux cotés; gauche et droit séparés par un couloir.

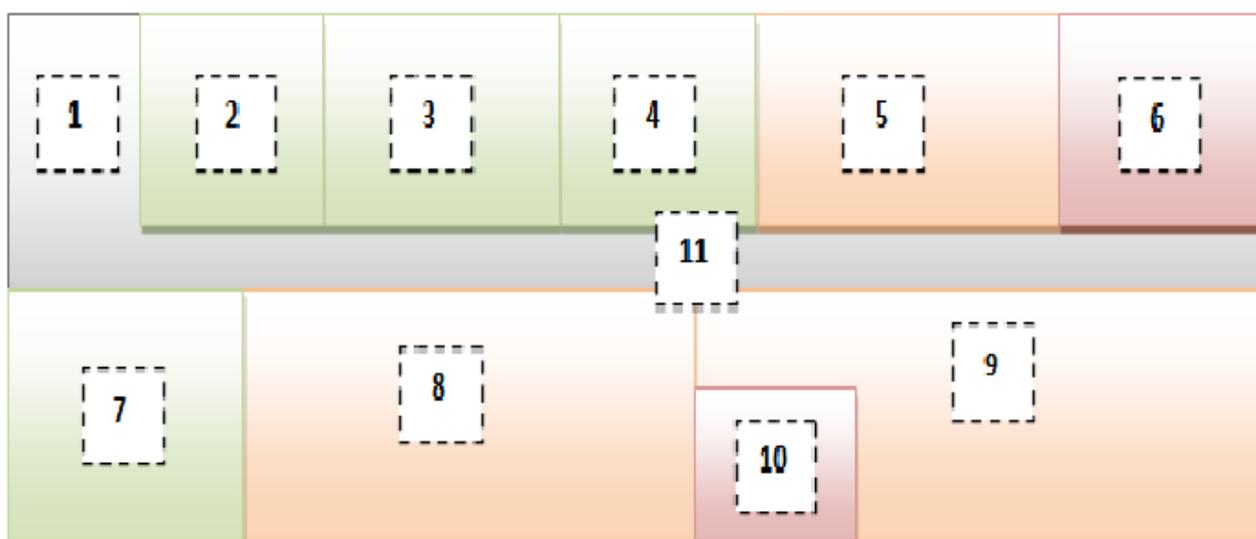


Figure 4: Séparation proposée des locaux du laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie -Tlemcen

Tableau 6: Principaux locaux du laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie Tlemcen

1 : Escaliers	6 : Salle blanche
2 : Vestiaires	7 : Bureau de réception
3 : Bureau pour le personnel	8 : Unité pharmaco-technique
4 : Bureau d'assurance qualité	9 : Unité physicochimique
5 : Unité microbiologique	10 : Zone pour spectromètre de masse
	11 : Couloir

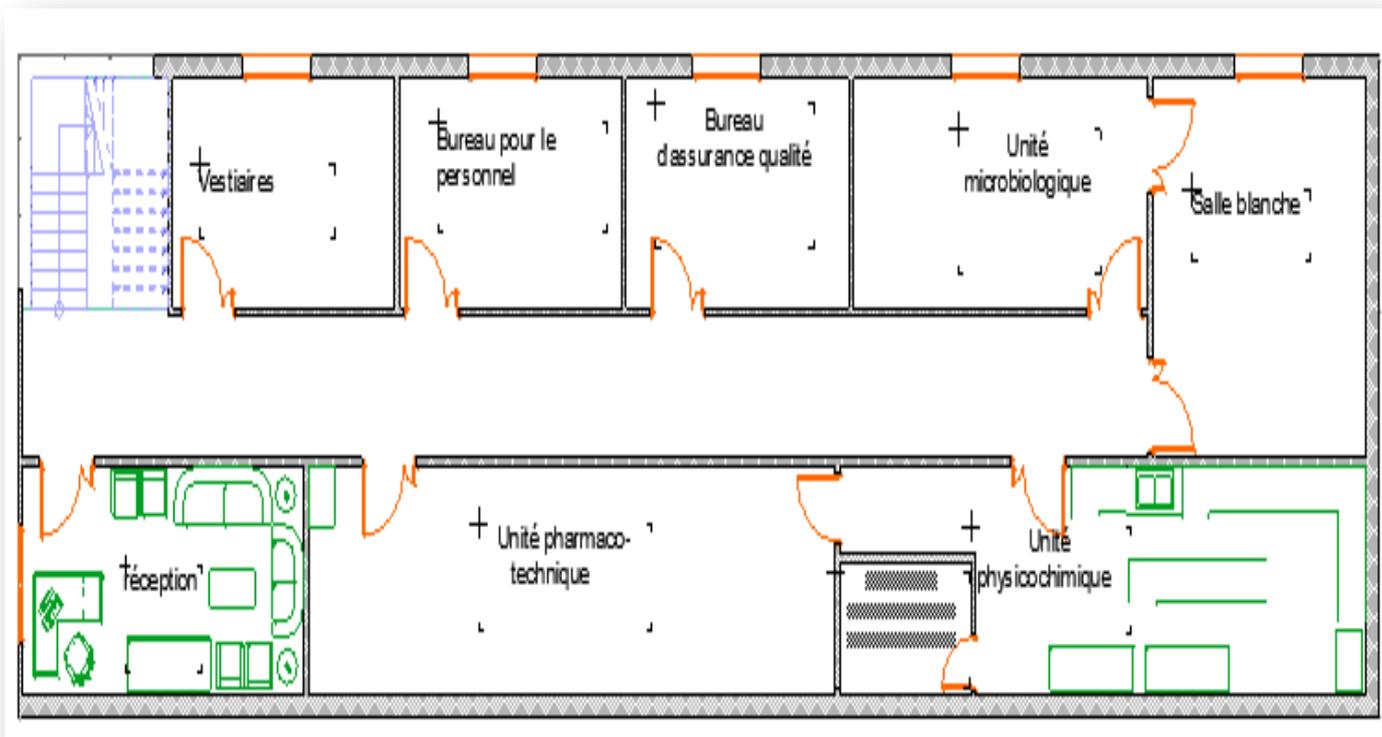


Figure 5: Plan du futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département -Tlemcen

III.2.1.2. Le côté droit

Donne sur l'extérieur du département. Les deux grandes unités physico-chimique et pharmaco-technique seront situées de ce côté et séparées par une porte à double sens pour faciliter l'utilisation des équipements en commun.

- **Unité physicochimique :**

La plus grande unité en termes d'activités et pour cela il faut prévoir une grande surface permettant l'installation du matériel, et une bonne circulation du personnel.

Cette unité comporte une zone séparée pour l'installation du spectrophotomètre de masse. Une basse température doit être assurée dans cette zone par une bonne climatisation pour le bon fonctionnement des appareillages (éviter les pannes).

- **Unité pharmaco-technique :**

Cette unité est un espace qui doit porter plusieurs équipements pour réaliser les différents essais des différentes formes galéniques.

Ces deux unités doivent être équipées :

- ✓ Des paillasses fixes dont le revêtement est facilement nettoyable, dure et présentant une excellente résistance aux chocs mécaniques, aux agressions chimiques et qui supportent le poids des instruments. Ces paillasses devront comporter une alimentation en gaz, électricité (rampe de prises) et d'eau (robinets), dotées des coffres de sécurité étiquetés pour les produits inflammables et corrosifs.
- ✓ Une hotte d'extraction chimique pour la protection des manipulateurs contre les vapeurs toxiques.
- ✓ Une table antivibratoire pour les balances.
- ✓ Des armoires pour arranger le matériel (verreries), et les réactifs.
- ✓ Une porte et des fenêtres pour chaque unité.
- ✓ Un système de climatisation pour chaque unité.

Équipements de sécurité : douche et rince œil de sécurité, extincteurs, détecteurs de fumée, des conteneurs

- **Bureau de réception** : qui s'occupe de la réception des clients et les échantillons.

III.2.1.3. Le côté gauche

En rentrant dans le laboratoire on retrouve successivement :

- **Les vestiaires** :

Se trouvent à l'entrée du laboratoire, pour permettre au personnel de changer ses vêtements avant d'accéder aux unités de contrôle, comportant des casiers et des portemanteaux.

- **Le bureau**:

Il se situe à côté des vestiaires, d'espace suffisant pour le personnel. Il comporte des bureaux, des chaises et des étagères.

- **Bureau d'assurance qualité** :

Pour le responsable d'assurance qualité équipé d'un bureau, des chaises, une armoire dédiée aux documents qualité. Il comporte une zone des réunions pour les audits et les réunions.

- **Unité microbiologique :**

Une unité particulière qui nécessite d'être isolée des autres unités pour éviter toute contamination. Elle donne sur l'intérieur du département, avec des fenêtres vitrées qui ne s'ouvrent pas.

Cette unité comporte une zone stérile appelée salle blanche séparée de l'autre partie de l'unité par une porte.

Cette unité doit comporter :

- ✓ Des paillasse dont le revêtement est lisse, idéal pour le nettoyage et la stérilisation. Elles comportent aussi une alimentation en gaz (pour bec à benzène), électricité et l'eau.
- ✓ Une hotte à flux laminaires.
- ✓ Un système de climatisation.
- ✓ Des armoires pour ranger le matériel.
- ✓ Des équipements de sécurité.



Figure 6: Plan en 3D proposé du futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie -Tlemcen

III.2.2.Installation du matériel

Pour pouvoir exécuter les tests de contrôle qualité, le laboratoire de contrôle qualité du nouveau département doit être équipé d'un matériel correctement conçu et installé, réparti sur les différentes unités selon les besoins et les spécialités de chaque unité.

Il faut prévoir de choisir un fournisseur qui s'occupe de la qualification et la maintenance des appareils en cas de panne pour s'assurer qu'un personnel dument formé s'occupe de l'entretien.

Le matériel principal pour chaque unité :

III.2.2.1.Unité physico-chimique

- **HPLC (Chromatographie liquide haute performance) :**

Elle est largement utilisée dans les laboratoires de contrôles qualité, elle permet la séparation des substances en vu de leurs identification et leur quantification.

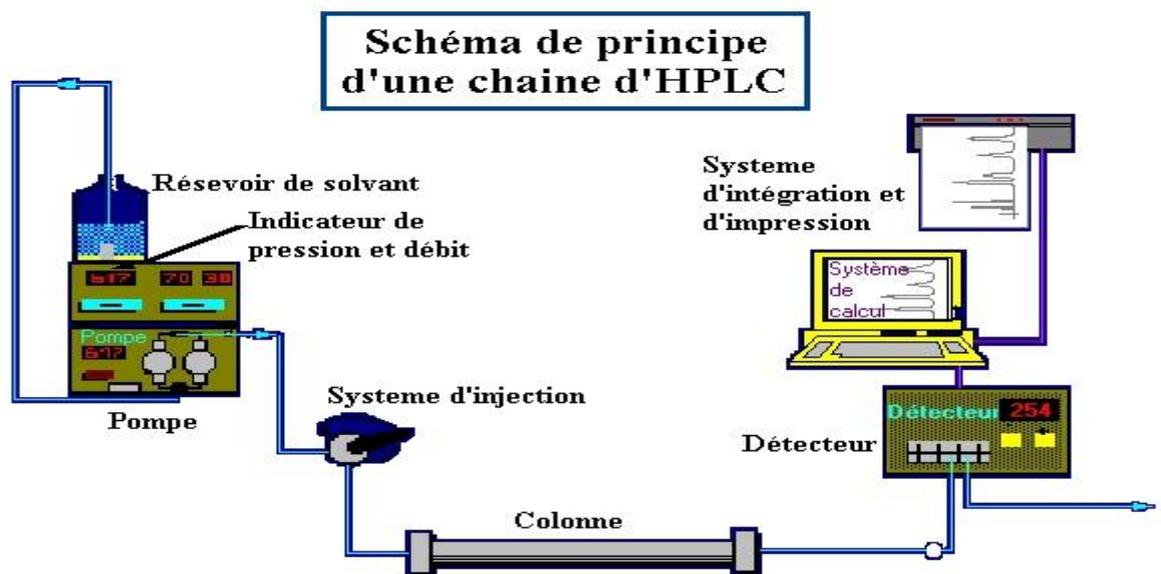


Figure 7:Schéma du principe du fonctionnement de l'appareil HPLC



Figure 8: Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

- **Spectromètre de masse :**

Cet appareil nécessite un espace séparé et un bon système de climatisation. Utilisé pour l'identification et le dosage des principes actifs. Cette méthode d'analyse est rapide et très sensible.



Figure 9 : Spectromètre de masse

- **Spectromètre UV/Visible :**

Cet appareil est utilisé pour l'identification et le dosage des principes actifs en déterminant l'absorbance d'une énergie d'excitation sous forme de rayonnement monochromatique émis par un système optique ces photon sont émis sont du domaine du visible et absorbance est mesurée par un dispositif de mesure contenu dans l'appareil.



