



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايدتلمسان

Université Aboubekr BELKAID

كلية التكنولوجيا و كلية الطب

Faculté de Technologie et Faculté de médecine

## MEMOIRE

Présenté pour obtenir le diplôme de

### MASTER EN PHARMACIE INDUSTRIELLE

Option: Production

Présenté Par :

Mme Sari Mohammed Rafika

**VALIDATION D'UN LABORATOIRE DE CONTRÔLE  
QUALITE  
DANS UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

*Soutenu le 10 / 09 / 2012 devant le jury composé de :*

<b>K. TAOULI</b>	Professeur à l'U. Tlemcen	<b>Chef de projet</b>
<b>H. GUERMOUCHE</b>	Professeur à l'U. ALGER	<b>Président</b>
<b>B. MOSTEFA KARA</b>	Professeur à l'U. Tlemcen	<b>Examineur</b>
<b>A. GUAFFOUR</b>	Professeur à l'U. Tlemcen	<b>Examineur</b>
<b>Y. HAREK</b>	Professeur à l'U. Tlemcen	<b>Encadreur</b>
<b>Mme CHIALI</b>	Directrice de l'industrie	<b>Maitre de stage</b>

## MEDICACE

Je dédie mon travail à :

- ♣ La mémoire de mon père.
- ♣ Ma très chère mère que sa bénédiction me protège.
- ♣ Mon époux pour sa compréhension, son encouragement  
Surtout son soutien moral.
- ♣ Mes chères sœurs et frères qui m'ont beaucoup encouragé et  
Qui m'ont indiqué la bonne voie en me rappelant toujours que  
La volonté et la persévérance sont gages de réussite.
- ♣ Ma belle-famille et surtout mes enfants qui m'ont aidé et soutenu.



# REMERCIEMENTS

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Contrôle qualité des médicaments, au sein de l'entreprise **CONTINENTAL PHARM (CLP)**.

Mes remerciements s'adressent à madame **KATIA TAOULI** Professeur à l'U. Tlemcen et responsable de ce master, pour m'avoir permis de mener à bien ce mémoire et pour sa disponibilité durant les deux années de travail.

A monsieur le doyen pour son aide efficace pendant la réalisation de ce projet. Qu'il trouve ici toutes les expressions de mes respects.

Au terme de ce travail, je tiens à remercier Monsieur **H.GHERMOUCHE** Professeur à l'U. Alger d'avoir accepté de présider mon jury de mémoire. Qu'il soit assuré de ma profonde reconnaissance et de mes vifs remerciements.

Je suis sensible à l'honneur que m'a fait M. **Y. HAREK** Professeur à l'U. Tlemcen Encadreur de ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude pour les précieux commentaires qu'il m'a apportés.

Je suis également très honorée que les Professeurs **K. TAOULI** Professeur à l'U. Tlemcen, **B. MOSTEFA KARA** Professeur à l'U. Tlemcen et **A. GUAFFOUR** Professeur à l'U. Tlemcen aient bien voulu examiner ce travail.

Je profite également de cette occasion pour remercier Monsieur **DOUADI** qui était Responsable assurance qualité dans l'industrie CLP pour sa fructueuse collaboration et Son aide inconditionnelle qu'il m'a toujours témoigné ainsi que sa sympathie.

Je souhaite remercier spécialement madame **CHIALI** la directrice de l'industrie pharmaceutique CLP de m'avoir permis de bénéficier d'un stage au sein du laboratoire de contrôle qualité et pour son aide et son support technique et la mise à disposition de la zone de contrôle.

## Validation d'un laboratoire de contrôle qualité dans une industrie pharmaceutique

J'adresse mes vifs remerciements aux producteurs, aux ingénieurs et aux techniciens pour toute l'aide qu'ils m'ont apporté durant ce stage.

Je voudrais également exprimer toutes mes reconnaissances à tout le personnel de l'industrie pharmaceutique de CLP et du laboratoire de contrôle qualité en particulier à madame **M.KARROUM**, messieurs **B. RABHI** et **K.BERKANI**.

Je voudrais finir en remerciant toute ma famille que je n'oublie jamais pour m'avoir toujours soutenue pendant toutes ces deux années. Et je suis également reconnaissante à mes nombreux amis et collègues pour l'aide morale qu'ils m'ont accordée.

Enfin, que tous ceux que je n'ai pas cité, non par ingratitude, mais par oubli, trouvent ici le témoignage de mes plus vifs remerciements.

# TABLE DES MATIÈRES

## TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS .....	
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX .....	
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE .....	4
I-1 Présentation de l'industrie continentale pharm. ....	5
I-1-1 Procédure d'organisation .....	6
I-1-2 Organigramme .....	6
I-1-3 Intérêt et rôle du laboratoire de contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique .....	6
I-2 Généralités sur le médicament .....	6
I-2-1 Définition.....	7
I-2-2 Le médicament générique .....	7
I-2-3 Les éléments constitutifs du médicament .....	8
I-2-4 Les formes galéniques du médicament AMODEX.....	8
CHAPITRE II : SITUATION DU TRAVAIL.....	9
II-1-validation et qualité .....	10
II-1-1 Notion de qualité .....	10
II-1-1-1 Contrôle qualité .....	10
II-1-1-2 Système d'assurance qualité .....	12
II-1-1-3 Gestion de qualité .....	13
II-1-1-4 Maitrise de qualité .....	14
II-2- validation et réglementation .....	15
II-2-1 Contexte réglementaire de la validation.....	15
II-2-1-1 Pourquoi validé ?.....	15
II-2-1-2 Historique de la validation.....	15
II-2-1-3 Norme réglementaire et lignes directrices.....	16



II-2-1-3-1	Guides des BPF-GMP .....	16
II-2-1-3-2	Guide des BPL-GLP.....	17
II-2-1-3-3	Autorisation de mise sur le marché (Européenne, nationale et Internationale) .....	18
II-2-1-3-4	Normes réglementaires (ISO/CEI-AFNOR- Pharmacopée).....	18
II-2-1-3-5	Harmonisation (ICH).....	19
II-3-	Validation et qualification .....	20
II-3-1	Terminologie et stratégie de la validation .....	20
II-3-2	Différents types de validation .....	21
II-3-2-1	La validation prospective .....	21
II-3-2-2	La validation concurrentielle .....	21
II-3-2-3	La validation rétrospective .....	21
II-3-2-4	Revalidation .....	22
II-3-3	Qualification des équipements .....	22
II-3-3-1	Qualification Design ou de conception .....	23
II-3-3-2	Qualification d'Installation .....	23
II-3-3-3	Qualification Opérationnelle .....	23
II-3-3-4	Qualification de Performance et maintenance .....	23
II-4-	Validation des méthodes analytiques .....	24
II-4-1	Introduction .....	24
II-4-2	Description d'une méthode d'analyse .....	24
II-4-3	Performances et critères de choix d'une méthode d'analyse.....	24
II-4-4	Validation d'une méthode d'analyse.....	25
II-4-5	Critère de validation .....	25
<b><u>CHAPITRE III</u> : VALIDATION DU LABORATOIRE DE CONTROLE QUALITE .....</b>		<b>27</b>
III-1	Principes généraux .....	28

III-1-1	Introduction.....	28
III-1-2	Objectifs.....	28
III-1-3	Documents nécessaires dans le laboratoire de contrôle....	28
III-2	Les prérequis à la validation .....	31
III-2-1	qualification des locaux.....	31
III-2-1-1	Description.....	31
III-2-1-2	Caractéristiques générales des locaux.....	32
III-2-1-3	Plan signé du laboratoire .....	33
III-2-1-4	Répartition des appareils par salle dans le laboratoire .....	34
III-2-2	Qualification des équipements.....	35
III-2-2-1	Liste des équipements installés et leurs dates de qualification .....	35
III-2-2-2	Formation sur l'équipement .....	38
III-2-2-3	Procédure des équipements .....	38
III-2-2-3-1	Définition.....	39
III-2-2-3-2	Exemples de procédures existants au laboratoire	39
III-2-3	Qualification du personnel .....	39
III-2-3-1	Organigramme validé .....	39
III-2-3-2	Qualifications et responsabilités du personnel .....	40
III-2-3-3	Formation et Certification du personnel .....	40
III-2-4	Stockage et étiquetage des réactifs .....	41
III-2-5	Conditions environnementales .....	42
III-2-5-1	Système de traitement de l'air .....	42
III-2-5-2	L'eau et son élimination .....	43
III-2-5-3	Gestion des déchets .....	43
III-2-5-4	L'électricité.....	43
<b>CHAPITRE IV : DEMARCHE POUR LA VALIDATION .....</b>		<b>44</b>
IV-1	Principe.....	45
IV-2	Organisation et stratégie.....	45



IV-3	Méthode de contrôle .....	45
IV-3-1	Analyse physico chimique.....	45
IV 3-1-1	Validation de la procédure analytique .....	45
IV-3-1-2	Validation de la méthode du dosage figurant dans le dossier d'AMM du médicament .....	46
IV-3-1-3	Les différentes Techniques d'analyse pour le médicament AMODEX .....	46
IV-3-2	Analyse microbiologique .....	47
IV-3-3	Résultat et rapport d'analyse .....	48
IV-4	Documents de validation .....	48
IV-4-1	Plan de validation.....	48
IV-4-2	Protocole de validation.....	49
IV-4-3	Rapport de validation .....	49
<b>CHAPITRE V : APPLICATION DES TESTS DE CONTROLE SUR LE MEDICAMENT AMODEX .....</b>		
<b>52</b>		
<b>Introduction .....</b>		
<b>52</b>		
V-1	Le médicament à analyser : poudre pour suspension buvable ( <b>PSB 250 Mg /5ml</b> ) .....	53
V-1-1	La composition du produit <b>PSB</b> et le rôle des constituants .....	53
V-2	Méthodologie générale de l'analyse du médicament <b>PSB</b> .....	53
V-2-1	Type et lieu d'étude .....	54
V-2-2	Echantillonnage .....	54
V-2-2-1	Chaine de prélèvement .....	54
V-2-3	Critère d'inclusion et d'exclusion .....	55
V-2-4	Traitement des données .....	55
V-3	Méthodes générales d'analyse mise en œuvre pour le contrôle du Produit fini de la <b>PSB</b> .....	55
V-3-1	Réception des échantillons .....	55
V-3-2	Caractères organoleptique du produit .....	56

V-3-3	Étiquetage .....	56
V-3-4	Essais de contrôle de routine du produit fini .....	56
V-3-4-1	Uniformité de masse (Contrôle in-process IPC) .....	57
V-3-4-2	Test d'étanchéité (IPC).....	62
V-3-4-3	Mesure du PH .....	62
V-3-4-4	Teneur en eau (perte à la dessiccation) .....	63
V-3-4-5	Dosage du produit fini par HPLC (Chromatographie liquide à haute performance) .....	64
V-3-4-5-1	Dosage de l'Amoxicilline.....	64
V-3-4-5-2	Dosage de l'excipient : Benzoate de Sodium .....	68
V-3-4-5-3	Interprétation statistique du dosage .....	71
<b><u>CHAPITRE VI : RESULTATS ET CONCLUSION</u></b> .....		73
VI-1	Résultats et commentaire .....	74
VI-2	Conclusion .....	76
VI-3	Références Bibliographiques .....	
VI-4	Résumé .....	
VI-5	Annexes .....	