Figure 10: Spectromètre UV / Visible

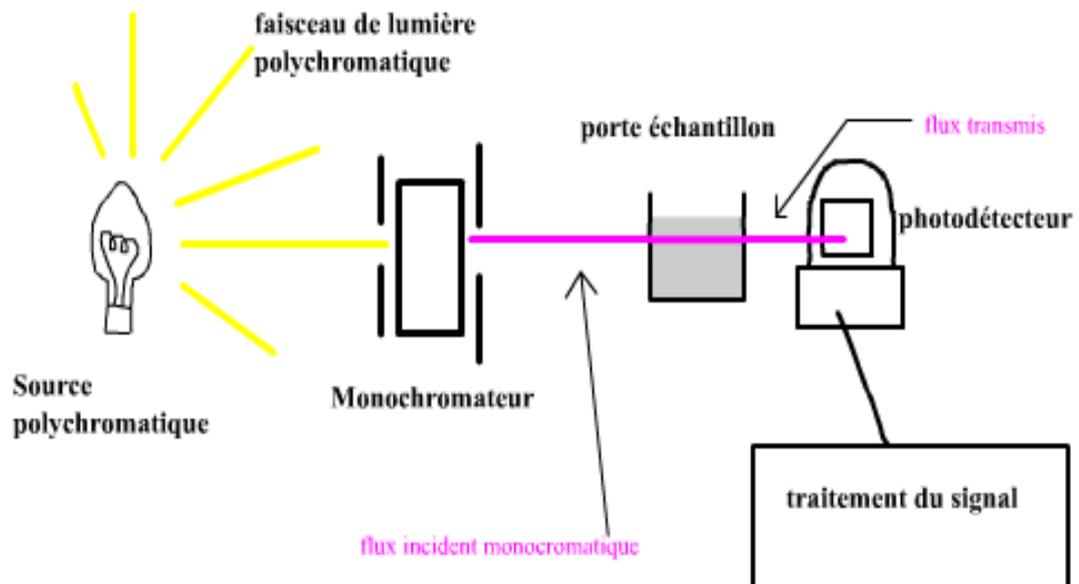


Figure 11 : Schéma représentant l'appareillage et le principe de fonctionnement d'un spectromètre UV/Visible

- **Plaques CCM** : utilisées pour l'identification des principes actifs. Très utilisée dans le laboratoire pour la réalisation facile mais elle ne peut être utilisée pour tous les principes actifs.

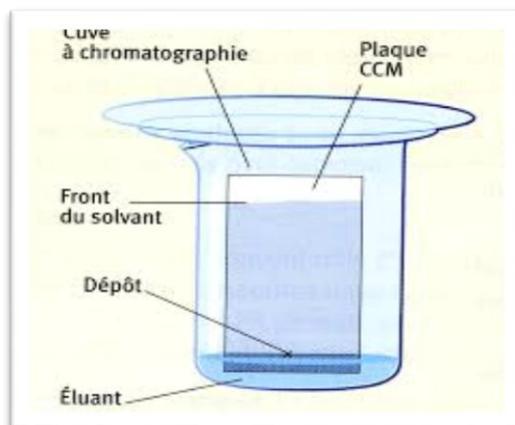


Figure 12 : Schéma d'un test CCM



Figure 13 : Réalisation d'une CCM

- **Polarimètre** : cet appareil est utilisé pour la détermination du pouvoir rotatoire spécifique pour les principes actifs chiraux.



Figure 14 : Polarimètre

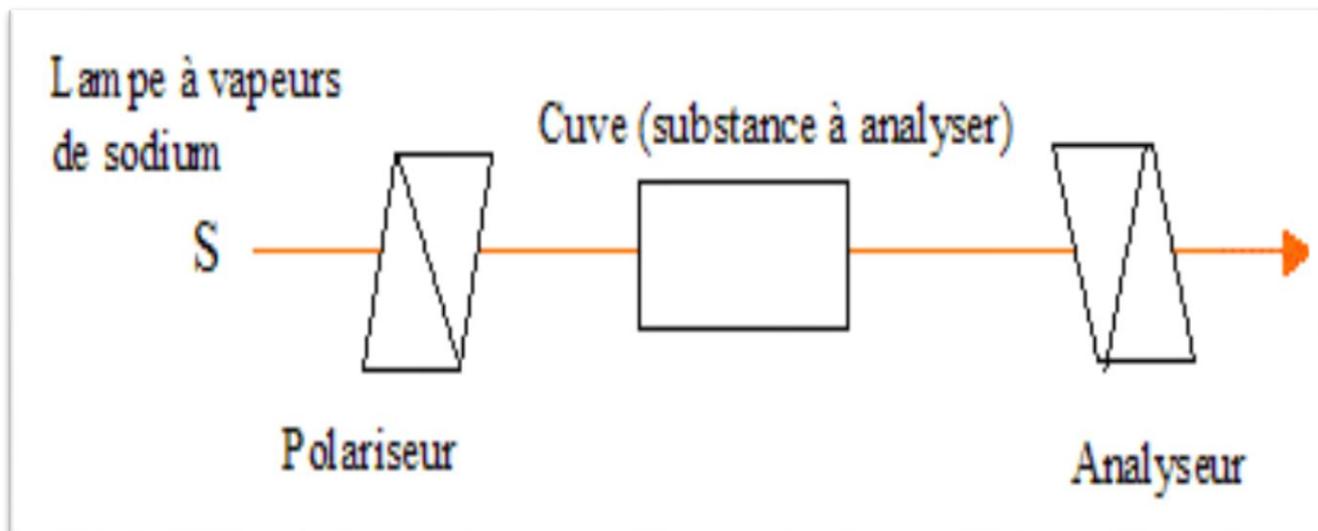


Figure 15 : Schéma du principe de fonctionnement d'un polarimètre

La répartition proposée du matériel de l'unité physicochimique est présentée dans la figure suivante :

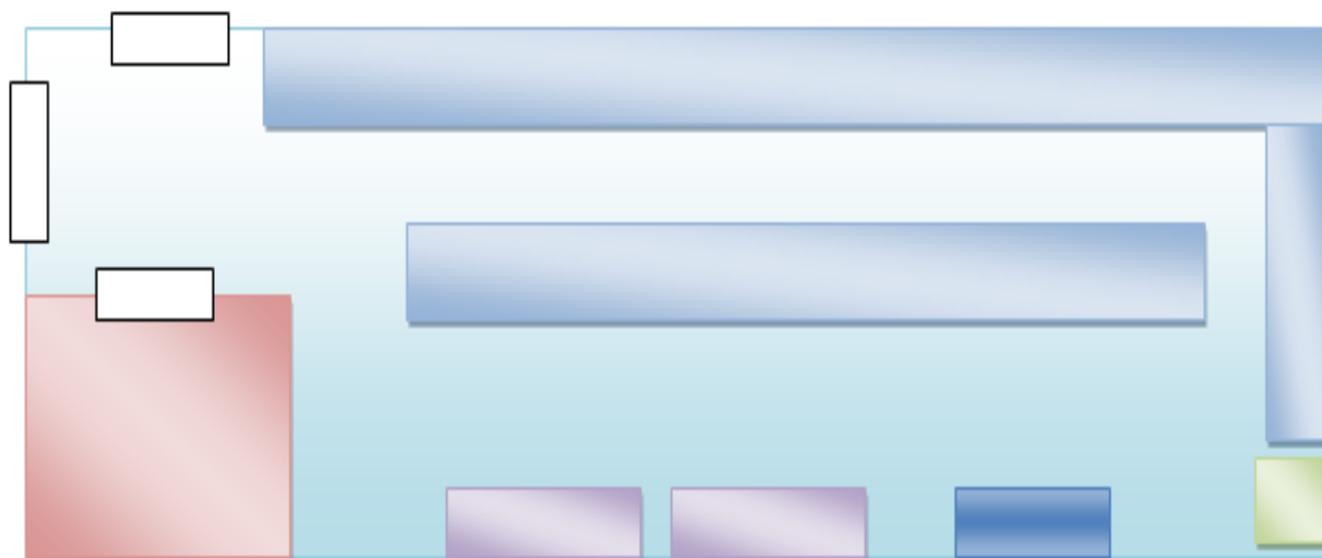
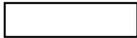


Figure 16: Schéma de répartition du matériel de l'unité physico-chimique

Tableau 7: Légende du matériel de l'unité physicochimique

	Porte
	Palliasse et appareillage
	Hotte
	Armoire
	Table de balance
	Zone SM

III.2.2.2. Unité pharmaco-technique

- **Dissolutest :**

Utilisé pour contrôler la solubilité du PA et l'estimation du temps nécessaire pour la libération de PA de sa forme galénique dans le tractus digestif.



Figure 17 : Dissolutest

Deux types d'appareil sont utilisés

✓ Appareil à panier :

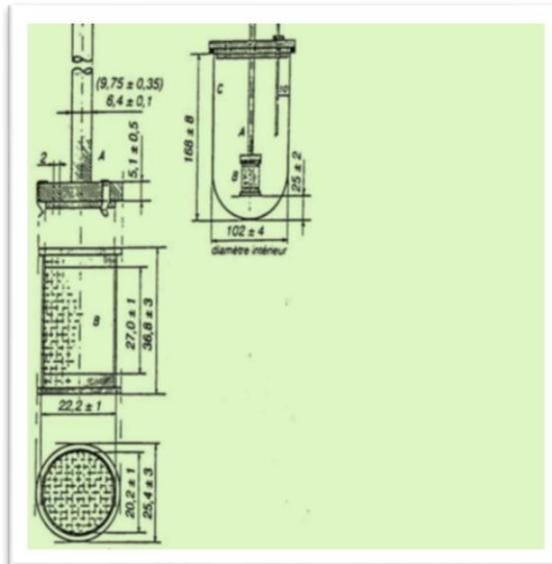


Figure 13 : Dissolutest à panier

✓ Appareil à palette :

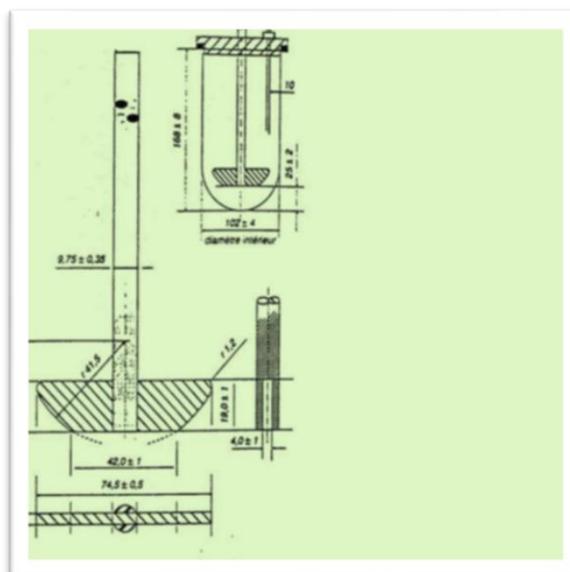


Figure 14 : Dissolutest à palette

- **Duromètre :**

Cet appareil est destiné à mesurer la résistance à la rupture par écrasement des comprimés dans des conditions définies.



Figure 18 : Duromètre

- **Friabilimètre :**

Utilisé pour estimer la résistance des comprimés.



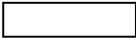
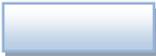
Figure 19: Friabilimètre

La répartition proposée du matériel de l'unité pharmaco-technique est présentée de la façon suivante :



Figure 20: Schéma de répartition du matériel de l'unité pharmaco-technique

Tableau 8: légende du matériel de l'unité pharmaco-technique

	Porte
	Palliasse et appareillage
	Armoire
	Table de balance

III.2.2.3. Unité microbiologique

- **Appareil de filtration (rampe de filtration) :**

Utilisé pour l'essai de stérilité pour les produits obligatoirement stériles.



Figure 21 : Rampe de filtration

- **Membranes de filtration :**

Utilisées pour la filtration dans l'essai de stérilité leurs porosités ne doit pas excéder 0,45µm.

- **Des membranes de nitrate de cellulose :** utilisées pour les solutions aqueuses, huileuses ou faiblement alcooliques.
- **Des membranes d'acétate de cellulose :** pour les solutions fortement alcooliques.
- **Des membranes spéciales :** sont utilisées pour certains produits tels que les antibiotiques

- **Milieux de culture :**

Support qui permet la croissance des microorganismes ce qui permet leur étude. Utilisés pour l'essai de stérilité (produits obligatoirement stérile) ou le dénombrement des germes indicateurs de la qualité totale (produits non obligatoirement stériles)

- **Milieu liquide au thioglycolate :** est principalement destiné à la recherche des bactéries anaérobies mais il permet aussi de détecter des bactéries aérobies, après incubation à 30-35°C. Utilisé pour l'essai de stérilité.
- **Milieu à l'hydrolysate de caséine :** convient à la fois à la recherche des levures et moisissures et des bactéries aérobies, après incubation à 20-25°C. Utilisé pour l'essai de stérilité.
- **Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja :** Pour le dénombrement des germes aérobies totaux.
- **Milieu Sabouraud glucosé gélosé additionné d'un antibiotique :** Pour le dénombrement des levures et des moisissures.

Incubateur : pour l'incubation des milieux de cultures.

Le matériel de l'unité microbiologique est reparti de la façon suivante :

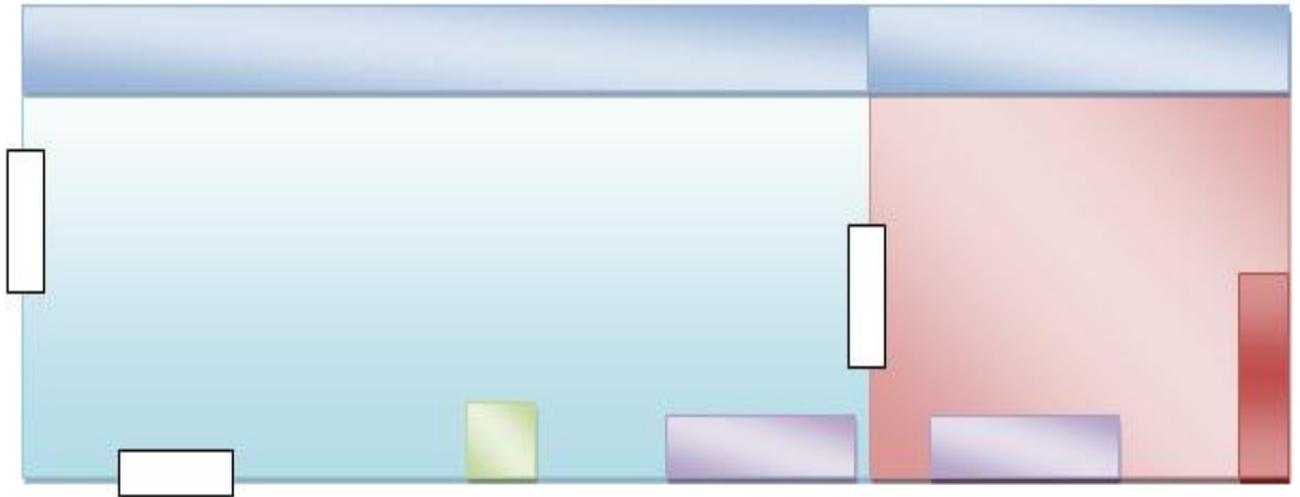
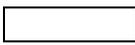


Figure 22: Schéma de répartition du matériel de l'unité microbiologique

Tableau 9: Légende du matériel de l'unité microbiologique

	Porte
	Palliase et appareillage
	Hotte à flux laminaire
	Armoire
	Table de balance
	Salle blanche

En plus de la verrerie, les boîtes de pétri que le laboratoire doit en disposer suffisamment, il y a autres matériels essentiels pour effectuer les tests.

Tableau 10: Autre matériel essentiel et sa répartition dans les unités

Matériel	Unité
- Lampe UV	Physicochimie
- Microscope	Physicochimie – Pharmaco-technie- Microbiologie
- Balance analytique	Physicochimie – Pharmaco-technie- Microbiologie
- pH mètre	Physicochimie – Pharmaco-technie
- Viscosimètre	Physicochimie – Pharmaco-technie
- Conductimètre	Physicochimie – Pharmaco-technie
- Plaque chauffante	Physicochimie – Pharmaco-technie
- Bain marie	Physicochimie – Pharmaco-technie
- Vortex	Physicochimie – Pharmaco-technie
- Centrifugeuse	Physicochimie – Pharmaco-technie
- Plaque chauffante	Physicochimie – Pharmaco-technie
- Bain marie	Physicochimie – Pharmaco-technie
- autoclave	Physicochimie – Pharmaco-technie- Microbiologie
- Pied à coulisse	Physicochimie

III.2.3. Préparation des documents

III.2.3.1 Les procédures

Une procédure est définie comme « Manière spécifiée d'effectuer une activité ou un processus » Norme ISO 8402.

Une procédure a pour but :

- ✓ Garder le savoir- faire.
- ✓ Harmoniser les pratiques entre différents acteurs réalisant une même activité.
- ✓ Assurer la qualité des résultats.
- ✓ Formation des nouveaux arrivants.

Les procédures rédigées sont représentées de la manière suivante :

- Dans toutes les pages figure l'entête de la procédure qui présente l'adresse du laboratoire de contrôle qualité et donc indique ; la faculté de médecine avec le logo de la faculté de Tlemcen, le nouveau département de pharmacie et le laboratoire de contrôle qualité. Une zone sera dédiée au titre de la procédure ainsi qu'une autre zone

ou il sera mentionner la référence de la procédure (PR numéro+année /la version), la date de création et le numéro de la page.

 <div style="text-align: center;"> <p>Faculté de médecine Département de pharmacie Laboratoire de contrôle qualité</p> </div> 		
Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Reference :
	Titre	Date :
		Page : /

Figure 23: Entête de la procédure

- En bas de la première page figure un tableau qui présente les dates des signatures et donc de validation de la procédure par le rédacteur, le vérificateur, et l'approbateur.
- Le plan des procédures rédigées est le suivant :
 1. Objet.
 2. Domaine d'application.
 3. Responsabilités.
 4. Plan de la procédure.
 5. Définitions et abréviation.
 6. Principe.
 7. Documents de référence.
 8. Liste des destinataires.
 9. Historique du document.
 10. Lecteurs /praticiens

	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Date			
Signature			

- Historique du document est représenté par un tableau qui permet d'enregistrer toute modification. Présenté dans l'avant dernière page il précise :

La référence, la date de modification, la raison de modification, le rédacteur, le vérificateur, l'approbateur et la date d'approbation.

9. Historique du document :

Référence	Date de modification	Raison de modification	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur	Date d'approbation

Figure 24:Tableau de l'historique de la procédure

- La dernière page présente le tableau des lecteurs /praticiens qui sert de preuve de la disponibilité de la procédure pour les praticiens. Ce tableau précise : le numéro de la procédure, nom et prénom, la qualité du praticien, la date de la lecture, approbation du praticien et la signature.

10. Lecteurs /praticiens :

N°PR	Nom /Prénom	Qualité	Date	Lue et approuvée	Signature

Figure 25:Tableau des lecteurs / praticiens

- Présentation de chaque procédure :

Ces procédures sont destinées à aider le personnel du futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département à travailler en toute sécurité et efficacité. Les procédures préparées sont au nombre de six et sont :

- ✓ Gestion des documents qualité
- ✓ Echantillonnage
- ✓ Stockage des produits chimiques
- ✓ Etiquetage des réactifs
- ✓ Sécurité au laboratoire
- ✓ Le nettoyage

a. Procédure N° (PR0118/1) : Gestion des documents qualité :

Une documentation rigoureusement gérée est un élément essentiel. Cette procédure permet d'orienter le personnel vers une bonne gestion des documents tout au long leur cycle de vie.

 <p>Faculté de médecine Département de pharmacie Laboratoire de contrôle qualité</p> 		
Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Reference : PR0118/1
	Gestion des documents qualité	Date : Page : 1/6

The figure displays six pages of a document management procedure for quality documents. Each page is headed by the Faculty of Medicine, Department of Pharmacy, and Quality Control Laboratory. The pages are numbered 1 through 6, indicating they are part of a larger document. The content includes:

- Page 1:** Objectifs, Domaines d'application, Responsabilité, Plan de la procédure, Définitions et abréviations.
- Page 2:** Définitions et abréviations (continued), Principes.
- Page 3:** Principes (continued), Documents de référence.
- Page 4:** Documents de référence (continued), Liste des documents.
- Page 5:** Liste des documents (continued), Rédaction du document.
- Page 6:** Rédaction du document (continued), Lecture (prévision).

Figure 26: Procédure de gestion des documents qualité

b. Procédure N° (PR0218/1):Echantillonnage :

La fiabilité des résultats du laboratoire pour prouver la conformité ou la non-conformité d'un produit dépend de la technique d'échantillonnage. Cette dernière permet d'avoir un échantillon représentatif du lot complet. La procédure suivante fournit les informations nécessaires au bon déroulement de cette opération.

c. Procédure N° (PR0318/1): Stockage des produits chimiques :

Cette procédure présente les informations nécessaires et les mesures préventives pour effectuer le stockage des produits chimiques en minimisant les risques pour le personnel et le laboratoire.



**Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité**



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0318/1
	Stockage des produits chimiques	Date : Page : 1/5

**Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité**

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0318/1
	Stockage des produits chimiques	Date : Page : 1/5

1. Objet :
Ces procédures ont pour objet de fournir les informations nécessaires et les mesures préventives pour que le stockage des produits chimiques dans le laboratoire soit fait dans les meilleures conditions de conservation et de sécurité possible.

2. Domaines d'application :
Ces procédures s'appliquent aux opérations de stockage des produits chimiques en particulier les produits chimiques dangereux.

3. Responsabilités :
Ces procédures s'adressent à toutes les personnes chargées de stockage des produits chimiques.

4. Plan de la procédure.
1. Objet.
2. Domaines d'application.
3. Responsabilités.
4. Plan de la procédure.
5. Définitions et abréviations.
6. Principes.
6.1. Principaux risques.
6.2. Types de stockage des produits chimiques dans le laboratoire en mesure préventive.
6.3. Liste des destinations.

5. Définitions et abréviations :

- Produits chimiques dangereux : substances ou mélanges qui peuvent causer des dangers pour la santé, l'environnement ou des dangers physiques.
- Produits incompatibles : des produits qui en rejoignant les uns avec les autres provoquent des explosions, des incendies ou une émission de gaz toxiques, ou produisent d'autres effets dangereux.

6. Principes :

6.1. Principaux risques :
Les principaux risques associés au stockage des produits chimiques dans le laboratoire sont :

- Le risque d'explosion ou d'incendie.
- Le risque de contamination d'ambiance.
- La contamination des emballages.
- L'apparition de danger potentiel par le produit.

6.2. Types de stockage des produits chimiques dans le laboratoire en mesure préventive :

- Le stockage général : se fait dans un local spécial prévu pour limiter la propagation de incendies et faciliter les interventions des secours : se local selon le stockage à long et à moyen terme des produits en deux gros compartiments de quantités importantes de divers produits.
- Mesures préventives :
 - Des étiquettes indiquent l'identification de tous les produits à l'intérieur et à l'extérieur du local.
 - Le stockage de tous les produits se fait en respectant les règles de danger.
 - Classement des produits dangereux et autres de façon à limiter le temps de séjour du personnel dans le local.
 - Plan de stockage basé sur la séparation des produits incompatibles affiché.
 - L'identification de stockage des produits dangereux ou de la sécurité dans le local.

6.3. Liste des destinations.

Date	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Signature			

**Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité**

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0318/1
	Stockage des produits chimiques	Date : Page : 1/5

7. Documents de référence :
Le stockage des produits chimiques au laboratoire - ED 601-ADE-MEDBOHE TECHNOLOGIE

**Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité**

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0318/1
	Stockage des produits chimiques	Date : Page : 1/5

8. Liste des destinations.

Destinataire	Nombre d'exemplaires	Date
Chef de laboratoire	1	Chargé / Bureau du Chef de Laboratoire

9. Historique du document :

Révision	Nom de modification	Raison de modification	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur	Date d'approbation

10. Lancement prévisionnel :

NO. PR	NOM PRENEUR	QUANTITE	DATE	EN UN EXEMPLAIRE	SIGNATURE

Figure 28: Procédure de stockage des produits chimiques

d. Procédure N° (PR0418/1):Étiquetage des réactifs :

L'identification exacte des réactifs ainsi que leur étiquetage sont très importants pour minimiser les risques d'erreurs.



**Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité**



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0418/1
	Étiquetage des réactifs	Date : Page : 1/6



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0418/1
	Étiquetage des réactifs	Date: Page: 1/6

1. Objet :
Ces procédures à pour objet de définir les règles d'étiquetage des réactifs du laboratoire de contrôle qualité.

2. Domaines d'application :
Ces procédures s'appliquent aux opérations d'étiquetage des réactifs.

3. Responsabilités :
La responsabilité de l'élaboration est mise de prime en charge et d'assurer le respect de la présente procédure.
Les analyses et les solutions sont mises à disposition de la présente procédure.

4. Plan de la procédure :
1. Objet
2. Domaines d'application
3. Responsabilités
4. Plan de la procédure
5. Définitions et abréviations
6. Révisé :

6.1. Classes de danger
6.2. Programme de danger
6.3. Règles générales d'étiquetage
7. Documents de référence
8. Liste des documents
9. Lettres préfixes

Date	Rédacteur	Vérificateur	Approuver



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0418/1
	Étiquetage des réactifs	Date: Page: 1/6

5. Définitions et abréviations :

- Le règlement CLP « est le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/253/CEE et 1992/61/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. CLP est une abréviation qui signifie en anglais, « Classification, Labeling, Packaging » et traduit « classification, étiquetage, emballage ». Ce règlement définit les règles en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques pour les zones de travail et de la consommation.
- Substances : les éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont obtenus par une réaction de production chimique ou mécaniquement par séparation ou par traitement de produits naturels ou par séparation de produits naturels ou par séparation de produits naturels ou par séparation de produits naturels.
- Mélanges : solutions composées de deux substances ou plus.
- Classes de danger : selon du danger, qu'il s'agisse d'un danger physique, d'un danger pour la santé ou d'un danger pour l'environnement.
- Contenus de danger : la division des zones dans chaque classe de danger, précisant la gravité du danger.
- Programmes de danger : une composition graphique qui comprend des symboles et d'autres éléments graphiques destinés à communiquer des informations relatives au danger.
- Mentions d'avertissement : une mention indiquant le degré de gravité d'un danger par une mention d'avertissement.
- Danger : une mention d'avertissement pour les dangers les plus graves.
- Attention : une mention d'avertissement pour les dangers les moins graves.
- Mentions de danger : une phrase qui donne le nom du danger que présente une substance ou un mélange dangereux.
- Conseils de précaution : une phrase destinée à donner des conseils de précaution pour réduire ou éviter les effets néfastes dus à l'exposition à une substance ou à un mélange dangereux.