## ABREVIATIONS

<b>AC</b>	Article de conditionnement
<b>AFNOR</b>	Association française de normalisation
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AQ</b>	Assurance qualité
<b>BPF</b>	Bonne pratique de fabrication
<b>BPL</b>	Bonne pratique de laboratoire
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>CPS</b>	Comprimés
<b>CEE</b>	Communauté économique européenne
<b>CEI</b>	Commission électronique international
<b>CEN</b>	Comité européenne de normalisation
<b>CPG</b>	Chromatographie en phase gazeuse
<b>CLP</b>	Laboratoire continental pharm.
<b>CQ</b>	Control qualité
<b>DCI</b>	Dénomination Commune International
<b>EMEA</b>	Europeans medicinal agency
<b>EPPI</b>	Station de production d'eau purifier
<b>FDA</b>	Food and drug administration
<b>GLP</b>	Good laboratory practices
<b>GMP</b>	Good manufacturing practices
<b>(c)GMP</b>	( Current) Good manufacturing practices
<b>GQ</b>	Gestion de la qualité
<b>ICH</b>	International conference of harmonization
<b>IR</b>	Infra rouge
<b>IPC</b>	Controls in process
<b>ISO</b>	International standard organization
<b>HPLC</b>	Chromatographie liquide haute performance
<b>LDM</b>	Limite de détection d'une méthode
<b>LNCPP</b>	Laboratoire nationale de contrôle des produits pharmaceutiques.
<b>LQC</b>	Laboratoire contrôle qualité
<b>LQM</b>	Limite de qualification méthode
<b>MP</b>	Matière première
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b>OCDE</b>	L'organisation de coopération et de développement
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de santé
<b>PA</b>	Principe actif
<b>PF</b>	Produit fini



<b>PI</b>	Produit intermédiaire
<b>PIC</b>	Pharmaceutical Inspection Convention
<b>PIC/S</b>	Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
<b>Ph.Eur</b>	Pharmacopée européenne
<b>PMV</b>	Plan maître de validation
<b>POS</b>	Procédure opératoires standard
<b>PSB</b>	Poudre suspension buvable
<b>PV</b>	Produit vrac
<b>QO</b>	Qualification opérationnelle
<b>QI</b>	Qualification d'installation
<b>QP</b>	Qualification de performance
<b>QE</b>	Qualification équipement
<b>Rsd</b>	Coefficient de variation
<b>S</b>	Ecart type
<b>SI</b>	Système international

**LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX****1- Liste des figures**

<b>Figure-1-</b>	Organigramme de CLP.
<b>Figure-2-</b>	Concept qualité totale.
<b>Figure-3-</b>	Diagramme des 5M applicable à toutes les méthodes analytiques.
<b>Figure-4-</b>	Organigramme du LCQ.
<b>Figure-5-</b>	Approches systématiques de la validation du LCQ
<b>Figure-6-</b>	Chaine de prélèvement
<b>Figure-7-</b>	Carte de contrôle de la masse moyenne du sous lot A
<b>Figure-8-</b>	Carte de contrôle de l'étendue du sous lot A
<b>Figure-9-</b>	Carte de contrôle de la masse moyenne du sous lot B
<b>Figure-10-</b>	Carte de contrôle de l'étendue du sous lot B
<b>Figure-11-</b>	Carte de contrôle de la masse moyenne du sous lot C
<b>Figure-12-</b>	Carte de contrôle de l'étendue du sous lot C
<b>Figure-13-</b>	Carte de contrôle de la masse moyenne du sous lot D
<b>Figure-14-</b>	Carte de contrôle de l'étendue du sous lot D
<b>Figure-15-</b>	Pourcentage du dosage des sous lots de l'Amoxicilline trihydraté dans le produit fini AMODEX 250 mg/5ml.
<b>Figure-16-</b>	Pourcentage du dosage des sous lots du benzoate de sodium dans le produit fini AMODEX 250 mg/5ml.

## 2- Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Les caractéristiques de validation
<b>Tableau 2</b>	Equipements réparties par salle
<b>Tableau 3</b>	Liste des équipements
<b>Tableau 4</b>	Les essais in-process
<b>Tableau 5</b>	Composition du médicament PSB
<b>Tableau 6</b>	Masse moyenne
<b>Tableau 7</b>	Les valeurs du pH
<b>Tableau 8</b>	Les valeurs de la teneur en eau
<b>Tableau 9</b>	La quantité de la poudre dans le flacon
<b>Tableau 10</b>	Résultat du dosage de la solution standard (PA)
<b>Tableau 11</b>	Résultat dosage de la solution à examiner (PA)
<b>Tableau 12</b>	Résultat du calcul du dosage de l'Amoxicilline
<b>Tableau 13</b>	Résultat du dosage de la solution standard du benzoate de Na
<b>Tableau 14</b>	Résultat du dosage de la solution à examiner du benzoate de Na
<b>Tableau 15</b>	Résultat de calcul du dosage du benzoate de sodium
<b>Tableau 16</b>	Résultats de contrôle du produit fini

**3- Liste des annexes**

<b>Annexe-1-</b>	Représentation graphique de la validation d'une méthode
<b>Annexe-2-</b>	Les spectres du dosage de l'Amoxicilline
<b>Annexe-3-</b>	Les spectres du dosage du benzoate de sodium

# INTRODUCTION



## Introduction

Historiquement la validation d'un procédé est née dans le domaine de la pharmacie chimique dans un souci de sécurité afin de diminuer tous les risques, par la suite elle s'est étendue à l'ensemble de l'industrie pharmaceutique qui doit être soumise à l'ensemble des bonnes pratiques de fabrication. Le médicament ne doit pas être considéré comme un produit mais un service tourné vers le client, il doit être conforme au dossier réglementaire afin d'améliorer son efficacité et sa sécurité après plusieurs tests appliqués sur, son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant sa libération.

Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent tous les aspects critiques des opérations spécifiques. Pour cette raison la validation pharmaceutique et les contrôles sont importants dans l'industrie pharmaceutique.

Selon les BPF BO n° 98/5 bis la **validation** est : «L'établissement de la preuve, en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés ».

L'industrie pharmaceutique doit élaborer une méthodologie définissant les étapes à mettre en œuvre au niveau du laboratoire pour effectuer sa validation.

Comment concevoir les étapes nécessaires pour la validation d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique ? Et pourquoi valider ?

Le but de mon travail est de répondre à ce point d'interrogation en suivant une démarche pour appréhender dans les meilleures conditions possibles, la mise en place d'une validation d'un LQC.

Dans un premier temps, j'ai présenté l'industrie pharmaceutique « CONTINENTAL PHARM » lieu du déroulement de mon stage avec ses contraintes réglementaires en décrivant les principaux référentiels utilisés dans ce secteur d'activité après avoir donné une notion générale sur la qualité .

Ensuite j'ai abordé l'intérêt et les apports de la validation après avoir détaillé son historique. Les différents types de validation sont également décrits avec les notions de qualification des équipements.

Après j'ai décrit le local de QC et les prérequis à la validation, comme la qualification des locaux, de l'équipement, du personnel, les réactifs.....

Ensuite dans un autre chapitre j'ai élaboré les méthodes de travail pour le contrôle et la documentation nécessaire dans le laboratoire.

Après avoir développé la démarche pour la validation du laboratoire j'ai entamé les documents nécessaires de validation (plan, protocole et rapport de validation).

La seconde partie abordera plus particulièrement la validation des résultats de contrôle du produit pharmaceutique fabriqué dans le laboratoire **CLP**.

Ce chapitre concerne le médicament (**AMODEX PSB** poudre suspension buvable) que j'ai mené au sein d'un groupe de travail lors de mon expérience. Les contrôles effectués sur le produit fini **AMODEX PSB** sont :

- ✓ Les contrôles in-process (**IPC**), contrôle au cours de la fabrication.
- ✓ Les contrôles physico-chimiques et analytiques par (**HPLC**).

Ces expériences sont finalisées par un rapport de validation et approuvées par le responsable.

## CHAPITRE I

### L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

## I- L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'industrie pharmaceutique est un secteur d'activité dynamique et en plein essor. Sa particularité réside dans le fait qu'elle fabrique des médicaments qui seront administrés à l'homme à des fins thérapeutiques, mais aussi à des fins curatives ou préventives. Le médicament n'est pas un produit banal. Le consommer n'est pas un but, mais un moyen pour rétablir ou maintenir un état de santé affecté par une maladie ou par le vieillissement.

### I-1 Présentation de l'industrie CONTINENTAL PHARM (CLP):

CLP est une société créée en 2004, société de production pharmaceutique agréée par le ministère de la santé en 2005, est située dans la zone industrielle de NEDJMA avec une position stratégique à proximité de l'aéroport et du port d'Oran de l'autoroute est-ouest à 400 km d'Alger et 600 km de Rabat(Maroc).

CLP est implanté sur une superficie de 5287 m<sup>2</sup> répartie comme suit :

- Bâtiment administratif
- Locaux sociaux
- Magasin de stockage
- Bâtiment production
- Laboratoire de contrôle
- Magasin de stock

#### ▲ L'équipement de CLP :

CLP est doté de deux lignes :

- ❖ Une ligne de fabrication : **PSB**
- ❖ Une ligne blister comprimé et gélule

#### I-1-1 Procédure d'organisation :

L'organisation répond à un organigramme approuvé. Les responsabilités sont clairement définies selon chaque poste de travail et chaque employé (fiche de poste et fiche de fonction).



### I-1-2 Organigramme de CLP

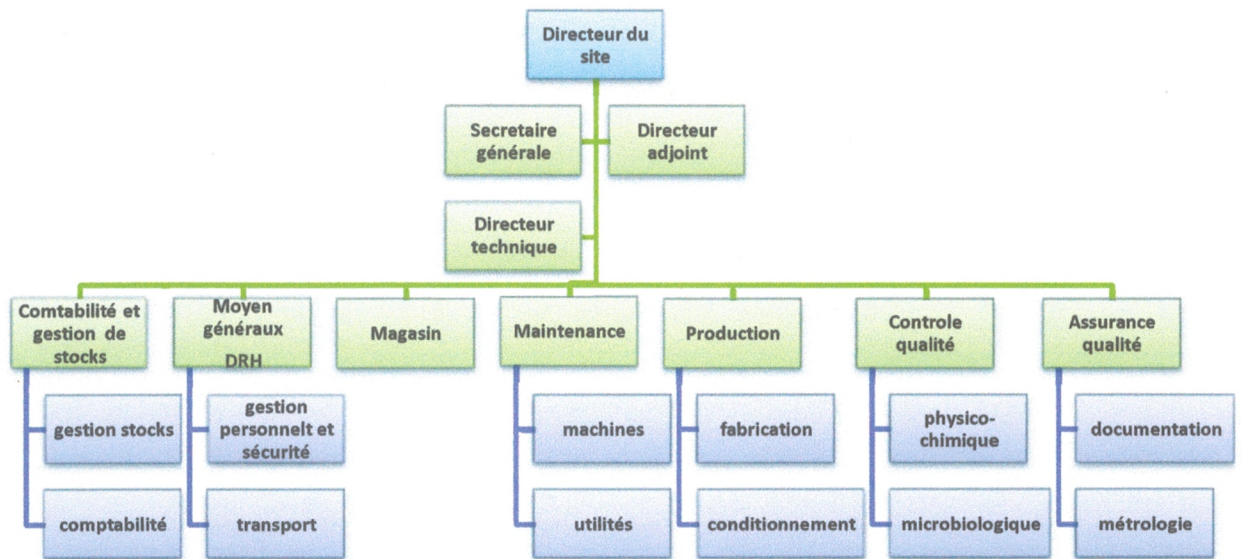


Figure-1- Organigramme de CLP

### I-1-3 Intérêt et rôle du laboratoire de contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique

Le laboratoire de contrôle qualité est un service opérationnel. Il est en charge d'assurer l'exécution des prélèvements, des analyses qui varient depuis le prélèvement statistique et le contrôle visuel jusqu'à l'utilisation de matériels d'analyses de haute technologie.