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0418/1
	Étiquetage des réactifs	Date: Page: 1/6

6. Préavis :
L'étiquetage des produits chimiques dangereux est un élément important de protection de la santé et de sécurité dans le laboratoire. L'étiquetage communique les informations nécessaires en matière de santé, sécurité, et protection de l'environnement aux personnes qui peuvent être exposées aux dangers de ces produits.

6.1. Classes de danger :
Les différents classes de danger définies par le règlement CLP sont :

- Classes de danger physique
- Classes de danger pour la santé
- Classes de danger pour l'environnement

6.2. Programme de danger :
Les programmes de danger prescrits par le règlement CLP sont au nombre de neuf.





Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0418/1
	Étiquetage des réactifs	Date: Page: 4/6

6.3. Règles générales d'étiquetage :
Les informations nécessaires dans l'étiquette des réactifs doivent être :

- L'identification du produit
- L'identité du fournisseur
- La concentration
- La date d'expiration du réactif
- La date de préparation
- Programmes de danger
- Mentions d'avertissement
- Mentions de danger
- Conseils de précaution
- Conditions de conservation

Pour les solutions des réactifs préparées par le laboratoire il faut aussi préciser :

- La date de préparation
- La solution de prépaire (solutions ou sels)

Pour les solutions volumétriques préparées au laboratoire il faut préciser en plus :

- La date de standardisation
- La norme de standardisation

7. Documents de référence :
Règles GHS de bonne pratique appliquées par les laboratoires de contrôle qualité Pharmaceutiques.

REGLEMENT (CE) N°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL DU 16 DECEMBRE 2008 RELATIF A LA CLASSIFICATION, A L'ETIQUETAGE ET A L'EMBALLAGE DES SUBSTANCES ET DE MELANGES, MODIFIANT ET ABROGEANT LES DIRECTIVES 67/253/CEE ET 1992/61/CE ET MODIFIANT LE REGLEMENT (CE) N°1907/2006.



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0418/1
	Étiquetage des réactifs	Date: Page: 5/6

8. Liste des documents :

Document	Contenu et importance	Date
Chef de laboratoire	1	Chaque semaine du Chef de Laboratoire

9. Historique du document :

Version	Etat de modification	Responsable	Vérificateur	Approuver	Date d'approbation



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0418/1
	Étiquetage des réactifs	Date: Page: 6/6

10. Lettres préfixes :

MPPE	MPPE	MPPE	MPPE	MPPE	MPPE
MPPE	MPPE	MPPE	MPPE	MPPE	MPPE

Figure 29: Procédure d'étiquetage des réactifs

e. Procédure N° (PR0518/1):Sécurité au laboratoire :

Cette procédure fournis les règles générales de sécurité en précisant les obligations et les interdictions.



**Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité**



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0518/1
	Sécurité au laboratoire	Date : Page : 1/5



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0518/1
	Sécurité au laboratoire	Date : Page : 1/5

1. Objet :
Cette procédure a pour objet de définir les règles générales de sécurité au laboratoire de contrôle qualité.

2. Domaines d'application :
Cette procédure s'applique à tout personnel travaillant dans le laboratoire de contrôle qualité.

3. Responsabilité :
Le chef de laboratoire est tenu de faire respecter la présente procédure. Tout le personnel du laboratoire est tenu à respecter la présente procédure.

4. Flux de la procédure :
1. Objet
2. Domaines d'application
3. Responsabilité
4. Flux de la procédure
5. Définitions et abréviations
6. Principes
6.1 Règles générales de sécurité au laboratoire
7. Documents de référence
8. Liste des destinations

Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Signature		



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0518/1
	Sécurité au laboratoire	Date : Page : 1/5

5. Définitions et abréviations :

- Danger biologique : des risques qui résultent de la manipulation des microorganismes et qui représentent une menace pour la santé.
- Pseudo-germes : cytotaxons non-vivants qui agissent sur des cellules.

6. Principes :
Le personnel du laboratoire est tenu à différents risques biologiques, chimiques et radiologiques lors de son travail dans le laboratoire. Le respect des règles générales de sécurité permet de minimiser ces risques.

6.1. Règles générales de sécurité au laboratoire :

- Les vêtements :
 - Porter des vêtements de sécurité (blanc ou rose foncé) comportant la protection ouïe, et des chaussures adaptées.
 - Porter des gants lors des manipulations.
 - Attacher les cheveux.
 - Ne pas laisser pendre ses cheveux dans les paillasses.
 - Laisser libre l'entrée des manches du laboratoire.
- Danger des paillasses
 - Bien se tenir le nez au-dessus.
 - Vérifier le matériel avant l'utilisation.
 - S'assurer que tous les produits sont étiquetés.
 - Lire et respecter les étiquettes et les pictogrammes.
 - Lire les notes avant toute manipulation.
 - Vérifier régulièrement les équipements et les installations de sécurité.
 - Bien fermer le personnel aux règles de sécurité.
 - Fermeture du matériel du personnel.
 - Fermeture du personnel aux techniques des germes nocifs.
 - Utiliser la boîte lors des manipulations des produits dangereux.
- Les interdictions :
 - Fumer, boire, manger dans le laboratoire.
 - Porter des vêtements ou des chaussures inadaptés.
 - Bénéficier du traitement dans le laboratoire.
 - Travailler seul dans le laboratoire.
 - Manipuler sans vêtements protecteurs.
 - Courir dans le laboratoire.
 - Digérer à la bouche.



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0518/1
	Sécurité au laboratoire	Date : Page : 1/5

- Retourner à l'entrée des produits biologiques et chimiques infectieux, toxiques ou explosifs.
- Manipuler les produits dangereux uniquement avec des gants et un pansement.

7. Documents de référence :
Règles OMS de bonnes pratiques appliquées par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutiques.

8. Liste des destinations.

Destinations	Nombre d'exemplaires	Rem
Chef de laboratoire	1	Chargé Bureau du Chef de Laboratoire



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0518/1
	Sécurité au laboratoire	Date : Page : 4/5

9. Historique du document :

Révisions	Date de modification	Raison de modification	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur	Date d'approbation



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de contrôle qualité

Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Réf: PR0518/1
	Sécurité au laboratoire	Date : Page : 5/5

10. Lecteurs (gratifications) :

N°	Nom (Nom)	Qualité	Date	Lu et approuvé	Signature

Figure 30: Procédure de sécurité au laboratoire

f. Procédure N° (PR0618/1):Nettoyage:

Cette procédure présente les recommandations et les étapes nécessaires pour garder une bonne hygiène du laboratoire. Le matériel utilisé pour le nettoyage des locaux et de verrerie, ainsi que les méthodes suivies sont cités dedans.

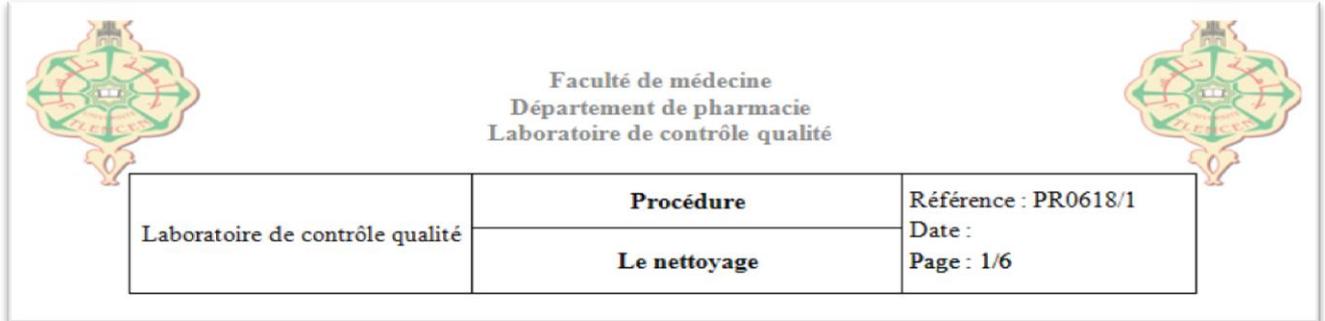


Figure 31: Entête de la procédure de nettoyage

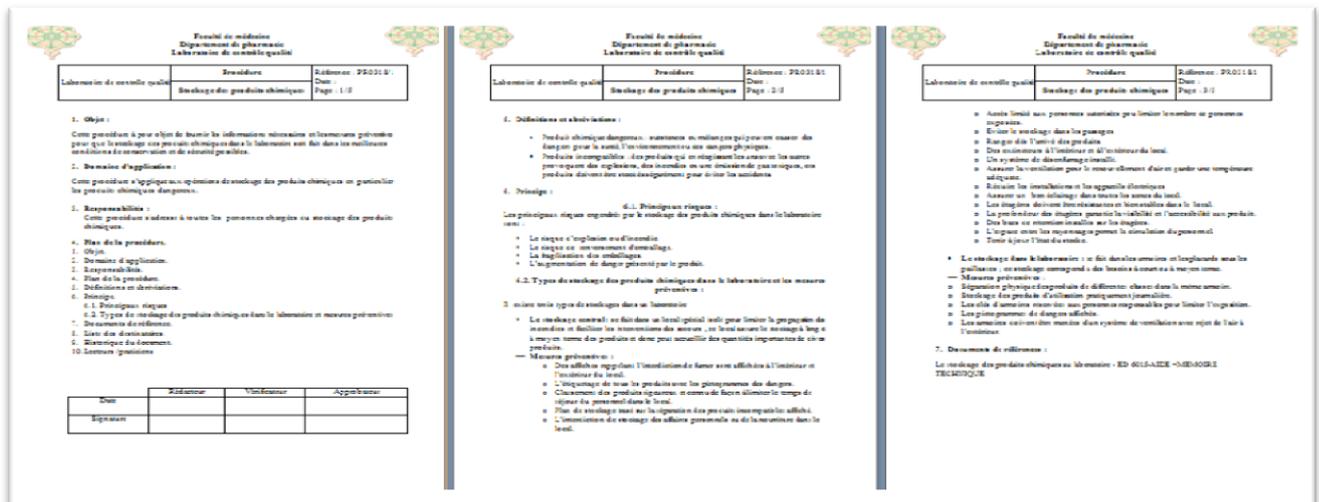


Figure 32: Procédure de nettoyage

III.2.3.2. Les enregistrements techniques

Les enregistrements techniques préparés ont pour but de garder la traçabilité des analyses faites par le laboratoire ainsi que leurs résultats.

Ces enregistrements se présentent de la façon suivante :

L'entête du document mentionne : la faculté de médecine le département de pharmacie le laboratoire de contrôle qualité (LCQ) en plus du logo de l'université de Tlemcen et la qualité du formulaire



Figure 33: Entête des formulaires techniques

La fin du document se déclare par un tableau de signature des personnes concernées.

<i>Signature du demandeur d'analyse</i>	<i>Signature du responsable du LCQ</i>
---	--

Figure 34: Tableau de la signature de la demande d'analyse

Les enregistrements techniques préparés pour le futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie Tlemcen sont au nombre de trois et sont :

- ✓ La demande d'analyse
- ✓ La fiche d'analyse
- ✓ Certificat d'analyse

Les enregistrements techniques sont présentés de la façon suivante:

- **La demande d'analyse :**

C'est un formulaire standard qui doit être rempli et qui accompagne chaque échantillon soumis au laboratoire.

Ce formulaire doit fournir les informations suivantes :

- ✓ Les dates de réception et de péremption

- ✓ Les informations sur le demandeur d'analyse à savoir le nom l'adresse le numéro de téléphone et /ou l'adresse messagerie.
- ✓ Le numéro d'enregistrement d'échantillon attribué par le laboratoire
- ✓ Le numéro de lot d'échantillon
- ✓ Une description du produit à savoir la DCI, le nom de spécialité, la composition, la forme galénique, le dosage, la taille d'échantillon.
- ✓ Des spécifications concernant l'analyse, le stockage
- ✓ Des observations supplémentaires.



Faculté de médecine Département de pharmacie LCQ



DEMANDE D'ANALYSE

Date de réception :	N° d'enregistrement :
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Date de péremption :	N° de lot :
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Nom du demandeur d'analyse :	
<input type="text"/>	
Adresse messagerie / N° de tel du demandeur d'analyse :	Adresse du demandeur d'analyse :
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Description du produit :

Nom de lot :

DCI :

Nom de spécialité :

Composition :

La forme galénique :

Le dosage :

La taille de l'échantillon :

La date de péremption :

Spécifications pour l'analyse :

Spécifications pour le stockage :

Observations supplémentaires :

Signature du demandeur d'analyse	Signature du responsable du LCQ
----------------------------------	---------------------------------

Figure 35: Formulaire de la demande d'analyse

- **La fiche d'analyse :**

C'est un document utilisé par l'analyste pour enregistrer les données des tests effectués sur l'échantillon.