Les laboratoires jouent un rôle important dans les systèmes de qualité d'une société.

La fonction principale d'un laboratoire de contrôle qualité est d'effectuer les analyses et essais nécessaires pour déterminer la conformité d'un médicament. Il permet de juger de la qualité des produits.

## I-2 Généralité sur Le médicament

### I-2-1 Définition

Le médicament se définit par sa présentation et sa fonction. Il est défini par le code de la fonction publique de la manière suivante : « On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à



l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques ».

## **I-2-2 Le médicament générique (AMODEX fabriqué à Continental Pharm.)**

### **1-2-2-1 Définition du générique**

« Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original. » AMODEX est un médicament générique identique à un médicament déjà présent sur le marché.

## **I-2-3 Les éléments constitutifs du médicament**

### **I-2-3-1 Le principe actif (PA)**

« Le principe actif est tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet indirect en rapport avec le diagnostic, le traitement, la prévention d'une maladie. Il agit sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques ».

Le principe actif utilisé dans le médicament AMODEX est **P'AMOXICILLINE TRIHYDRATEE**.

### **I-2-3-2 L'excipient**

L'excipient est toute substance inactive par elle-même sur la maladie, qui utilisée dans la formulation, facilite l'administration et la conservation du principe actif du médicament. Quelques excipients utilisés pour le médicament AMODEX : Benzoate de sodium-Citrate de sodium- Saccharose-Edétate disodique- Les aromes-Silice colloïdale anhydre - Glycyrrhizate d'ammonium.

### **I-2-3-3 Le conditionnement**

Il donne au médicament son aspect définitif que l'on trouve dans les officines. Il a pour but :

- De protéger le médicament des chocs et de tous les facteurs possibles d'altération : lumière, humidité, environnement, souillures diverses.....
- De rendre facile l'utilisation du médicament par le malade.

- De porter un étiquetage conforme à la législation pour la sécurité du malade.
- D'être inerte vis-à-vis du principe actif.

#### **I-2-4 Les formes galéniques du médicament AMODEX**

##### **I-2-4-1 Définition**

La forme galénique est l'état dans lequel les constituants du médicament sont réunis afin d'assurer la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie.

##### **I-2-4-2 Les différentes formes galéniques d'AMODEX**

- Amodex 250mg poudre pour suspension buvable flacon 60ml
- Amodex 500mg poudre pour suspension buvable flacon 60ml
- Amodex 500mg gélule boîte / 12 cps.
- Amodex 1g comprimé disperssible (boîte de 6et 14 cps)

**CHAPITRE II**  
**SITUATION DU TRAVAIL**

## II- SITUATION DU TRAVAIL

### II-1 Validation et qualité

#### II-1-1 Notion de qualité

«La qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs». Définit par AFNOR.

Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion est équivalente à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise.

Ce système ainsi mis en place couvre toutes les phases de développement du médicament, de sa conception à sa commercialisation.

Chaque entreprise pharmaceutique doit de disposer d'un laboratoire de contrôle qualité(CQ) qui doit être une entité légalement autorisée à fonctionner, c'est-à-dire validé par le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP). Le laboratoire doit être organisé et doit fonctionner de manière à satisfaire aux normes exposées dans cette directive.

La qualité regroupe :

- Le contrôle qualité
- L'assurance qualité
- La gestion qualité

#### II-1-1-1 Le contrôle qualité

Le contrôle de qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et le contrôle ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées. Les matières premières ne sont pas libérées



pour l'utilisation ainsi que les produits finis pour la vente, que si leur qualité est jugée satisfaisante.

Tout titulaire d'une autorisation de fabrication doit posséder un service de contrôle qualité qui doit être indépendant des autres services et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriées.

- **Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité :**

- Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures agréées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse **MP, AC, PI, PV** et **PF**.
- Des échantillons des MP, AC, PI, PV et PF sont prélevés selon des méthodes approuvées par le personnel de CQ.
- Les méthodes de contrôle sont validées.
- Des relevés sont établis et qui prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées.
- Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées.
- Les produits finis contiennent le principe actif (PA) prévu dans la formule quantitative et qualitative de l'AMM.
- Des relevés sont établis à partir des résultats de contrôle comparés aux spécifications.
- Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant que le pharmacien responsable n'ait certifié qu'il répond aux exigences de l'AMM.
- Des échantillons de référence et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire.
- Le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments doivent se faire dans de bonnes conditions pour que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité.

- Une procédure d'auto-inspection, et des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'AQ.

Pour garantir la qualité des médicaments, de nombreux contrôles sont effectués et qui portent sur les matières premières, les produits semi finis, les produits finis et les articles de conditionnement.

- **Quelques exemples de contrôles qualité**

*Le contrôle de Matières Premières :*

Tout produit entrant dans la composition et la fabrication d'un médicament passe au laboratoire de contrôle qui vérifiera que les caractéristiques du produit correspondent bien aux spécifications qui ont été définies préalablement.

*Le contrôle articles de conditionnement :*

Tous les éléments entrant dans le conditionnement subissent des tests qui permettent de vérifier que leurs caractéristiques correspondent aux spécifications qui ont été définies préalablement.

*Le contrôle après conditionnement :*

Une fois les médicaments conditionnés, des échantillons sont prélevés pour subir deux types de contrôles :

- Contrôle physico-chimique : permet de vérifier le respect des spécifications à travers différents tests HPLC (chromatographie liquide haute performance), UV (ultraviolet), ou encore CPG (chromatographie phase gazeuse).
- Recherche de bactérie : permet de s'assurer de la conformité microbiologique du médicament.

### **II-1-1-2 Système d'assurance qualité**

- L'assurance qualité est un système de surveillance de l'ensemble des circuits des médicaments, depuis l'achat d'une matière première pharmaceutique jusqu'à sa transformation en produit fini qui sera mis à la disposition du consommateur et qui répond à l'ensemble des spécifications et des normes établies.

- Au sens général, pour assurer le maintien de la Qualité, l'Assurance Qualité peut se résumer en une démarche qui tend vers le zéro défaut ou Qualité totale.

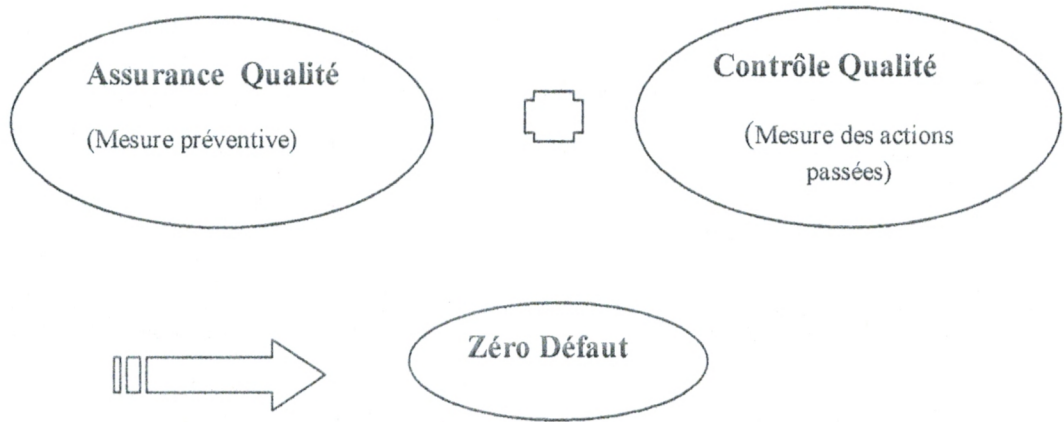


Figure- 2- Concept qualité totale

- un système d'assurance qualité (AQ) doit être instauré dans un laboratoire de CQ Pour atteindre certains objectifs comme la détection des déviations, correction des erreurs, amélioration de l'efficacité et prévention des risques pour définir sa structure organisationnelle, les responsabilités, les procédures, les processus et les ressources nécessaires. Par ailleurs, pour remplir son rôle, un système d'assurance qualité doit présenter trois caractéristiques :

- ✓ être conçu pour le but qu'on lui assigne ;
- ✓ être correctement mis en œuvre ;
- ✓ être effectivement contrôlé.

Tous ces principes doivent être appliqués dans l'activité d'un laboratoire d'analyse.

### II-1-1-3 Gestion de la qualité

Dans l'industrie pharmaceutique la gestion de la qualité (GQ) est définie comme étant la fonction de gestion qui détermine et met en œuvre **la politique de qualité** c'est-à-dire les intentions générales et l'orientation de l'entreprise en matière de qualité.



Les concepts de l'AQ, les bonnes pratiques de fabrication(BPF), et le CQ représentent divers aspect de la gestion de la qualité qui sont liés les uns aux autres.

#### II-1-1-4 Maitrise de la qualité

La maitrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui vise à garantir, la qualité, la sécurité, l'efficacité du produit. Un résultat de mesure fiable s'obtient par la maitrise du processus de mesure (approche des 5M) :

- **Milieu** : Installation et condition ambiante (maitrise de l'environnement selon sa criticité)
- **Main d'œuvre** : Personnel (qualification, motivation, formation des opérateurs)
- **Méthodes** : Méthodes d'essais et d'étalonnage (importance de la documentation écrite)
- **Matière** : manutention et transport des objets d'essais et d'étalonnage, échantillonnage.
- **Moyen** : Equipements, traçabilité du mesurage.

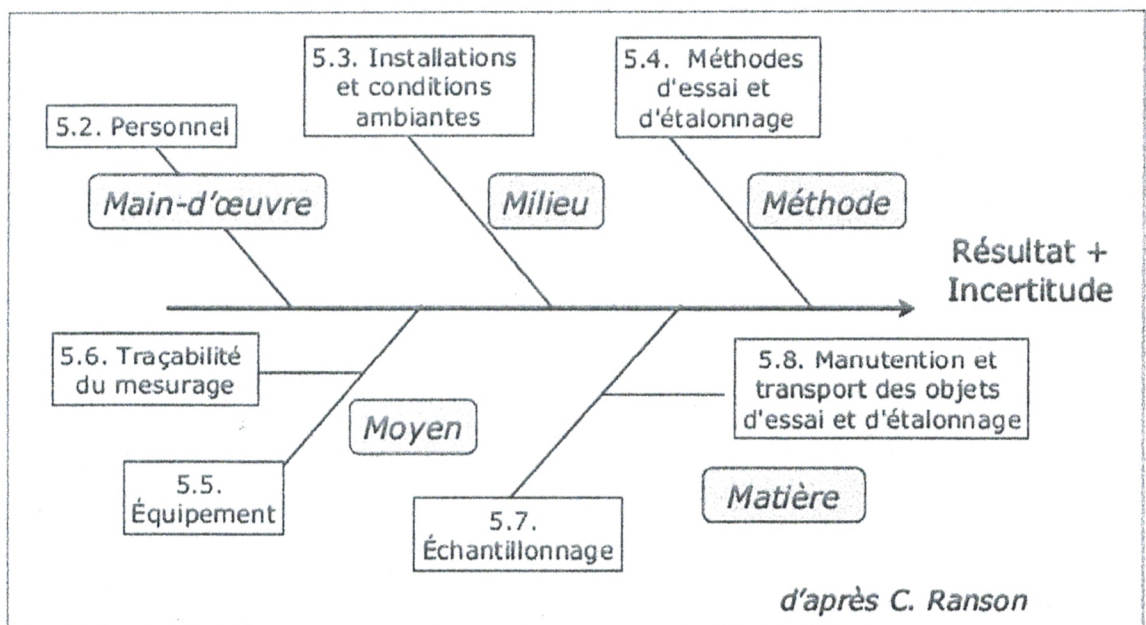


Figure- 3- : Diagramme des 5M applicable à toutes les méthodes analytiques



Ce diagramme est utilisé aussi pour répertorier les sources d'incertitude qu'on peut Identifier.

## **II-2 Validation et réglementation**

### **II-2-1 Contexte réglementaire de la validation d'un laboratoire de contrôle qualité**

Bien que les exigences particulières de la validation varient la nature du médicament et la complexité du procédé, les concepts exposés dans les directives suivantes peuvent être appliqués et fournissent une structure acceptable pour construire une approche complète à la validation.

#### **II-2-1-1 pourquoi valider un laboratoire de contrôle qualité dans une industrie pharmaceutique ?**

Un laboratoire de contrôle qualité dans une industrie pharmaceutique utilise des matériaux chers, des installations et des équipements sophistiqués et un personnel qualifié. Ces ressources sont nécessaires pour le succès continu de l'industrie. La validation dans son terme général est l'établissement de la preuve en conformité avec les principes de bonne pratique de fabrication. On réalise des études de validation pour les essais analytiques, le matériel, le système de ventilation, des procédés de fabrication, de nettoyage, et le système informatisé. Ces études vérifient les systèmes dans leurs conditions et prouvent que leurs situations restent toujours sous contrôle. Une fois que le système ou le procédé est validé sa maîtrise est censée être acquise définitivement dans la mesure où aucune modification n'intervient.

#### **II-2-1-2 Historique de la validation**

- Avant le début des années 1960 la validation n'était pas une exigence réglementaire. La sécurité des médicaments n'était pas obligatoirement prouvée.
- Avant 1962 les autorités montrent des écarts par rapport aux spécifications après l'analyse des échantillons du produit fini.
- En 1963 le premier règlement (c) GMP, basé sur les directives de contrôles industriel sont publiées et deviennent effectives, en ce moment la FDA met en place une approche préventive plutôt que réactive à un CQ.

- Des exigences de validation de procédé sont mises en œuvre pour garantir la qualité et la pureté des médicaments.
- En mai 1987 une directive sur les principes généraux de validation de procédé est écrite pour les industries pharmaceutiques (U.S. Food and Drug Administration, 1987).
- Depuis le temps la FDA exécute régulièrement des inspections complètes sur les procédés. Cette directive est mise à jour et donne la définition la plus précise du concept de validation de procédé (U.S. Food and Drug Administration, 2011).
- En 1989 la première édition du guide européen GMP (commission européenne 2008) a remplacé toutes les directives nationales dans l'union européenne.
- En Europe 2001 : Directive EMEA (Note for guidance on processus validation) et préparation de nouvelles directives sur la validation de procédé.
- En Europe 2001: L'annexe 15 du guide GMP (Intitulée qualification et validation) (commission européenne 2001).
- En 2010 : Révision directive EMEA de 2001.

### **II-2-1-3 Normes réglementaires et lignes directives**

Chacun des laboratoires de contrôle doit être doté des lignes directives, des ouvrages de références et des documents contenant les réglementations suivantes pour élaborer leurs propres systèmes et leurs procédures opératoires standardisées.

#### **II-2-1-3-1 Guide des BPF –GMP (Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique)**

Partout à travers le monde, que ce soit en Europe, aux Etats Unis ou bien encore au Japon, les guides de bonnes pratiques de fabrication ont émis des recommandations quant au laboratoire de contrôle qualité. Un système d'autorisation de mise sur le marché (AMM) garantit que les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente qui assure leur conformité avec les normes en vigueur en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité. Les études de validation doivent conforter les BPF, elles doivent être menées conformément à des procédures définies, les résultats et les conclusions doivent être consignés. L'organisation mondiale de la santé (L'OMS) définit les bonnes pratiques de fabrication comme «un des éléments de l'assurance 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 (AMM)».

#### Les exigences de base des BPF

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées.
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés.
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié.
- Des installations suffisantes et qualifiées.
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés.
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot.
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations.
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF.

Le principe des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini.

#### **II-2-1-3-2 Guide des BPL-GLP (Les Bonne pratique de laboratoire dans l'industrie Pharmaceutique)**

Les bonnes pratiques de laboratoire(BPL) ont été mises en place pour promouvoir la qualité et la validité des données expérimentales et les différents travaux de laboratoire. L'organisation de coopération et de développement(OCDE) a préparé des lignes directrices en matière d'essais et des principes des BPL, et recommande l'application de ces directives et ces principes par les pays membres(en 1981).

La première norme européenne en ce domaine, fut édictée en 1987(directive87/18/CEE amenant la directive75/3318/CEE) et exige des laboratoires à effectuer leurs travaux conformément aux principes définissant les BPL.

- **Domaine d'application**

Les BPL s'appliquent à tous les essais de produits pharmaceutiques ou chimiques destinés à obtenir des données fiables sur leurs propriétés et sur leur innocuité pour la

santé humaine. En ce qui concerne les bonnes pratiques applicables aux opérations de contrôle de la qualité des médicaments, on se réfère utilement aux textes des BPF. Celles-ci définissent les normes applicables aux locaux et équipements affectés au contrôle de la qualité et à leur organisation et aux opérations de validation. Elles règlementent toutes les activités de contrôle de la qualité elle-même, notamment les procédures d'échantillonnage, les documentations en matière de contrôle de la qualité, les procédures de libération des lots des médicaments, des spécifications et des procédures analytiques.

### II-2-1-3-3 Autorisation de mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est conditionnée par une décision d'enregistrement qui est un document officiel émis par l'autorité compétente en matière de réglementation pharmaceutique, qui précise la composition et la formulation détaillée du médicament, les normes de la pharmacopée ou les autres normes auxquelles doivent satisfaire le produit fini et ses constituants ainsi que les détails relatifs au conditionnement, à l'étiquetage et à la durée d'utilisation du produit.

Un dossier complet d'AMM est composé de 4 parties :

- Partie 1 : Résumé du dossier
  - Renseignements administratifs à la spécialité.
  - Caractéristiques du produit.
  - Rapports d'experts.
- Partie 2 : Documentation chimique, pharmaceutique et biologique
- Partie 3 : Documentation toxicologique et pharmacologique
- Partie 4 : Documentation clinique

La partie 2 du dossier comporte plusieurs rubriques, inspirées du protocole analytique comme le contrôle des MP, le contrôle de routine et spécifications, le contrôle du PF, la validation des méthodes et commentaires sur le choix des essais de routine et des matériaux de références.

Toutes les AMM ont une validité de 5 années renouvelable, permettant ainsi une révision et une actualisation des données scientifiques et techniques.



#### II-2-1-3-4 Norme ISO/CEI 17025 (International Organization for Standardization)

La réglementation et les normes dans le monde entier présentent des exigences ou des directives spéciales concernant le contrôle de qualité. La norme ISO/CEI 17025 est la norme mondiale pour les laboratoires d'étalonnage et d'essais. C'est le document de référence pour l'accréditation par un organisme notifié.

Cette norme comporte deux clauses principales :

◆ Les exigences de gestion qui sont relatives au fonctionnement et l'efficacité du système de gestion de la qualité à l'intérieur du laboratoire et elles sont similaires à celles de la norme ISO 9001.

◆ Les exigences techniques qui couvrent les compétences de l'équipe, la Méthodologie des essais, les équipements et la qualité, les rapports sur les résultats des essais des étalonnages.

La première édition des « Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais » a été le résultat de l'expérience dans la mise en œuvre du guide ISO/CEI 17025. Cette mise en œuvre procure aux laboratoires comme à l'entreprise des avantages qui sont :

- La possibilité d'obtenir plus de contrats d'étalonnages et d'essais.
- Meilleure réputation et meilleure image nationale et internationale.
- Améliorations continues de la qualité des données et de l'efficacité du laboratoire.
- Posséder une base pour la plupart des autres systèmes qualité relatifs aux laboratoires comme les BPF et les BPL.
- L'accréditation ISO/CEI 17025 nécessite une documentation formelle pour presque toutes les tâches.

#### II-2-1-3-5- L'harmonisation

La conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage humain (ICH) a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutique de l'Union

Européenne, du Japon et des Etats- Unis dans le but de définir les normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments. Elle a publié plus de 45 directives qui ont été élaborées par les autorités de réglementation pharmaceutique et par l'industrie des pays membres de la conférence. Le processus d'ICH est un succès car il est basé sur le consensus scientifique développé entre l'industrie et les experts de normalisation.

Les ICH regroupent 4 principaux domaines :

- ICH Q (qualité) relatif aux principes actifs et au produit fini
- ICH S (sécurité) relatif aux études précliniques in-vitro et in vivo
- ICH E (efficacité) relatif aux études cliniques sur l'homme
- ICH M (multidisciplinaire ou des experts de plusieurs disciplines collaborent dans le développement des guides qui ne sont pas relatifs à une des catégories précédentes).

La finalité des ICH est de pouvoir enregistrer tous nouveaux produits ou principes actifs, ou toutes modifications à l'aide d'une seule série de données scientifiques, prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et satisfaisant l'ensemble des réglementations afin de permettre aux patients d'avoir accès à ces nouvelles molécules dans un minimum de temps. L'ICH est devenu un standard référentiel dans le monde chimique et pharmaceutique au même titre que les BPF et les GMP.

## **II-3 Validation et qualification**

### **II-3-1 Terminologie et stratégie de la validation**

« **Validation** : Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés »

A la suite de l'exercice de validation, un rapport écrit résumant les résultats obtenus et des conclusions sont rédigés et archivés.