Pour chaque échantillon portant un numéro d'identification plusieurs fiches d'analyse sont attribuées, réparties dans les différentes unités et réunies à la fin, pour pouvoir remplir le certificat d'analyse.

La fiche d'analyse proposée comporte les informations suivantes :

- ✓ Les dates de réception, d'exécution des analyses et d'accomplissement des analyses
- ✓ Le numéro d'enregistrement.
- ✓ L'unité.
- ✓ Le(s) nom(s) des analyste(s).
- ✓ Une description d'échantillon.
- ✓ Un tableau qui comporte le nom et le numéro d'essai, méthode, norme, résultat et interprétations.
- ✓ Une conclusion quant à la conformité ou la non-conformité d'échantillon.
- ✓ Les signatures de manipulateur d'analyste chef service et du responsable de laboratoire de contrôle qualité.

Faculté de médecine Département de pharmacie LCQ

FICHE D'ANALYSE

Date de réception: N° d'enregistrement :

Date d'exécution des analyses : Unité :

Date d'accomplissement des analyses :

Nom(s) de(s) analyste(s):

Description de l'échantillon:

Nom et N° d'essai	Méthodes	Normes	Résultats	Interprétation

Conclusion :

Echantillon conforme
 Echantillon non conforme

Signature du manipulateur Signature du chef service Signature du responsable de LCQ

Figure 36: Formulaire de fiche d'analyse

- **Le certificat d'analyse :**

Pour chaque échantillon contrôlé par le laboratoire un certificat d'analyse est rempli en se basant sur les fiches d'analyses.

Le certificat d'analyse proposé comporte les informations suivantes :

- ✓ Les dates de réception, d'accomplissement des analyses et de péremption.
- ✓ Le numéro d'enregistrement d'échantillon attribué par le laboratoire et le numéro de lot.
- ✓ Les informations concernant le demandeur d'analyse à savoir le nom adresse, numéro de téléphone et /ou adresse messagerie.
- ✓ Une description d'échantillon.
- ✓ Les références aux spécifications.

- ✓ Un tableau qui comporte les unités, essais, résultats, interprétations.
- ✓ Une conclusion sur la conformité ou la non-conformité d'échantillon.
- ✓ La signature du responsable du laboratoire de contrôle qualité.

Faculté de médecine Département de pharmacie LCQ

CERTIFICAT D'ANALYSE

Date de réception : N° d'enregistrement :

Date d'accomplissement des analyses : N° de lot :

Date de réception : Nom du demandeur d'analyse :

Adresse messagerie / N° Tel du demandeur d'analyse : Adresse du demandeur d'analyse :

Description de l'échantillon :

Références aux spécifications :

Unité	Essais	Résultats	Interprétations
Physicochimique			
Pharmaco technique			
Microbiologique			
Toxicologique			

Conclusion :

Echantillon conforme Echantillon non conforme

Signature du responsable du LCQ

Figure 37: Formulaire du certificat d'analyse

III.2.3.3. Le logbook

C'est un document très important que chaque équipement doit avoir, qui donne les informations nécessaires sur l'équipement et l'historique des opérations majeurs effectuées.

Le modèle proposé pour le futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie est constitué d'une page de garde, une page où figurent les informations concernant l'appareil et les autres pages comportent un tableau pour enregistrer les manipulations leurs dates le manipulateur et sa signature ainsi que des remarques.

L'entête de chaque page comprend l'adresse du futur laboratoire ; faculté de médecine, nouveau département ainsi que le logo de l'université de Tlemcen.



Figure 38: Entête des pages du logbook

Date	Matière	Matière	Expérience	Remarque

Figure 39:Modèle de logbook proposé

Résultats

IV. Résultats

Dans le but de faciliter le travail dans le futur laboratoire, garder et transmettre le savoir-faire pour former les nouveaux arrivants, et assurer la traçabilité. Des documents ont été élaborés comme résultats de ce travail.

Les documents sont :

- ✓ Les procédures
- ✓ Les enregistrements techniques
- ✓ Le logbook

Les procédures



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0118/1
	Gestion des documents qualité	Date : 04/07/2018 Page : 1/6

1. Objet :

Cette procédure a pour objet de mettre en œuvre un système de gestion des documents qualité qui permet de gérer les documents qualité tout au long de leur cycle de vie.

2. Domaine d'application :

Cette procédure s'applique à l'ensemble des documents qualité existant dans le laboratoire de contrôle qualité.

3. Responsabilités :

Le responsable du laboratoire de contrôle qualité est tenu de prendre en compte et de faire respecter la présente procédure.

Le responsable d'assurance qualité est tenu de prendre en compte et de faire respecter la présente procédure.

4. Plan de la procédure.

- Objet.
- Domaine d'application.
- Responsabilités.
- Plan de la procédure.
- Définitions et abréviations.
- Principe.
 - o Gestion des documents qualité
 - o Maîtrise du cycle de vie des documents
 - o Présentation de la méthode d'élaboration d'un document qualité (procédures)
- Documents de référence.
- Liste des destinataires.
- Historique du document.
- Lecteurs /praticiens

	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Date			
Signature			



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0118/1
	Gestion des documents qualité	Date : 04/07/2018 Page : 2/6

5. Définitions et abréviations

- Documents : un support qui contient et véhicule des informations et qui se présente sous forme d'un support en papier ou support informatique.
- Copie : document photocopié d'après un document original et portant une mention manuscrite indiquant qu'il s'agit d'une copie. L'objet de la copie sera également mentionné.
- Durée de conservation : durée pendant laquelle sera conservé un document archivé.
- Système documentaire : est un ensemble structuré et organisé de documents de natures différentes.
- Gestion documentaire : est l'ensemble des processus dans un environnement donné qui permettent de gérer un document, sur un support solide ou dématérialisé, de sa création à sa destruction, en passant parfois par une phase de conservation.
- Certificat d'analyse : liste des méthodes analytiques appliquées à un échantillon en particulier, avec les résultats obtenus, et les critères d'acceptation. Il indique si, oui ou non, l'échantillon répond bien à la spécification.
- Fiche d'analyse : formulaire imprimé, carnet ou moyens électroniques (dossiers électroniques) pour enregistrer les informations sur l'échantillon, ainsi que sur les réactifs et solvants utilisés, les méthodes appliquées, les calculs effectués, les résultats et toutes autres informations ou observations pertinentes.
- Fiche de diffusion : c'est un tableau identifiant le document à diffuser avec le nombre de copies et les noms des bénéficiaires.
- Manuel qualité : document qui décrit le laboratoire, son niveau de qualité et souligne les actions mises en œuvre pour l'améliorer.
- Procédure : document qualité qui définit les étapes à entreprendre pour réaliser une tâche et définit les responsabilités de chacun.
- Modes opératoires : document qualité opérationnel qui décrit en détail comment réaliser une tâche.
- Enregistrement : document qualité qui permet de conserver les données relatives à une action.
- Pyramide documentaire : forme qui présente la structure et la relation des documents qualité dans un organisme.



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0318/1
	Gestion des documents qualité	Date : 04/07/2018 Page : 3/6

- Norme : une norme désigne un ensemble de spécifications décrivant un objet, un être ou une manière d'opérer. Il en résulte un principe servant de règle et de référence technique.
- Spécification : liste détaillée des critères d'acceptation pour les méthodes prescrites d'analyses auxquelles la substance ou le produit pharmaceutique doit se conformer pour garantir la qualité souhaitée.
- Critère d'acceptation pour un résultat analytique : indicateurs prédéfinis et documentés établissant qu'un résultat se trouve dans ou en dehors des limites indiquées dans la spécification.
- Signature : enregistrement de la personne ayant accompli une action ou un examen en particulier. Il peut s'agir des initiales, de la signature manuscrite complète, d'un sceau personnel ou d'une signature électronique authentifiée et sécurisée.
- BPL : Bonnes pratiques de laboratoire
- LCQ : Laboratoire de contrôle qualité
- PR : Procédure

6. Principe :

6.1. Gestion des documents qualité :

Le laboratoire de contrôle qualité doit gérer rigoureusement les documents qualité pour pouvoir prouver la conformité de ses activités aux principes des BPL. La gestion documentaire se définit essentiellement par la maîtrise du cycle de vie des documents.

6.2. Maîtrise du cycle de vie des documents :

Pour pouvoir gérer les documents qualité le LCQ doit mettre en œuvre les activités suivantes :

- **Création, approbation et diffusion des documents qualité :**

La création d'un document qualité suit un besoin en document exprimé par le personnel du laboratoire.

La rédaction se fait par une personne compétente suivant le modèle établie par le laboratoire.

La vérification se fait par la personne responsable dans le domaine d'application du document (chimiste ou biologiste chef service).



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0318/1
	Gestion des documents qualité	Date : 04/07/2018 Page : 4/6

L'approbation se fait par le responsable de l'assurance qualité qui assure la diffusion du document aux personnes concernées par une fiche de diffusion.

- **Révision et modifications des documents qualité:**

Chaque document qualité doit être périodiquement revu et mis à jour autant que nécessaire. Le besoin d'une modification peut être exprimé par le personnel ou suivant la mise à jour des normes applicable par le laboratoire.

La mise à jour des documents qualité suit le même schéma que la rédaction (un rédacteur compétant, vérification par un responsable dans le secteur d'application et approbation par le responsable d'assurance qualité).

Le responsable d'assurance qualité est tenu d'informer le personnel sur les modifications appliquées à chaque document qualité, et assurer la diffusion et la disponibilité des documents révisé aux personnes concernée.

Le personnel doit confirmer par signature qu'il a pris connaissance des modifications effectuées.

- **Conservation des documents qualité :**

Les documents qualité doivent être conservés dans des bonnes conditions qui les protègent de toute détérioration pour une durée de cinq ans.

6.3. Présentation de la méthode d'élaboration d'un document qualité (procédures) :

La rédaction de document qualité est soumise aux critères suivants :

- Chaque feuille du document doit contenir le cartouche dans lequel est affiché le logo du laboratoire, le type du document, la référence (numéro d'identification), la date de création et le numéro de la page.
- Un deuxième cartouche est affiché en bas de la première page qui indique la date et la signature du rédacteur, du vérificateur et de l'approbateur.
- Tous les documents qualifiés contiennent, dans leurs dernières pages, les trois tableaux ; liste des destinataires historiques du document et lecteurs/Praticiens.
- Le numéro d'identification du document qualité est donné selon son ordre chronologique dans l'année, la référence est donc du modèle suivant : le type du document suivi de son ordre chronologique puis de l'année en cours / version.
- La rédaction se fera au caractère 12 du Times New Roman.

7. Documents de références :

- Norme ISO 17025
- Norme ISO 9001
- Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité Pharmaceutique



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0118/1
	Gestion des documents qualité	Date : 04/07/2018 Page : 5/6

8. Liste des destinataires.

Destinataires	Nombre d'exemplaires	Lieu
Chef du laboratoire	1	Classeur / Bureau du Chef du Laboratoire

9. Historique du document :

Référence	Date de modification	Raison de modification	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur	Date d'approbation



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0118/1
	Echantillonnage	Date : 04/07/2018 Page : 1/6

1. Objet :

Cette procédure a pour objet de déterminer la façon d'effectuer un prélèvement et constituer un échantillon représentatif des matières premières à analyser.

2. Domaine d'application :

Cette procédure s'applique aux opérations d'échantillonnage des matières premières.

3. Responsabilités :

Le responsable du laboratoire est tenu de prendre en compte et de faire respecter la présente procédure.

Les analystes sont tenues à respecter la présente procédure.

4. Plan de la procédure.

1. Objet.
2. Domaine d'application.
3. Responsabilités.
4. Plan de la procédure.
5. Définitions et abréviations.
6. Principe.
 - 6.1. Plan d'échantillonnage
 - 6.2. Matériel de prélèvement
 - 6.3. Précautions à prendre
 - 6.4. Etiquetage et enregistrement des échantillons
7. Documents de référence.
8. Liste des destinataires.
9. Historique du document.
10. Lecteurs /praticiens

	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Date			
Signature			



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0218/1
	Echantillonnage	Date : 04/07/2018 Page : 2/6

5. Définitions et abréviations :

- Echantillon: partie d'un matériel recueilli conformément à une méthode d'échantillonnage définie. La taille de tout échantillon doit être suffisante pour permettre d'effectuer tous les essais prévus, y compris les doubles pour effectuer l'analyse et conserver un échantillon de dépôt.
- Echantillon représentatif: échantillon obtenu selon une méthode d'échantillonnage destinée à assurer que les différentes propriétés d'un matériel non uniforme sont proportionnellement représentées.
- Echantillon de dépôt: échantillon recueilli et réservé pour les contrôles ultérieurs. La taille de l'échantillon de dépôt doit être suffisante pour permettre au moins deux analyses de confirmation.
- Manipulation d'échantillon : ceci désigne la manipulation à laquelle les échantillons sont soumis pendant le procédé d'échantillonnage, depuis la sélection à partir du matériau d'origine jusqu'à l'obtention de tous les échantillons analysés.
- Sous-échantillon : ce mot désigne une portion de l'échantillon obtenue par la sélection ou par la division.
- Echantillon de laboratoire : matériau d'origine remis au laboratoire.
- Echantillon à analyser : l'échantillon préparé à partir de l'échantillon de laboratoire.
- Préparation des échantillons : c'est la description des procédures suivies pour sélectionner la portion à analyser à partir de l'échantillon. Elle comprend : traitement pratiqué dans le laboratoire ; mélange ; concentration ; mise en cône et quartage ; griffage, broyage et mise en poudre.
- Prélèvement à analyser : ceci désigne le matériau même, pesé ou mesuré en vue des analyses.
- Echantillonnage : au sens le plus général désigne : le processus de prélèvement ou de constitution d'un échantillon. Il comprend : un plan d'échantillonnage, prélèvements, et la constitution d'un échantillon à partir des prélèvements.
- Notion d'homogénéité : état d'un lot dont tous les éléments sont rigoureusement identiques entre eux.