Principes généraux de la qualification et validation



Selon le guide des BPF Directrice 15 (qualification et validation) cette annexe rappelle que quelque soit le changement apporté sur un procédé ou un équipement, la qualité du produit reste constante. les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques des opérations spécifiques et que tous changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit doivent être validés. Elles décrit aussi la documentation à mettre en œuvre pour toute planification de validation et donne les définitions de validation existantes .

Toute validation doit être effectuée sur des installations, système et équipement qualifiés et un personnel formé avec des méthodes analytiques validées.

### **II-3-2 Différents types de la validation**

La validation comprend différents aspects ou stratégies: la validation prospective, la validation concomitante, la validation rétrospective et revalidation.

#### **II-3-2-1 La validation prospective**

Cette validation s'applique aux nouveaux procédés et équipements, elle est réalisée sur un protocole de fabrication et contrôle du médicament avant que celui-ci ne soit commercialisé. C'est une approche scientifique, planifiée à l'avance .

#### **II-3-2-2 La validation concurrentielle ou concomitante**

Cette validation est rencontrée soit :

- ✓ Quand l'ensemble des données et des paramètres du produit n'est pas disponible car un nombre limité de lot est produit.
- ✓ Quand des lots de principes actifs ou médicaments sont produits rarement, ou bien quand le PA est produit à partir d'un procédé validé mais modifié.

Avant que la validation concurrentielle soit terminée, les lots de PA fabriqués peuvent être utilisés pour la production des médicaments et leur commercialisation mais avec une surveillance complète. C'est une validation effectuée avant la production de routine du produit destiné à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié.

### II-3-2-3 La validation rétrospective

Cette validation est réalisée pour un médicament déjà commercialisé et est définie comme l'établissement de la preuve documentée q'un système fait ce qu'il prétend faire sur la base des données relatives à la fabrication,aux essais et au contrôle .

Enfin,la validation rétrospective est employée pour fournir des données supplémentaires pour compléter la validation prospective et construire la confiance en un procédé particulier ou le contester après résultats.Cependant ,ce type de validation tend à ne plus être utilisé.

### II-3-2-4 Revalidation

Deux cas distincts de revalidation sont à conciderer :

- ❖ Revalidation en cas de changement du procédé ou d'introduction de nouvelle molécule.
- ❖ Revalidation périodique à intervalles réguliers.

#### ➤ Revalidation en cas de changements

Le premier type de revalidation est rencontré lorsqu'un changement significatif intervient sur un procédé. Le but est de mesurer l'impact d'un tel changement et de définir ce qu'est un changement significatif. Ces changements entraînent une revalidation du procédé avec de nouvelles mises en place. Le procédé est alors considéré comme **nouveau** et dans ce cas on parle de validation.

#### ➤ Revalidation périodique

Le second type de revalidation est une revue périodique,son but est d'assurer que le système est maintenu dans un état validé lorsque aucun changement significatif ne se réalise.ceci peut être fait tous les six mois ou tous les ans.

### II-3-3 Qualification des équipements

Le laboratoire de contrôle doit être doté du matériels et des instruments nécessaires à la bonne exécution de l'analyse.Les instruments et appareils nouveaux doivent être installés et étalonnés par le distributeur qui doit remettre dans le dossier un rapport écrit de sa visite.Ils'agit d'assurer un fonctionnement correct et de tenir à jour le dossier de



maintenance.

Le terme de qualification inclue les notions de vérification et d'étalonnage lorsque l'équipement de mesure est comparé à un étalon de référence raccordé au système international , elle permet de maitriser les équipements afin de garantir la reproductibilité des procédés et d'assurer la sécurité des opérateurs et protéger l'environnement. La qualification concerne tous les équipements ayant un impacte direct ou indirect sur la qualité du produit.

La qualification des équipements se décompose en quatre étapes :

#### **II-3-3-1 Qualification de conception (QC) (ou design qualification DQ):**

Il s'agit de vérifier que les installations, systèmes et équipements conviennent aux usages auxquels ils sont destinés et qu'ils correspondent aux exigences préalablement définies dans le cahier des charges et que les éléments critiques sont bien maitrisés.

#### **II-3-3-2 Qualification d'installation QI :**

Il s'agit de vérifier, avant, pendant et après l'installation que celle ci correspond aux exigences du cahier des charges. C'est une vérification documentée qui assure les systèmes et équipements reçus, tels qu'ils ont été installés ou modifiés et sont conformes à la conception et aux recommandations du fabricant. Toute la documentation nécessaire doit être présente et adéquate avec l'installation.

#### **II-3-3-3 Qualification opérationnelle QO :**

Il s'agit d'une vérification documentée des installations systèmes et équipements qui fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation dans l'environnement. La qualification opérationnelle doit succéder à la qualification de l'installation.

#### **II-3-3-4 Qualification de performance QP et maintenance:**

Il s'agit d'une vérification documentée des installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés qui sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit. La qualification des performances doit suivre le passage réussi des stades de QP et QO.

La qualification est donc une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus, implique la maîtrise du fonctionnement de l'équipement.

## **II-4 Validation des méthodes analytiques**

### **II-4-1 Introduction**

Dans le cadre du dossier d'AMM, il est nécessaire d'effectuer un certains nombres de contrôles sur le médicament qui va être libéré afin de s'assurer de sa conformité aux exigences définies. Par conséquent, tous les méthodes d'analyses doivent être validées afin d'éviter la mise sur le marché de produits défectueux.

On valide une procédure analytique par l'intermédiaire de critères de validation qui diffèrent selon l'analyse considérée (identification, essai, dosage).

### **II-4-2 Description d'une méthode d'analyse**

Une analyse chimique peut être définie comme une suite d'opérations élémentaires statistiquement indépendante les unes des autres et qui commence au moment de la prise d'essai (prélèvement d'un échantillon analytique sur l'échantillon de laboratoire) et aboutissent à un résultat d'analyse qu'il faut valider pour disposer d'une donnée analytique.

La méthode d'analyse correspond à une combinaison de différentes étapes qu'on prend globalement en considération pour valider une méthode.

### **II-4-3 Performance et critères de choix d'une méthode d'analyse**

Le choix de la méthode d'analyse doit tenir compte de la nature des résultats recherchés pour cela on doit connaître les caractéristiques de performance d'une méthode analytique qui doit être appliquée d'une manière cohérente et accompagnée de procédure de contrôle qualité. Toutes les méthodes d'analyse donnent des résultats présentant un certain degré d'incertitude qui doit être prise en compte lorsqu'on choisit la méthode à utiliser. Les méthodes doivent être choisies sur la base de leurs performances compte tenu des caractéristiques suivantes.

- Les principaux caractéristiques :

- Limite de détection et de quantification
- Justness et fidélité

- Exactitude et reproductibilité
- Domaine de linéarité et sensibilité
- Robustesse
- Spécificité, rapidité et aptitude à l'automatisation
- Coût (investissement et fonctionnement)

#### **II-4-4 Validation d'une méthode d'analyse**

La validation d'une méthode d'analyse est la procédure par laquelle on démontre, (preuves expérimentales) que les performances de la méthode permettent de répondre aux exigences de l'usage auquel elle est destinée.

Toute méthode d'analyse doit subir une validation interne avant être utilisée pour analyser une substance.

Le choix de la méthode conduit à examiner un ensemble de critères pour la validation qui est définie comme suit.

#### **II-4-5 Critères de validation**

**Tableau 1:** Caractéristiques de validation



**Spécificité:** Capacité de précisément mesurer l'analyte en présence d'autres composants

**Linéarité :** Capacité dans un intervalle donné d'obtenir des résultats de dosage directement proportionnels à la concentration ou à la quantité d'analyte dans l'échantillon.

**Exactitude:** Capacité d'une méthode à mesurer la vraie valeur d'un échantillon.

**Justesse:** Etroitesse d'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir de larges séries d'essais et une valeur de référence acceptée.

**Précision de la méthode :** Capacité d'une méthode à évaluer la reproductibilité d'une valeur donnée entre une série de mesures obtenues d'échantillonnage multiple d'un échantillon homogène, sous les mêmes conditions opératoires. La précision peut être considérée à trois niveaux : la Répétabilité, la précision intermédiaire et la reproductibilité :

- Répétabilité : elle correspond à la précision des résultats sur un intervalle de temps court et sous les mêmes conditions opératoires ;
- Précision intermédiaire : elle exprime les variations intra-laboratoire (différents jours, analystes, équipement) ;
- Reproductibilité: Elle exprime la précision inter-laboratoires.

**Intervalle d'application ou de validité :** Intervalle compris entre la concentration (quantité) la plus élevée et la plus faible de l'échantillon.

**Limite de détection LDM= 3s :**Quantité la plus faible d'analyte dans un échantillon qui peut être déterminé quantitativement avec une fidélité et exactitude appropriée.

M: Méthode. S : Ecart type

**Limite de quantification LQM= 10s :** Est la concentration minimale qui peut être quantifiée à l'aide d'une méthode d'analyse avec une fiabilité définie. C'est la concentration équivalente à 10 fois l'écart type obtenu lors de l'établissement de la LDM.

**Robustesse :** Lorsque deux laboratoires différents utilisent la même méthode, ils introduisent de légères variations dans la procédure qui peuvent avoir ou non une influence significative sur les performances de la méthode.

NB : Une présentation graphique est introduite dans l'annexe (1)



CHAPITRE III  
VALIDATION DU LABORATOIRE  
DE CONTROLE DE QUALITE

### III- VALIDATION DU LABORATOIRE DE CONTROLE DE QUALITE

#### III-1 Principes généraux

##### III-1-1 Introduction

Le laboratoire de contrôle pharmaceutique assure l'entretien afin d'effectuer les tests et dosages nécessaires pour confirmer que les principes actifs, les excipients et les produits finis satisfont aux normes de qualité. C'est une unité organisationnelle, indépendante de la production, assumant à la fois les responsabilités de l'assurance et du contrôle.

Un laboratoire compétent doit effectuer tous les essais, pour cela il doit être bien équipé et disposant d'employés bien formés et qualifiés pour accomplir les tâches qui leur sont assignées.

Chaque laboratoire doit élaborer des procédures opératoires standard, rédigées par l'ensemble du personnel du laboratoire qui décrit précisément toutes les tâches et manipulations de routine effectuées dans le laboratoire. Ces procédures doivent être régulièrement révisées et datées et sont conservées dans un dossier historique.

##### III-1-2 Objectifs

Le principal objectif de contrôle qualité du produit pharmaceutique est d'étudier les paramètres de ce produit, d'évaluer ses résultats afin de les rejeter ou de les accepter selon les normes préétablies dans les pharmacopées autorisées.

##### III-1-3 Documents nécessaires dans le laboratoire de contrôle

La documentation est une partie essentielle du système qualité d'un laboratoire de contrôle. Il doit mettre en place et maintenir des procédures pour contrôler et examiner tous les documents en relation avec le LQC.

♦*Dossier d'enregistrement* : Constitué d'une décision d'enregistrement qui est un document officiel émis par le ministre de la santé, autorisant la commercialisation ou la distribution d'un médicament dans le pays concerné après évaluation de sa sécurité, son efficacité et de sa qualité.

Cette décision est délivrée pour une durée de cinq années, permettant ainsi une révision et une actualisation des données scientifiques et techniques.

♦La pharmacopée européenne et USP : C'est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de la santé et constitue un outil unique dans le domaine de la qualité et du contrôle du médicament.

♦Les spécifications : Liste détaillée des normes de qualité qui sont proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires.

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus, elles servent de base à l'évaluation de la qualité, elles sont approuvées et datées et sont établies pour les MP, AC, PF, PI, PV.

1- Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement.

- a) Description de MP et AC.
- b) Instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes.
- c) Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation.
- d) La durée maximale de stockage avant contrôle.
- e) Conditions de stockage.

2- Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac.

Des spécifications pour les PI et PV sont établies lorsqu'ils sont achetés ou livrés tels quels ou si les données obtenues avec ces produits sont exploitées pour l'évaluation du PF. Ces spécifications doivent être comparables à celles des MP ou des PF .

3- Spécifications pour les produits finis

- a) Le nom du médicament utilisé dans le laboratoire CLP (AMODEX) et le numéro de code.
- b) La formule ou la référence correspondante.
- c) Une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement.
- d) Les instructions d'échantillonnage et le contrôle, les caractéristiques qualitatives et quantitatives et les conditions de stockage.
- e) La durée de validité.



♦ Les procédures opératoires standards (POS) : Procédures autorisées et écrites donnant des instructions pour effectuer des opérations de caractère général ou spécifique comme la surveillance de l'environnement, l'étalonnage des instruments, maintenance des équipements.....

♦ Les procédures analytiques : regroupent l'échantillonnage, le mode opératoire, détaillés, et la formule de calcul.

♦ Dossier de lot : Il est constitué pour chaque lot fabriqué. Il est basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication. Le dossier doit porter le numéro de lot fabriqué avec les différents contrôles réalisés pour chaque lot fabriqué. Des relevés, comptes rendus ou enregistrement sont réunis dans le dossier de lot.

♦ Manuelle qualité : Manuelle décrivant les divers éléments du système de gestion de la qualité d'un laboratoire de contrôle pour s'assurer de la qualité des résultats des tests produits.

♦ Certificat d'analyse : Listes des méthodes analytiques appliquées à un échantillon, avec les résultats obtenus, et les critères d'acceptations. Il indique si l'échantillon répond aux spécifications.

♦ Fiche d'analyse : Formulaire imprimés, carnet ou dossier électronique 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.

♦ Cahier de laboratoire : Document qui enregistre les produits utilisés, les différents tests de routine et leurs résultats avec la date, l'heure, le nom et le visa de l'analyste.

♦ Log book : Document ou carnet qui enregistre l'utilisation de l'équipement dans le laboratoire de CQ avec la date et l'heure de la manipulation ainsi que le nom et le visa de l'analyste.

-Tous ces documents doivent être révisés et archivés après utilisation ou péremption de la date.

-Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption du lot et au moins cinq ans après la certification du lot.



## III-2 Les prérequis à la validation

Avant le démarrage de la validation certains aspects reliés au laboratoire de contrôle doivent être réalisés :

- ✓ Toute l'étude doit être conduite conformément à un protocole détaillé, préétabli.
- ✓ Le personnel conduisant les études doit être convenablement formé, motivé, qualifié et compétent pour exécuter sa tâche.
- ✓ Des installations appropriées, un équipement, des installations doivent être qualifiés et disponibles.
- ✓ Une documentation complète devrait être disponible pour définir un support et enregistrer la validation du procédé.

### III-2-1 Qualification des locaux

#### III-2-1-1 Description

Le laboratoire CONTINENTAL PHARM est doté d'un laboratoire de contrôle qualité indépendant des autres unités (production, assurance qualité, magasin et service administratif).

Le laboratoire de QC est conçu selon des normes techniques, il est suffisamment spacieux et il permet d'accueillir convenablement son personnel, le matériel et l'équipement, les échantillons et d'autres ressources nécessaires aux activités et déchets. Les installations et les conduites d'eau sont disposées convenablement pour le bon fonctionnement, un entretien facile et une bonne réparation. Les normes de sécurité sont également respectées. Des exigences s'imposent pour éviter toutes confusions et contaminations croisées.

Les locaux ou salles du laboratoire de QC sont les suivants :

- Salle de pesée
- Salle de réactifs
- Salle analytique
- Salle chromatographique
- Salle microbiologique

- Laverie
- L'échantillon thèque

Les vestiaires et les toilettes sont séparées des zones de travail du laboratoire, elles sont facilement accessibles et d'une capacité suffisante pour le nombre d'utilisateurs.

### III-2-1-2 Caractéristiques générales des locaux

Le laboratoire de continentale pharm. (CLP) est constitué de 7 locaux cités auparavant. C'est une entité qui sera légalement autorisée à fonctionner.

Les locaux de contrôle pharmaceutique doivent être protégés, comme il se doit des conditions extrêmes par exemple de la chaleur, du froid, de la poussière, de l'humidité, de la vapeur du bruit des vibrations et des interférences électromagnétiques. Les surfaces de travail doivent être hygiéniques, bien ventilées et à l'abri de la lumière du soleil. Les instruments et équipements doivent être en quantité suffisante (paillasse, poste de travail, hotte aspirante etc. ....). La présence des hottes et du matériel de sécurité est nécessaire dans un laboratoire de contrôle pharmaceutique. Les conditions environnementales, éclairage, sources d'énergie, température, humidité et pression de l'air, doivent convenir aux fonctions et opérations à exécuter.

L'accès aux locaux doit être contrôlé et limité à leur objectif désigné. Les personnes d'extérieur doivent définir les conditions d'entrée. Des mesures seront prises pour veiller au bon entretien du laboratoire.

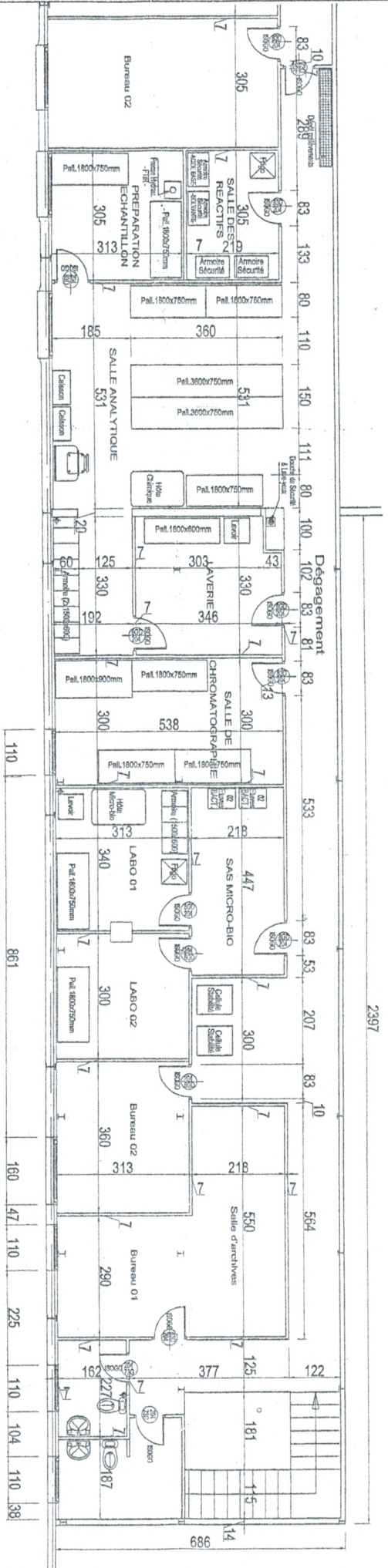
Le laboratoire doit veiller à surveiller, contrôler et documenter les conditions environnementales pour que celles-ci n'invalident pas les résultats et n'influent pas sur la qualité du produit.

Des procédures doivent être prévues pour l'élimination sans danger pour tous les types de déchets (déchet toxique, réactif, échantillon, solvants, etc. ....)

### III-2-1-3 Plan signé du laboratoire de contrôle :

Le plan du laboratoire prévoit une séparation suffisante des activités pour éviter les interférences dans la conduite de chaque étude. Les dimensions, la superficie, la construction et la situation de l'installation du laboratoire sont appropriées, Le flux des personnels et des échantillons est bien étudié ainsi que les normes de sécurité sont prises en compte dans la conception du laboratoire. Le schéma suivant représente le plan du laboratoire de contrôle de Continental pharm.





## PLAN DU LABORATOIRE DE CONTROLE

Echelle : 1/100

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**B E T E C - O U E S T**  
 Bureau d'études techniques de constructions -  
 32, rue Ouled El Hachem - ORAN - Tél: (03) 452573

**MAITRE DOUVRE**  
 CONTINENTAL PHARM

Date : AOUT 2008  
 Plan n° : ...



### III-2-1-4 Répartition des appareils par salle dans le laboratoire

Le laboratoire de contrôle qualité de CLP est constitué de sept salles comportant chacune l'équipement nécessaire :

- Le tableau ci-dessous récapitule les équipements répartis par salle :

**Tableau 2 : Equipements répartis par salle**

Salle de réactifs	Armoire de sécurité anti corrosion 01 Armoire de sécurité haute résistance au feu 02 Armoire haute simple 03 Réfrigérateur ventilé 04
Salle de pesée	Spectrophomètre UV-VIS Balance analytique 01 Balance analytique 02 Balance analytique 03
Salle Analytique	Polarimètre Viscosimètre Potentiomètre pH mètre(five easy) pH mètre(seven easy) Conductimètre (five easy) Photomètre à flamme Four à moufle Agitateurs magnétiques chauffant (01-02-03) Karl Fisher Bain ultra son Agitateur Digital (01-02-03-04) Pompe sous vide Chauffe ballon Hotte chimique
Salle chromatographique	HPLC CPG Spectrophotomètre IR
Salle Microbiologique	Incubateur 01 (25°C) Incubateur 02-1 (37°C) Incubateur 02-2 (37°C) Incubateur 03 (44°C) Autoclave horizontal Bain marie Microscope Compteur de colonie Echantillonneur d'air Agitateur orbital basic Rampe de filtration sous vide

	Hotte à flux laminaire
Laverie	Purificateur d'eau Étuve de séchage
Echantillon thèque	Cellule de stabilité 01 Cellule de stabilité 02

### III-2-2 Qualification des équipements existant dans le laboratoire

Le laboratoire de CQ de CLP se dispose d'un équipement (matériels d'analyse, instruments de mesure, ou autres dispositifs) nécessaires à la bonne réalisation de différents tests, des étalonnages, des validations, des vérifications et préparations des échantillons. Ces équipements, instruments, et autres dispositifs, y compris ceux utilisés dans l'échantillonnage, doivent satisfaire aux normes du laboratoire, ils doivent être bien installés, codifiés, vérifiés, calibrés, qualifiés et étalonnés régulièrement avant l'étude de validation.