Notion d'hétérogénéité : état d'un lot dont les éléments ne sont pas rigoureusement identiques entre eux deux types d'hétérogénéité :

- **Hétérogénéité de constitution** : c'est une propriété intrinsèque de l'ensemble des éléments constitutifs du lot considéré qui ne sont jamais tous rigoureusement identiques entre eux.
- **Hétérogénéité de distribution** : c'est une propriété de la distribution spatiale ou temporelle des éléments constitutifs du lot. Des forces extérieures peuvent soit l'accroître (ségrégation spontanée due à la pesanteur), soit la réduire (homogénéisation permettant d'atteindre une hétérogénéité faible, mais non nulle).



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0218/1
	Echantillonnage	Date : 04/07/2018 Page : 3/6

- Méthode d'échantillonnage: opérations complètes d'échantillonnage à appliquer à des fins précises sur un lot déterminé.
- Registre d'échantillonnage: relevé écrit des opérations d'échantillonnage effectuées ou ils figurent la date de l'échantillonnage, la méthode d'échantillonnage utilisée, une description des récipients et du matériel échantillonné, des notes concernant les éventuelles anomalies, ainsi que toutes autres observations pertinentes, et le nom et la signature de la personne ayant effectué l'échantillonnage.
- Lot: un lot est la quantité d'un médicament qui est fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication.

6. Principe :

L'échantillonnage est une opération importante destinée à prélever une fraction de la matière appelée échantillon dans le but de contrôler la qualité, l'échantillon doit être représentatif pour pouvoir extrapoler les résultats de l'échantillon sur le lot entier.

Le plan d'échantillonnage et les méthodes d'échantillonnage doivent être bien définies et à la disposition du personnel.

6.1. Plan d'échantillonnage :

- **Prélèvement simple au hasard** : adapté aux lots considérés homogènes.
- **Prélèvement stratifié au hasard** : adapté aux lots présentant une hétérogénéité consiste à la constitution d'un échantillon moyen à partir sous-groupes obtenus après division du lot en groupe puis sous-groupes.
- **Echantillonnage double au hasard** : on effectue un double échantillonnage simple ou stratifié au hasard.

6.2. Matériel de prélèvement

Les prélèvements sont réalisés en statique, on a recours à des sondes, spatules et cuillères pour les solides. Des pipettes, préleveurs des liquides pour les liquides.

6.3. Précautions à prendre

Les opérations relatives à l'échantillonnage doivent être effectuées avec soin.

L'opérateur doit avoir à sa disposition tous les outils nécessaires pour effectuer l'échantillonnage.

Le matériel d'échantillonnage doit être propre pour éviter toute contamination.



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0218/1
	Echantillonnage	Date : 04/07/2018 Page : 4/6

L'opérateur est tenu à prélever assez d'unités dans le cas où l'échantillonnage concerne des produits finis.

Il convient de prélever assez de matières pour pouvoir diviser l'échantillon en trois parties :

- Une pour l'analyse immédiate.
- La deuxième pour la confirmation.
- La troisième en cas de litige.

Les récipients utilisés pour la conservation des échantillons doivent être inertes vis-à-vis les échantillons et les protéger de l'humidité, l'air et la lumière, et doivent être correctement étiquetés.

6.4. Étiquetage et enregistrement des échantillons :

Une étiquette qui porte un numéro d'enregistrement doit être attribuée à chaque échantillon.

Un registre sous forme d'un livre doit être tenu pour enregistrer les opérations d'échantillonnage effectuées ou il est mentionné le numéro d'enregistrement, la date de réception et l'unité dans laquelle l'échantillon a été envoyé.

7. Documents de références

- Norme ISO 17025
- Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique.
- Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques- recueil de directives et autres documents

8. Liste des destinataires.

Destinataires	Nombre d'exemplaires	Lieu
Chef du laboratoire	1	Classeur / Bureau du Chef du Laboratoire



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0318/1
	Stockage des produits chimiques	Date : 04/07/2018 Page : 1/5

1. Objet :

Cette procédure a pour objet de fournir les informations nécessaires et les mesures préventives pour que le stockage des produits chimiques dans le laboratoire soit fait dans les meilleures conditions de conservation et de sécurité possibles.

2. Domaine d'application :

Cette procédure s'applique aux opérations de stockage des produits chimiques en particulier les produits chimiques dangereux.

3. Responsabilités :

Cette procédure s'adresse à toutes les personnes chargées du stockage des produits chimiques.

4. Plan de la procédure.

1. Objet.
2. Domaine d'application.
3. Responsabilités.
4. Plan de la procédure.
5. Définitions et abréviations.
6. Principe.
 - 6.1. Principaux risques
 - 6.2. Types de stockage des produits chimiques dans le laboratoire et mesures préventives
7. Documents de référence.
8. Liste des destinataires.
9. Historique du document.
10. Lecteurs /praticiens

	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Date			
Signature			



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0318/1
	Stockage des produits chimiques	Date : 04/07/2018 Page : 2/5

5. Définitions et abréviations :

- Produit chimique dangereux : substances ou mélanges qui peuvent causer des dangers pour la santé, l'environnement ou des dangers physiques.
- Produits incompatibles : des produits qui en réagissant les uns avec les autres provoquent des explosions, des incendies ou une émission de gaz toxiques, ces produits doivent être stockés séparément pour éviter les accidents.

6. Principe :

6.1. Principaux risques :

Les principaux risques engendrés par le stockage des produits chimiques dans le laboratoire sont :

- Le risque d'explosion ou d'incendie.
- Le risque de renversement d'emballage.
- La fragilisation des emballages.
- L'augmentation de danger présenté par le produit.

6.2. Types de stockage des produits chimiques dans le laboratoire et les mesures préventives :

Il existe deux types de stockages dans un laboratoire

- **Le stockage central** : se fait dans un local spécial isolé pour limiter la propagation des incendies et faciliter les interventions des secours, ce local assure le stockage à long et à moyen terme des produits et donc peut accueillir des quantités importantes de divers produits.
- **Mesures préventives** :
 - ✓ Des affiches rappelant l'interdiction de fumer sont affichées à l'intérieur et l'extérieur du local.
 - ✓ L'étiquetage de tous les produits avec les pictogrammes des dangers.
 - ✓ Classement des produits rigoureux et connu de façon à limiter le temps de séjour du personnel dans le local.
 - ✓ Plan de stockage basé sur la séparation des produits incompatibles affiché.
 - ✓ L'interdiction de stockage des affaires personnels ou de la nourriture dans le local.
 - ✓ Accès limité aux personnes autorisées pour limiter le nombre de personnes exposées.
 - ✓ Eviter le stockage dans les passages.



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0318/1 Date : 04/07/2018 Page : 3/5
	Stockage des produits chimiques	

- ✓ Ranger dès l'arrivée des produits.
- ✓ Des extincteurs à l'intérieur et à l'extérieur du local.
- ✓ Un système de désenfumage installé.
- ✓ Assurer la ventilation pour le renouvellement d'air et garder une température adéquate.
- ✓ Réduire les installations et les appareils électriques.
- ✓ Assurer un bon éclairage dans toutes les zones du local.
- ✓ Les étagères doivent être résistantes et bien stables dans le local.
- ✓ La profondeur des étagères garantit la visibilité et l'accessibilité aux produits.
- ✓ Des bacs de rétention installés sur les étagères.
- ✓ L'espace entre les rayonnages permet la circulation du personnel.
- ✓ Tenir à jour l'état du stocke.
- **Le stockage dans le laboratoire** : se fait dans les armoires et les placards sous les paillasses ; ce stockage correspond à des besoins à court ou à moyen terme.

Mesures préventives :

- ✓ Séparation physique des produits de différentes classes dans la même armoire.
- ✓ Stockage des produits d'utilisation pratiquement journalière.
- ✓ Les clés d'armoires réservées aux personnes responsables pour limiter l'exposition.
- ✓ Les pictogrammes de dangers affichés.
- ✓ Les armoires doivent être menées d'un système de ventilation avec rejet de l'air à l'extérieur.

7. Documents de références

Le stockage des produits chimiques au laboratoire - ED 6015-AIDE –MEMOIRE
TECHNIQUE



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0418/1
	Etiquetage des réactifs	Date : 04/07/2018 Page : 1/6

1. **Objet :**

Cette procédure a pour objet de définir les règles d'étiquetage des réactifs du laboratoire de contrôle qualité.

2. **Domaine d'application**

Cette procédure s'applique aux opérations d'étiquetages des réactifs.

3. **Responsabilités**

Le responsable du laboratoire est tenu de prendre en compte et d'assurer le respect de la présente procédure.

Les analystes et les techniciens sont tenus à respecter la présente procédure.

4. **Plan de la procédure.**

1. Objet.
2. Domaine d'application.
3. Responsabilités.
4. Plan de la procédure.
5. Définitions et abréviation.
6. Principe.
 - 6.1. Classes de danger
 - 6.2. Pictogrammes de danger
 - 6.3. Règles générales d'étiquetage
7. Documents de référence.
8. Liste des destinataires.
9. Historique du document.
10. Lecteurs /praticiens

	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Date			
Signature			



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0418/1
	Étiquetage des réactifs	Date : 04/07/2018 Page : 2/6

5. Définitions et abréviations

- Le règlement CLP : c'est le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. CLP est une abréviation qui signifie en anglais, « **Classification, Labelling, Packaging** » c'est-à-dire « **classification, étiquetage, emballage** ». Ce règlement définit les règles en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques pour les secteurs du travail et de la consommation.
- **Substances** : les éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont obtenus par tout procédé de production contenant éventuellement tout additif nécessaire pour préserver la stabilité du produit et toute impureté résultant du procédé, à l'exclusion de tout solvant pouvant être séparé sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition.
- **Mélanges** : solutions composés de deux substances ou plus.
- **Classes de danger** : nature du danger, qu'il s'agisse d'un danger physique, d'un danger pour la santé ou d'un danger pour l'environnement.
- Catégories de danger: la division des critères dans chaque classe de danger, précisant la gravité du danger;
- Pictogramme de danger: une composition graphique qui comprend des symboles et d'autres éléments graphiques destinée à communiquer des informations spécifiques sur le danger.
- Mention d'avertissement: un mot indiquant le degré de gravité d'un danger pour avertir la personne exposée de l'existence d'un danger potentiel; on distingue les deux mentions d'avertissement :
 - ✓ Danger : une mention d'avertissement pour les dangers les plus graves.
 - ✓ Attention: une mention d'avertissement pour les dangers les moins graves.
- Mention de danger: une phrase qui décrit la nature du danger que présente une substance ou un mélange dangereux.
- Conseil de prudence: une phrase décrivant les mesures recommandées pour réduire ou prévenir les effets néfastes dus à l'exposition à une substance ou à un mélange dangereux.



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0418/1
	Étiquetage des réactifs	Date : 04/07/2018 Page : 3/6

6. Principe :

L'étiquetage des produits chimiques dangereux est un élément important de protection de la santé et de sécurité dans le laboratoire ; l'étiquette communique les informations nécessaires en matière de santé, sécurité, et protection de l'environnement aux personnes qui peuvent être exposés aux dangers de ces produits.

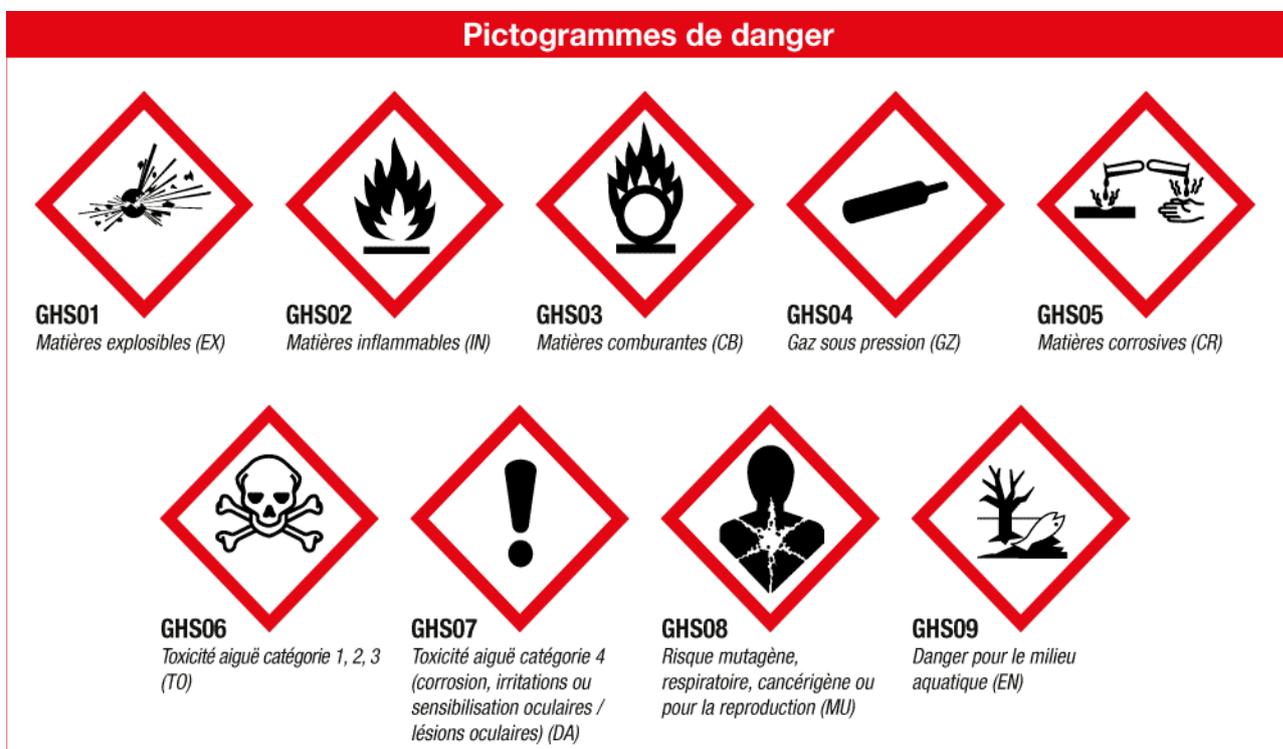
6.1. Classe de danger

Les différentes classes de danger définies par le règlement CLP sont :

- Classes de danger physique
- Classes de danger pour la santé
- Classes de danger pour l'environnement

6.2. Pictogrammes de danger :

Les pictogrammes de danger prescrits par le règlement CLP sont au nombre de neuf :





Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0418/1
	Etiquetage des réactifs	Date : 04/07/2018 Page : 4/6

6.3. Règles générale d'étiquetage :

Les informations contenues dans l'étiquette des réactifs chimiques sont :

- L'identification du produit
- L'identité du fournisseur
- La concentration
- La date d'ouverture du récipient
- La date de péremption
- Pictogrammes de danger
- Mention d'avertissement
- Mention de danger
- Conseils de prudence
- Conditions de conservation

Pour les solutions des réactifs préparées par le laboratoire il faut aussi préciser :

- La date de préparation
- Les initiales du préparateur (technicien ou analyste)

Pour les solutions volumétriques préparées au laboratoire il faut préciser en plus :

- La date de standardisation
- Le facteur de standardisation

7. Documents de références :

Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité Pharmaceutique.

RÈGLEMENT (CE) N°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0518/1
	Sécurité au laboratoire	Date : 04/07/2018 Page : 1/5

1. Objet :

Cette procédure a pour objet de fournir les règles générales de sécurité au laboratoire de contrôle qualité.

2. Domaine d'application :

Cette procédure s'applique à toute personne travaillant dans le laboratoire de contrôle qualité.

3. Responsabilités :

Le chef du Laboratoire est tenu de faire respecter la présente procédure.

Tout le personnel du laboratoire est tenu à respecter la présente procédure.

4. Plan de la procédure.

1. Objet.
2. Domaine d'application.
3. Responsabilités.
4. Plan de la procédure.
5. Définitions et abréviations.
6. Principe.
7. Règles générales de sécurité au laboratoire
8. Documents de référence.
9. Liste des destinataires.
10. Historique du document.
11. Lecteurs /praticiens

	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Date			
Signature			



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0518/1
	Sécurité au laboratoire	Date : 04/07/2018 Page : 2/5

5. Définitions et abréviations :

- Danger biologique : des risques qui résultent de la manipulation des microorganismes et qui représentent une menace pour la santé.
- Pictogramme : symbole conventionnel qui signifie un risque déterminé.

6. Principe :

Le personnel du laboratoire est exposé à différents risques biologiques, chimiques et radioactifs lors de son travail dans le laboratoire ; le respect des règles générales de sécurité permet de minimiser ces risques.

6.1. Règles générales de sécurité au laboratoire :

• Les obligations :

- Porter des vêtements de sécurité (blouse en coton fermée) y compris la protection oculaire, et des chaussures adaptés.
- Porter des gants lors des manipulations.
- Attacher les cheveux.
- Ne rien laisser traîner sur le sol ou dans les paillasses.
- Laisser libre l'accès des allées du laboratoire.
- Ranger les paillasses.
- Bien connaître le travail à effectuer.
- Vitrifier le matériel avant l'utilisation.
- S'assurer que tous les produits sont étiquetés.
- Lire et respecter les étiquettes et les pictogrammes.
- Laver les mains avant et après chaque utilisation.
- Vitrifier régulièrement les équipements et les installations de sécurité.
- Bien former le personnel aux règles de sécurité.
- Fourniture du matériel du premiers secours.
- Formation du personnel aux techniques des premiers secours.
- Utiliser la hotte lors des manipulations des produits dangereux.



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0518/1
	Sécurité au laboratoire	Date : 04/07/2018 Page : 3/5

• **Les interdictions :**

- Fumer boire manger dans le laboratoire.
- Porter des vêtements ou des chaussures inadaptées.
- Stocker la nourriture dans le laboratoire.
- Travailler seul dans le laboratoire.
- Manipuler sans vêtements protecteurs.
- Courir dans le laboratoire.
- Pipeter à la bouche.
- Renverser à l'évier des produits biologiques ou radioactifs ou chimiques inflammables, toxiques ou explosifs.
- Manipuler un produit inflammable à proximité d'une flamme ou d'un point chaud.

7. Documents de références :

Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique.

8. Liste des destinataires.

Destinataires	Nombre d'exemplaires	Lieu
Chef du laboratoire	1	Classeur / Bureau du Chef du Laboratoire



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0618/1
	Le nettoyage	Date : 04/07/2018 Page : 1/6

1. Objet

Cette procédure a pour but de maintenir une bonne statue d'hygiène générale de l'environnement et de la verrerie du laboratoire.

2. Domaine d'application

Cette procédure s'applique à différentes structures du laboratoire ainsi qu'à la verrerie du laboratoire.

3. Responsabilités

Le responsable de l'opération de nettoyage est tenu de prendre en compte et faire respecter la présente procédure.

4. Plan de la procédure.

1. Objet.
2. Domaine d'application.
3. Responsabilités.
4. Plan de la procédure.
5. Définitions et abréviations.
6. Principe.
 - 6.1. Nettoyage des locaux
 - 6.2. Nettoyage et stérilisation de la verrerie
7. Documents de référence.
8. Liste des destinataires.
9. Historique du document.
10. Lecteurs / praticiens

	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Date			
Signature			



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0618/1
	Le nettoyage	Date : 04/07/2018 Page : 2/6

5. Définitions et abréviations

- Nettoyage : Le nettoyage est l'action qui consiste à retirer les résidus et souillures des surfaces et donc réduire le nombre des micro-organismes, les laissant visuellement propres et aptes à être désinfectés efficacement.
- Stérilisation : Une opération qui vise à détruire les microorganismes d'une façon durable.
- Stérile : Un niveau d'assurance stérilité où la probabilité d'existence d'un microorganisme viable est de 10^{-6} .
- Détergents : Des produits chimiques qui contiennent des agents de surface qui permettent le détachement des salissures des surfaces.
- Désinfectant : Un nom qui regroupe les produits chimiques ayant une seule ou plusieurs propriétés suivantes : Bactéricide, Levuricide, Fongicide, Sporicide, Virucide.
- Cercle de Sinner : Une combinaison des quatre facteurs qui influencent l'efficacité du nettoyage c'est facteurs sont : l'action chimique produite par l'utilisation des produits de nettoyage, l'action mécanique du matériel du nettoyage sur les surfaces faites par le personnel, l'action de température et l'action du temps.

6. Principe

Le nettoyage des locaux et de la verrerie est impliqué dans la démarche qualité du laboratoire parce qu'il contribue à la sécurité en diminuant significativement la contamination des surfaces. Pour garantir une bonne efficacité de l'opération de nettoyage il faut répondre à certaines exigences à savoir :

- ✓ Ne pas altérer les surfaces.
- ✓ Ne pas être un facteur de contamination ou vecteur de transfert de contamination d'une zone à une autre.
- ✓ Ne pas contribuer à l'étalement des salissures.
- ✓ Il faut toujours commencer par les zones les moins sales vers les zones les plus sales et dans le sens du flux d'air.
- ✓ Il faut respecter les fiches de sécurité des produits utilisés pour le nettoyage.

6.1. Nettoyage des locaux

6.1.1. Matériels :

- Chariot de ménage
- Détergents et désinfectants de surface
- Chiffonnettes
- Poubelle
- Balai



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0618/1
	Le nettoyage	Date : 04/07/2018 Page : 3/6

- Balai trapèze
- Bandes à gaz coton polyester lavables
- Raclette
- Balai télescopique

6.1.2. Méthode

Quoi	Combien	Comment
Sol	Une fois par jours	<ul style="list-style-type: none">- Commencer par la zone la plus propre vers la zone la moins propre.- Une étape de préparation qui consiste à l'évacuation des déchets et enlèvement des souillures grossières.- Une étape de nettoyage en utilisant le balais trapèze avec gaze imprégnée de produits détergents et désinfectants sols- Une étape de rinçage à l'eau claire.- Enfin une étape de séchage avec une raclette.
Murs	Semestriel	<ul style="list-style-type: none">- En utilisant le balai télescopique après avoir couvrir les surfaces
Surfaces et plan de travail	Quotidiennement , après manipulation ou avant si nécessaire	<ul style="list-style-type: none">- Une étape de préparation qui consiste à l'évacuation des déchets, dégagement des supports et enlèvement des souillures grossières.- Une étape de nettoyage à l'eau mélangée aux produits détergents et désinfectants de surfaces- Une étape de rinçage à l'eau claire- Une étape de séchage utilisant des Chiffonettes propres

6.2. Nettoyage et stérilisation de la verrerie

6.2.1. Matériel :

- Produits détergents / désinfectants
- Brosse de nettoyage de la verrerie
- Support pour le séchage de la verrerie
- Boite en inox avec volets
- Stérilisateur autoclave



Laboratoire de contrôle qualité	Procédure	Référence : PR0618/1
	Le nettoyage	Date : 04/07/2018 Page : 4/6

6.2.2. Méthode :

- **Nettoyage :**

- Immersion de la verrerie dans l'eau avec les produits détergents et désinfectants mélangés ensemble ou bien utilisation de l'un après l'autre toute en respectant la fiche des produits qui indique la concentration utilisée et le temps de contact.
- Rinçage à l'eau claire.
- Séchage dans le support de séchage de verrerie.

- **Stérilisation :**

- Étapes de nettoyage (sans séchage). On ne stérilise bien que ce qui est propre.
- Emballage de la verrerie dans des boites en inox avec les volets ouverts (Perméables à la vapeur d'eau).
- Introduire dans le stérilisateur autoclave.
- Respecter la température et la durée de stérilisation.
- Faire sortir les boites d'inox à la fin de la stérilisation.
- Fermer les volets pour conserver la stérilité dans le temps.

7. Documents de références :

Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives pharmaceutiques, Annexe 2,
WHO Technical Report Series 957, 2010

8. Liste des destinataires.

Destinataires	Nombre d'exemplaires	Lieu
Chef du laboratoire	1	Classeur / Bureau du Chef du Laboratoire

Les enregistrements techniques



DEMANDE D'ANALYSE

Date de réception :

N° d'enregistrement :

Date de péremption :

N° de lot :

Nom du demandeur d'analyse :

Adresse du demandeur d'analyse :

Adresse messagerie / N° de tel du demandeur d'analyse :

Description du produit :

Numéro de lot :

DCI :

Nom de spécialité :

Composition :

La forme galénique :

Le dosage :

La taille de l'échantillon :

La date de péremption :

Spécifications pour l'analyse :

.....

Spécifications pour le stockage :

.....

Observations supplémentaires :

.....

Signature du demandeur d'analyse

Signature du responsable du LCQ



FICHE D'ANALYSE

Date de réception:

N° d'enregistrement :

Date d'exécution des analyses :

Unité :

Date d'accomplissement des analyses :

Nom(s) de(s)analyste(s):

Description de l'échantillon:

.....