#### III-2-1-1 Liste des équipements installés et leurs dates de Qualification

**Tableau 3 : Liste des équipements**

Désignation	Marque	Type	N° de série	Date de qualification Q, ou prochaine PQ
Potentiomètre	Mettler Toledo	DL 15	1229435810	PQ : 28/09/2012
Polarimètre	Perkin Elmer	343	9634	Qualifie : NA
Viscosimètre	Schott	CT52	003387	Q : 03/04/2012
pH mètre (seven easy)	Mettler Toledo	SE 20	1229435820	PQ : 17/09/2012
Conductimètre five easy	Mettler Toledo	FE 30	1229525762	Q : 13/02/2012

Photomètre flamme	Biotech engineering	AFP100	30226	Qualifier : NA
Four a moufle	Nabertherm	LE2/11/R6	205402.04	PQ : 22/05/2012
Agitateur magnétique chauffant 01	VWR	VMS-C4-2	07.152786	Qualifie : NA
Agitateur magnétique chauffant 02	VWR	VMS-C4-2	07.156366	Qualifier : NA
Agitateur magnétique chauffant 03	VWR	VMS-C4-2	07.14886	Qualifier : NA
Karl fisher	Mettler Toledo	DL38	51229214540	PQ : 18/10/2012
Agitateur digital 01-02-03-04	IKA	MS3	03.282140	Qualifier : NA
Bain ultra son	Wise clean	WUC-A01H	03993611740 02	Qualifier : NA
Pompe sous vide	millipore	WP61220 50A	02090	Qualifier : NA
Chauffe ballon	Thermo scientifique	EM0500/ CE	10878346	Qualifier : NA
Hotte chimique	Cappa asem	EN150	1183	PQ : 28/09/2012
Spectrophotomètre UV-VIS	Perkin elmer	Lambda 35	101N80326 05	Q : 22/06/2010
Balance analytique 01	Sartorius	CP225D- OCE	16904348	PQ : 02/04/2012
Balance analytique 02	Shimadzu	AUW220D	D45001364 45	PQ : 07/10/2012



Balance analytique 03	Shimadzu	AUW220D	D450013636	PQ : 07/10 /2012
Armoire de sécurité anti corrosion 01	Tryonix	N/A	N/A	Qualifier : N/A
Armoire de sécurité Haute résistance au feux02	Ketterman	2-335S	687967-10-1	Qualifier : N/A
Armoire haute simple 03	Capter	AVP804	1233909	Qualifier: N/A
Réfrigérateur ventilé 04	Liebherr	261633	79.311.664.3	17/09/2012
<b>HPLC</b> Pompe, auto sampler, four, détecteur	Perkin Elmer	Série 200	293N803110 3A , 293N803260 2A , OVH0802151 123 ,292N80 32802E	16/10/2012
<b>CPG</b> Espace de tête, Clarus 500GC, détecteur d'H <sub>2</sub> , Générateur d'N <sub>2</sub>	Perkin Elmer	HS40, N/A, CFM200- 220, ANG250A	TH40L080428 6, 650N804210 2, C08-08-72, A08-08-78	Q:12/06/2010
Spectrophotomètre IR	Perkin Elmer	Spectrum 100	80259	Q:09/12/2010
Incubateur (01, 02- 1, 02-2, 03)	VWR	IL115	08-47256 08-55943; 08-50538; 08-50526	13/02/2012
Autoclave horizontal	Tuttnauer	3870ml; 2540ml	2406242; 2810440	18/07/2011; 13/02/2012

Bain marie	GRANT	SBB14	IT0846002	Q:13/02/20123
Microscope	VWR	BI200	0731949	Qualifier : N/A
Compteur de colonie	STUART	SC6	R00010333	N/A
Echantillonneur d'air	Microbiological air sampler	MAS-100-NT	101600	03/04/2012
Agitateur orbital basic	IKA	MS3	03.305321	N/A
Rampe de filtration sous vide	SARTORIUS	N/A	58120021	N/A
Hotte à flux laminaire	TELSTAR	BIO IIA	25293	13/02/2012
Purificateur d'eau	ELGA	Option Q7	0Q07D2513487	A installer
Etuve de séchage	BINDER	ED53	08-56425	13/02/2012
Cellules de stabilité 01 et 02	HTDS	ST/650	080524/704 080525/704	12/2012

### III-2-1-2 Formation sur l'équipement

Le personnel du laboratoire de QC doit recevoir une formation initiale et continue sur les activités du laboratoire et la maîtrise de l'équipement dont l'efficacité est vérifiée comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept de l'AQ, BPF et de BPL. Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans le laboratoire de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage).

A côté de cette formation, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée à leurs tâches. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés par le responsable du contrôle de la qualité.

### III-2-1-3 Procédure des équipements

#### III-2-1-3-1 Définition

La procédure est un document servant à décrire la manière d'accomplir une activité selon un schéma préétabli, elle donne une description détaillée et schématique d'une opération ou d'une suite d'opérations constituant un processus. La procédure de l'équipement est rédigée dans un langage compréhensible par l'ensemble des utilisateurs et elle est signée par le directeur qualité, l'auteur, le vérificateur et l'approbateur, sa durée de validité est de 3 ans et elle est mise à jour à chaque fois qu'il est nécessaire de le faire.

Les procédures et les documents associés sont disponibles pour tous les utilisateurs concernés par le thème de la procédure et sont protégés par un système mis en place.

#### **III-2-1-3-2 Exemple de procédures disponibles dans le LCQ**

- ✓ Procédure d'échantillonnage
- ✓ Procédure de qualification des équipements de contrôle (Chaque équipement doit avoir sa propre procédure)
- ✓ Procédure d'identification de la formation
- ✓ Procédure d'hygiène et habillage du personnel
- ✓ Procédure de réclamations
- ✓ Procédure de nettoyage

#### **III-2-3 Qualification du personnel**

Comme pour toutes les études de validation, les employés du service CQ ont un impact important sur la qualité du médicament et sur la mise en place et le maintien du système assurance qualité. Le responsable doit disposer d'un personnel qualifié et expérimenté, en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent.

- Le personnel comprend :
  - Le directeur ou chef du laboratoire
  - Un superviseur de département, section, secteur ou unité technique
  - Des professionnels, des techniciens et des auxiliaires de laboratoire
  - Le personnel d'entretien, de nettoyage et de service

#### **III-2-3-1 Organigramme validé**

Un organigramme est établi pour le laboratoire de contrôle qualité de CLP, il met en évidence la voie hiérarchique et le personnel qui occupent les postes de responsabilité. Ces responsables doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans « des fiches



de fonction » approuvées suivant les procédures internes. L'organigramme évite tout conflit d'attribution des tâches dans l'entreprise, c'est un moyen de suivre l'organisation interne du laboratoire.

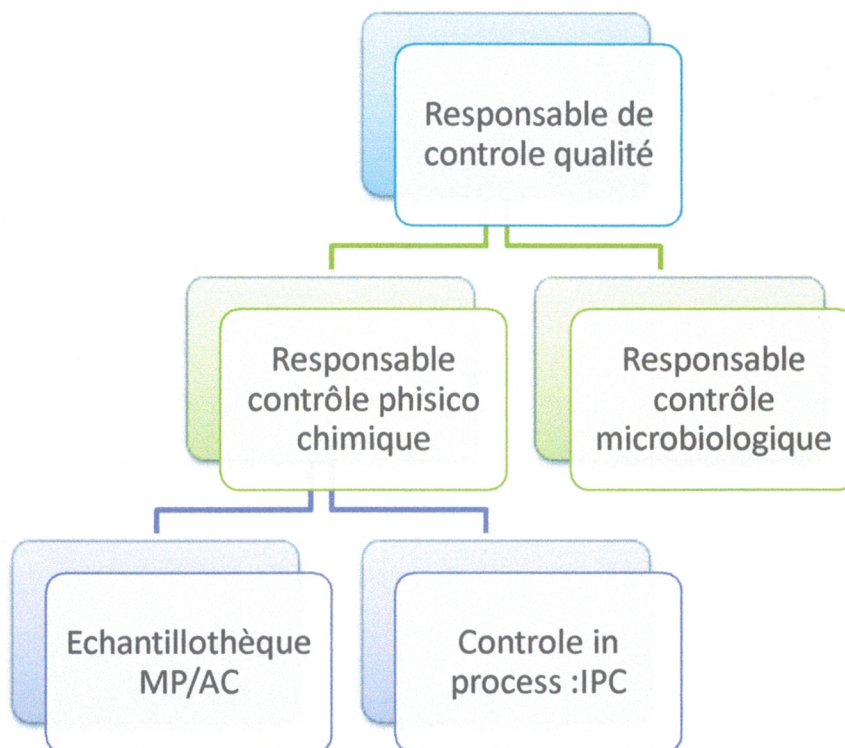


Figure-4- Organigramme du LQC

### III-2-3-2 Qualification et responsabilité du personnel

Le laboratoire de QC doit disposer d'un personnel suffisant et qualifié pour mener à bien ses fonctions et ses responsabilités. Il doit avoir un niveau d'études, une formation, des connaissances techniques et une expérience voulus pour le poste assigné.

Le directeur ou chef du laboratoire doit veiller à la compétence de toutes personnes chargées du fonctionnement des appareils, instruments ou autres dispositifs, d'effectuer les analyses et les étalonnages, les validations ou les vérifications. Il supervise aussi l'évaluation des résultats, la signature des rapports d'analyse et les certificats d'analyse.

### III-2-3-3 Formation et certification du personnel

Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication et du laboratoire (BPF) et (BPL) qui les concernent, pour cela il

convient d'assurer leur formation initiale et continue, et de leur donner les instructions d'hygiène en rapport à l'activité exercée.

### Les différents types de formations

#### *1- Formation initiale au poste de travail dès le recrutement :*

C'est une formation interne sur le poste d'affectation sous la supervision d'un maître de stage désigné par l'AQ avec un programme détaillé et des documents nécessaires (manuelle, procédures). Ce premier type de formation exige une formation sur les BPF et BPL assurée par le département de l'AQ, ainsi qu'une évaluation réalisée à la fin de la formation.

#### *2- Formation continue interne :*

Des formations internes sont programmées comme support d'évolution, suivant les évaluations et les résultats de performance annuels de chaque employé et sont réalisées par le personnel d'encadrement lors de validation de procédés, de méthodes de contrôle ou de qualification d'équipements.

#### *3- Formation externe :*

Des stages de courte ou de longue durée sont réalisés au niveau du laboratoire ou de l'université, ainsi, des séminaires spécifiques à l'activité et des formations chez le fabricant d'équipements sont réalisées.

### **III-2-4 Stockage et étiquetage des réactifs**

Les réactifs, les produits chimiques, les solvants et tous les produits utilisés dans les analyses et dosages doivent être de qualité appropriée.

Le fabricant doit acheter ses réactifs auprès des fournisseurs agréés. Ces réactifs sont accompagnés du certificat d'analyse et de la fiche de sécurité du matériel.

Ces réactifs sont inspectés visuellement pour voir si l'emballage et les capsules des récipients sont intacts et qu'ils sont bien étiquetés. Les réactifs mis au point au laboratoire doivent être préparés selon des procédures écrites conformément à la pharmacopée et à d'autres tests officiels et portent des étiquettes.