Non et N°d'essais	Méthode	Normes	Résultats	Interprétation

Conclusion :

- Échantillon conforme
- Échantillon non conforme

Signature du manipulateur

Signature du chef service

Signature du responsable du LCQ



CERTIFICAT D'ANALYSE

Date de réception :

N° d'enregistrement :

Date d'accomplissement des analyses :

N° de lot :

Date de péremption :

Nom du demandeur d'analyse :

Adresse messagerie / N° Tel du demandeur d'analyse:

Adresse du demandeur d'analyse:

Description de l'échantillon :

.....
.....

Références aux spécifications :

.....

Unité	Essais	Résultats	Interprétations
Physicochimique			
Pharmaco technique			
Microbiologique			
Toxicologique			

Conclusion :

Echantillon conforme

Echantillon non conforme

Signature du responsable du LCQ

Le Logbook



**Faculté de médecine
Département de pharmacie
LCQ**



LOGBOOK

Nom de l'appareil



**Faculté de médecine
Département de pharmacie
LCQ**



Nom de l'appareil :

Le nom du fabricant:

Le modèle :

L'adresse du fabricant :

Le numéro de série :

**Numéro de tel / adresse messagerie
du fabricant :**

Discussion

Durant ces mois d'études on a effectué un travail en se référant aux normes internationales, qui pourra aider à la création, au lancement et la validation du futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie pour la sous-traitance et éventuellement le contrôle des produits fabriqués au sein de la future chaîne pilote ainsi que la participation à la recherche scientifique.

L'autorisation pour effectuer de sous-traitance est conditionnée par deux conditions :

- ✓ La première c'est la validation du futur laboratoire par le LNCPP (laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques) après l'autorisation de l'agence nationale du médicament, et avoir effectué un audit qualité, cette validation constitue la preuve de la conformité du laboratoire aux exigences des principes des bonnes pratiques de laboratoire.
- ✓ La deuxième c'est l'accord des deux ministères, de santé et d'enseignement supérieur pour autoriser le futur laboratoire à effectuer des sous-traitances de contrôle des produits pharmaceutiques.

On a défini le futur laboratoire de contrôle qualité du nouveau département de pharmacie ; en proposant un plan et une séparation des différentes structure du bâtiment ainsi que l'installation du matériel et des équipements nécessaires pour lancer les différentes analyses.

On a aussi préparé des procédures de gestion des documents qualité, d'échantillonnage, de stockage des produits chimiques, d'étiquetage des réactifs, de sécurité au laboratoire et de nettoyage qui fournissent les informations et les recommandations pour que le travail au sein du laboratoire s'effectuera en toute sécurité et efficacité. Cette démarche permettra de garder le savoir-faire en cas de changement du personnel, et s'assurer que les travaux vont être effectués en toute harmonie conformément aux références.

On a proposé des modèles pour les enregistrements techniques à savoir la demande d'analyse, la fiche d'analyse et le certificat d'analyse qui enregistrent les données et gardent les traces des échantillons, des tests effectués et leurs résultats; ainsi qu'un modèle de logbook pour assurer une traçabilité de l'utilisation de l'appareillage du laboratoire.

Notre travail n'est qu'une initiation pour un projet prometteur pour la formation et le développement de la pharmacie à la ville de Tlemcen et l'ouest du pays en général. Une

étude approfondie en fonction de l'avancement des travaux est nécessaire pour atteindre les objectifs tracés.

Conclusion

Le futur laboratoire de contrôle qualité des médicaments du nouveau département pharmacie de Tlemcen sera chargé de faire des contrôles dans un but de garantir et assurer la qualité des médicaments et peut être d'autres produits pharmaceutiques. Il va permettre de réaliser des contrôles physicochimiques, pharmacotechniques, microbiologiques et aussi toxicologique au niveau de l'animalerie dans les meilleures conditions pratiques.

Notre travail est l'initiation d'un projet de création d'un laboratoire de contrôle qualité répondant aux normes internationales et certifié par le LNCPP de l'Algérie, qui doit être développé et détaillé en fonction des conditions de la réalisation et de l'avancement des autres projets en parallèle.

La documentation (demande d'analyse, fiche d'analyse et un certificat d'analyse), les procédures (gestion des documents qualité, de stockage, d'échantillonnage, de stockage, d'étiquetage et de nettoyage) et les modèles proposés peuvent être adaptés selon l'actualité scientifique ou les changements réglementaires ou environnementaux.

Une informatisation du système de gestion des analyses et de la documentation serait une étape importante pour faciliter le travail et la traçabilité au sein du laboratoire.

Bibliographie

Bibliographie

1. **Conte, Laurence.** Validation des procedes de nettoyage . Application a un cas concret DANS l'industrie pharmaceutique . *Thèse pour obtenir le Diplome d'Etat de docteur en pharmacie.* 27 Juin 2003.
2. **44, Journal officiel de la Republique Algerienne N°.** Loi n°08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985. *Journal officiel de la Republique Algerienne Democratique et Populaire N°44.*
3. **Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard.** *ABREGES de pharmacie, Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication 9 eme édition .* s.l. : Elsevier Masson , 2009.
4. **Faiza, MIRI.** Aspects technico- reglementaires du controle Qualite. *Memoire de fin d'etude pour l'obtention du Diplome de Master en Pharmacie Industrielle .* Universite de Tlemcen : Faculté de Technologie , 08 octobre 2014.
5. **Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique .** *OMS,Série de Rapports techniques ,N° 975,2010 Annexe I.* 2010.
6. **Djerafi, DR.Koudoua.** Gestion des intrants: comparaison entre exigence bpf et norme ISO 9001 VERSION 2008. *Mémoire en vue de l'obtention du Diplome en Pharmacie Industrielle Option Production.* s.l. : Universite de Tlemcen,Faculte de Medecine-Faculte Technologie -Departement de Pharmacie, 2013-2014.
7. **Lambert, Roxane.** *Thèse pour obtenir le Diplome d'Etat de Doceteur en Pharmacie .* s.l. : Universite de Lorraine - Faculte de Pharmacie , 11 février 2013.
8. « **Qu'est-ce que la Pharmacopée ?** - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/0). [Consulté le: 06-janv-2018].
9. **Economique, OECD Organisation de Coopération et de Développement.** Les Principes de l'OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire (tels que révisés en 1997). *Publication de l'OCDE sur l'Hygiène et la Sécurité d l'Environnemet .SERIE SUR les Proncipes DE bonnes pratiques de laboratoire et verification du respect de ces principes Numero 1.* Paris : s.n., 1998.
10. **AFNOR Association Française de Normalisation.** Exigence générales concernant la compétence des laboratoire d'étalonnages et d'essais (ISO/CEI 17025:2005+Cor.1:2006. 2005.
11. **Jean Margrand, Florence Gillet-Goïnard.** *Manager la qualité pour la première fois.* s.l. : Edition d'Organisation, 2006.
12. **Pr.A.Sabbar.** Qualité et Assurance Qualité Normalisation et Certification . *Contrôle de Qualité et Environnement .* s.l. : Universite Mohamed V- AGDAL-Faculte des sciences - departement de chimiE, 2012-2013.

13. **Organisation mondiale de la santé.** *Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques Recueil de directives et autres documents volume 1.* Genève : s.n., 1998.
14. **Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques LNCPP .** [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11lnccp.htm>. [Consulté le: 07-janv-2018].
15. **CITAC(la Coopération sur la Traçabilité Internationale en Chimie Analytique) et EURACHEM (Un point de convergence pour la Chimie Analytique en Europe.** Guide pour la Qualité en Chimie Analytique Aide pour l'Accréditation . *Guide Citac/EURACHEM .* Edition 2002.
16. **Guide des bonnes pratiques de laboratoire.** pdf,laboratoire de pharmacie galénique-faculté de medecine -Tlemcen.
17. **Agence Française de sécurité sanitaire des Pproduits de santé.** BONNES Pratiques de Fabrication . 2007.
18. **S. Canada et S. Canada,** « Q2(R1) : Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie », *aem*, 05-juin-2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/validation-methodes-analyse-texte-methodologie.html>. [Consulté le: 16-janv-2018].
19. **ANSES.** Guide de validation des méthodes d'analyses. *ANSES/PR3/7/01.* 2015.
20. **E.Vinner, et les membres du sous-groupe «Management de la qualité »Groupe de travail SFBC «Accréditation des laboratoires de biologie médicale »(coordonnateur Michel Vaubourdolle).** Recomandations pour la maîtrise des documents et la constitution d'un système documentaire . *Qualité et accréditation en biologie médicale . MANAGEMENT DE LA QUALITE _SG5-06.* 2013.
21. **Toubais, Fatima.** La gestion documentaire les bases d'un système de management de qualité . *8eme journée professionnelle de l'ANTAB.* s.l. : Hopitaux universitaires Paris Nord Val de Seine, 21 octobre 2011.
22. **(ISO), Organisation international de normalisation.** [En ligne] [Citation : 30 1 2018.] <https://www.iso.org/fr/home.html>.
23. **Chastek, Mathieu.** LA sous-traitance pharmaceutique en France etat des lieux et perspectives d'avenir . *Thèse pour obtenir le Diplome d'Etat De Docteur en pharmacie .* s.l. : Universite Henri Poincare-Nancy 1 - Faculté de Pharmacie , 08/06/2009.
24. **Pharmacopée Européenne 6 ème édition** version électronique . 2008.
25. **Journal Officiel de la republique Française.** Annexe IV intitulée" Méthode officielle d'évaluation du potentiel irritant par application sur la membrane chorio-

allantoidin. *Arrêté du 29 novembre 1996 relatif aux méthodes officielles d'analyse nécessaires aux contrôles des produits cosmétiques* . 26 décembre 1996.

Résumé :

Introduction : Le laboratoire de contrôle qualité est l'outil d'évaluation de la qualité des produits pharmaceutiques c'est pourquoi il a une place primordiale dans la chaîne de fabrication des médicaments.

Matériel et méthodes : Notre travail consiste à proposer et préparer un plan et une séparation des différentes unités du futur laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique validé pour la sous-traitance, ainsi que la documentation nécessaire au bon déroulement de ses activités au sein du nouveau département de pharmacie de Tlemcen.

Résultats et discussion : Un plan a été proposé, des procédures ont été rédigé pour : la gestion des documents qualité, échantillonnage, le stockage des réactifs chimiques, l'étiquetage des réactifs, la sécurité au laboratoire et le nettoyage, qui vont être utilisées comme références par le personnel du laboratoire. On a préparé des fiches d'enregistrements techniques à savoir : la demande d'analyse, la fiche d'analyse, le certificat d'analyse qui vont être remplies par le personnel et les clients désirant sous traiter leurs produits au niveau de notre laboratoire. Enfin, un modèle de logbook qui accompagne chaque appareil tout au long de son cycle de vie, a été proposé.

Mots clés : laboratoire, contrôle, qualité, documentation, sous-traitance

Abstract :

Introduction : The laboratory of quality control is the evaluation tool of pharmaceutical products quality ,that is why it has an essential place in the assembly line of medicine

Material and methods: Our work consists in proposing and preparing a plan and separation of the various units of the future laboratory of pharmaceutical quality control validated for subcontracting as well as the documentation necessary for the good progress of its activities within the new department of pharmacy of Tlemcen.

Results and discussion : A plan was proposed ,procedures were drafted for : the management of documents quality, sampling, the storage of chemical réactives , the labeling of reactivés , the safety in the laboratory and the cleaning , which are going to be used as references by the staff of the laboratory .We prepared forms of technical recordings namely : the demand of analysis, the foem of analysis ,the certificate of analysis which are going to be filled by the staff and the customers desiring subcontracting withe the future laboratory .Finally , a model of logbook that accompanies every device throughout its life was proposed.

keywords : Laboratory , control, quality, documentation, subcontracting

ملخص:

مقدمة: مختبر مراقبة الجودة هو أداة لتقييم جودة المنتجات الصيدلانية، وهذا ما يجعله يحتل مكانا رئيسيا في سلسلة إنتاج الأدوية. **الوسائل والطرق:** يقوم عملنا على اقتراح وإعداد مخطط وفصل الوحدات المختلفة لمختبر مراقبة الجودة الصيدلانية المستقبلي ضمن قسم الصيدلة الجديد لولاية تلمسان، المعتمد للتعاقد، وكذلك الوثائق اللازمة للسير الجيد لجميع الأنشطة. **النتائج والمناقشة:** تم اقتراح مخطط، وكتبت إجراءات من أجل إدارة الوثائق، وأخذ العينات، تخزين المواد الكيميائية، وضع العلامات التفاعلية (الملاصقات) على المواد الكيميائية، السلامة في المختبر، والتنظيف، والتي ستستخدم كمراجع من قبل موظفي المختبر. كذلك تم إعداد استمارات: استمارة طلب التحليل، استمارة التحليل، واستمارة شهادة التحليل التي سيتم ملؤها من قبل الموظفين والزبائن الذين يرغبون في التعاقد مع مختبر مراقبة الجودة المستقبلي. وأخيراً، تم اقتراح نموذج سجل يرافق كل جهاز خلال دورة حياته.

الكلمات المفتاحية: مختبر، مراقبة، جودة، وثائق، تعاقد