-L'étiquetage des réactifs doit préciser les instructions suivant :

- Le contenu
- Le fabriquant des réactifs
- La date de réception et la date d'ouverture du récipient
- La concentration
- Les conditions de conservation
- La date de péremption

- L'étiquetage des solutions de réactifs préparées au laboratoire doit préciser les instructions suivantes :

- Le nom de la solution
- La date de péremption et les initiales de l'analyste responsable
- La date de fabrication
- La concentration
- La normalité
- Les conditions de stockage

Afin de promouvoir la sécurité et de réduire la contamination du laboratoire, les réactifs ne doivent pas être stockés dans le laboratoire même, on ne garde que les réactifs utilisés régulièrement.

### **III-2-5 Conditions environnementales**

Les conditions environnementales (l'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation) doivent être appropriées afin de ne pas affecter la qualité du médicament. Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation doivent être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Des précautions spéciales doivent être prises, pour cela il faut prévoir une unité ou des équipements séparés et spécialement dédiés (par exemple isolateur, paillasse sous flux laminaire) pour traiter, peser et manipuler les substances hautement toxiques. Des procédures doivent être en place pour éviter les expositions et les contaminations. Les conditions environnementales :

#### **III-2-5-1 Système de traitement de l'air**

(Pression, T°, humidité et filtration). Le laboratoire dispose d'un équipement de traitement d'air au bénéfice de la sécurité. Cet équipement comporte des centrales de



traitement d'air pour la filtration, des stations de travail à flux d'air laminaire, un système de gestion technique de la température, de l'humidité relative et du risque d'incendie et enfin une centrale de déshumidification d'air.

### III-2-5-2 L'eau et son élimination

L'eau est considérée comme un réactif. On l'utilise pour chaque analyse spécifique, telle que décrite dans les pharmacopées ou dans une méthode approuvée, pour cela on doit prendre des précautions pour éviter toute contamination et pour veiller à sa qualité. La qualité de l'eau est vérifiée régulièrement pour sa conformité aux spécifications appropriées.

Le fabricant prévoit une station de production d'eau purifiée ou (EPPI) et les canalisations sont désinfectées conformément à des procédures écrites ainsi que l'élimination efficace des eaux évacuées est assurée lors de la manipulation.

### III-2-5-3 Gestion des déchets

Des procédures sont prévues pour l'élimination sans danger de tous les types de déchets (déchet toxiques, chimiques, réactifs, échantillons et solvants.....) au cours des contrôles du médicament dans le laboratoire.

### III-2-5-4 L'électricité

Un groupe électrogène de secours est disponible en cas de panne du système général.

**Conclusion** : Les conditions environnementales, éclairage, sources d'énergie, température, humidité et pression de l'air doivent convenir aux fonctions et opérations à exécuter. Le laboratoire de contrôle doit veiller à surveiller, contrôler, et documenter les conditions environnementales et à ce que celles-ci n'invalident pas les résultats ou n'influent négativement sur la qualité des mesures.

Il convient d'établir des règles de sécurité appropriées qui seront appliquées rigoureusement dans le laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique.

## CHAPITRE IV

### DEMARCHE POUR LA VALIDATION

## IV- DEMARCHE POUR LA VALIDATION

### IV-1 Principe

Le principe des études de validation doit conforter les bonnes pratiques de fabrication. Ces études doivent être menées conformément à des procédures définies et avec un niveau d'assurance élevé. La validation est une opération destinée à démontrer, documents à l'appui, que la procédure, le procédé, ou l'activité conduit effectivement aux résultats escomptés. La validation inclut nécessairement la qualification du procédé (la qualification des systèmes, des équipements, du matériel, locaux, personnel). La validation du laboratoire de contrôle qualité ne peut être réalisée que sur les caractéristiques techniques des équipements qualifiés pour donner des mesures précises et justes. La qualification est une partie intégrante de la validation.

### IV-2 Organisation et stratégie

La validation du laboratoire CQ qui est une validation prospective nécessite un programme planifié et une certaine organisation pour mener à la réussite. L'organisation définit clairement les responsabilités et les autorités pour chaque groupe inclus dans le programme afin d'atteindre les objectifs de la validation. Une gestion de projet efficace doit être établie pour planifier, exécuter, et contrôler le programme. Sans ces responsabilités et cette autorité clairement définies, le résultat de la validation peut ne pas être à atteindre et ne pas correspondre aux exigences réglementaires. La stratégie de validation d'un laboratoire de contrôle qualité est le fondement de la bonne réussite de validation. Elle repose sur la politique de validation et elle est mise en place à la suite d'un raisonnement rigoureux.

### IV-3 Méthodes de contrôle

#### IV-3-1 Contrôles physico-chimique

##### IV-3-1-1 Validation de la procédure analytique



La procédure analytique doit être validée, c'est une procédure dont l'exactitude et la variabilité ont été démontrées et documentées, que son biais statistique est connu, et que sa spécificité, sa fidélité et sa sensibilité sont établies et notamment, que ses interférences ont été identifiées. Le but de la validation d'une procédure d'analyse est de démontrer qu'elle correspond à l'usage pour lequel elle est prévue.

#### **VI-3-1-2 Validation de la méthode du dosage figurant dans**

##### **Le dossier d'AMM du médicament**

La méthode du dosage doit être validée :

- ✓ Avant son utilisation en routine.
- ✓ Chaque fois que les conditions pour lesquelles la méthode validée change.
- ✓ Quand le contrôle qualité indique qu'une méthode établie change avec le temps.
- ✓ Pour démontrer l'équivalence entre deux méthodes (nouvelle et standard).

#### **IV-3-1-3 Les différentes Techniques d'analyse pour le**

##### **Médicament AMODEX**

Les techniques d'analyse et du dosage employées sont celles reconnues par les bonnes pratiques du laboratoire. Chaque laboratoire utilise ses méthodes habituelles car le PA est couramment dosé dans le produit fini.

Pour la démarche qualité du produit pharmaceutique et en égard à la multitude des paramètres de mesure du contrôle de la qualité, j'ai pris soin de ne mentionner que des paramètres qui sont contrôlés au niveau du laboratoire CLP.

❖ Pour les essais in-process :

**Tableau 4 : Les essais in-process**

Poudre pour suspension Buvable 500 et 250 mg/5ml	Comprimés dispersible 1g	Gélules 500mg
-Poids moyen -Uniformité de masse -Teste d'étanchéité	-Poids moyen -Uniformité de masse -Teste de délitement ou désagrégation -Finesse de dispersion -Teste de friabilité -Résistance à la rupture (Dureté) -Mesure de l'épaisseur -Volume apparent ou teste de tassement -Teste d'étanchéité	-Poids moyen -Uniformité de masse -Teste de délitement ou désagrégation -Finesse de dispersion -Teste d'étanchéité

❖ Pour les essais de routine :

- La teneur en eau.
- Détermination du pH.

❖ Pour le dosage :

- Dosage du PA et excipients par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

**VI-3-2 Contrôle microbiologique**

Le produit dont on dispose doit être soumis à deux types de contrôles microbiologiques de par sa forme « poudre pour suspension buvable » et de par sa classe thérapeutique « antibiotique »

➤ **Essai de propreté :**

Les tests sur les produits non stériles sont plus nombreux que ceux effectués sur les produits stériles. C'est un essai qui permet le dénombrement des bactéries mésophiles des moisissures et levures capables de croître en aérobiose, ainsi que la recherche des microorganismes spécifiés.

➤ **Dosage de l'antibiotique :**

L'activité d'un antibiotique est estimée par la comparaison de l'inhibition de la croissance de microorganismes sensibles provoquée respectivement par des concentrations connues de l'antibiotique à examiner et une substance de référence.

#### II-4-6 Résultats et rapport d'analyse

La validation d'une méthode d'analyse commence par un protocole et se termine par un rapport qui inclura les résultats expérimentaux, l'exploitation statistique, les interprétations, les commentaires et les conclusions. Le rapport doit être préparé par le laboratoire et basé sur la fiche d'analyse.

Une conclusion est établie pour confirmer que l'échantillon se trouve dans des limites fixées par les spécifications.

Une traçabilité est mise en place pour :

- ✓ Le résultat d'analyse qui doit être rattaché en fin de chaîne à une substance de référence primaire.
- ✓ Tous les étalonnages ou la qualification des instruments qui doivent être rattachés à des matériaux de référence certifiés et à des unités (SI) Système International.

#### IV-4 Documents de validation

La validation est intimement liée à la documentation qui est le principal support d'une approche méthodique. La documentation permet d'établir et de prouver une démarche censée, raisonnée, scientifiquement justifiée, apportant la preuve que le procédé est maîtrisé et contrôlé. Elle permet de retracer l'historique et l'ensemble des actions menées au cours de la validation.

Pendant la phase de validation du laboratoire de contrôle qualité, trois types de documents serviront de référence :

- Le plan de validation
- Le protocole de validation
- Le rapport de validation

##### IV-4-1 Plan de validation (PMV)

Le plan maître de validation est un document qui présente et justifie la démarche de qualification qui sera mise en œuvre par la suite. Il donne une vue globale et brève du projet, tâches, outils, ressources et méthodes qui seront utilisés. Les procédures font



partie du plan de validation, elles montrent les règles qui doivent être suivies pendant le projet et fournissent les guides à étudier avant de commencer tout travail.

Le plan de validation permet d'identifier le matériel et les équipements, de définir également les responsabilités de chacun et de vérifier que l'ensemble des prérequis sont satisfaits.

Le plan maître de validation doit être approuvé par la direction de l'entreprise.

Ce document comprend les points suivants :

- ✓ Introduction
- ✓ Documents de références
- ✓ Responsabilités
- ✓ Objectifs de la validation
- ✓ Description des équipements
- ✓ Stratégie de validation
- ✓ Prérequis
- ✓ Calendrier

#### **IV-4-2 Protocole de validation**

C'est un plan d'action écrit, il indique comment la validation sera effectuée en décrivant ce qui doit être accompli. Il précise les paramètres d'essais et de contrôles, les plans d'échantillonnages, les méthodes d'analyses, les caractéristiques du laboratoire et l'équipement à utiliser, il doit aussi spécifier les données à collecter et leurs traitements pour les rendre pertinentes. Les critères d'acceptation doivent être décrits, la date de l'approbation par l'équipe de validation doit être également consignée.

En résumé, le protocole devrait :

- ✓ Détailler les sujets soumis à la validation.
- ✓ Fournir un objectif et une vue d'ensemble sur ce qui doit être fait et pourquoi.
- ✓ Préciser qui signera, approuvera, désapprouvera les conclusions tirées d'une telle étude.

#### **IV-4-3 Rapport de validation**

Ce document est rédigé à la fin de la validation, il permet de regrouper l'ensemble des données et paramètres relatifs à la validation et à son déroulement. Son objectif est de retranscrire les résultats de la validation et de les confronter aux critères d'acceptation

définis dans la stratégie. Ce rapport conclut sur la validité du laboratoire de contrôle qualité y compris les méthodes de contrôles et il note et justifie toutes déviations observées.

Les conclusions doivent être claires et objectives. Elles doivent conduire à des propositions et des recommandations pour améliorer ou modifier les procédures. Des rapports sont écrits présentant les résultats et les conclusions qui doivent être préparées, évaluées, approuvées et conservées.

Dans la figure 8 on présente une approche systématique de la validation du LCQ.

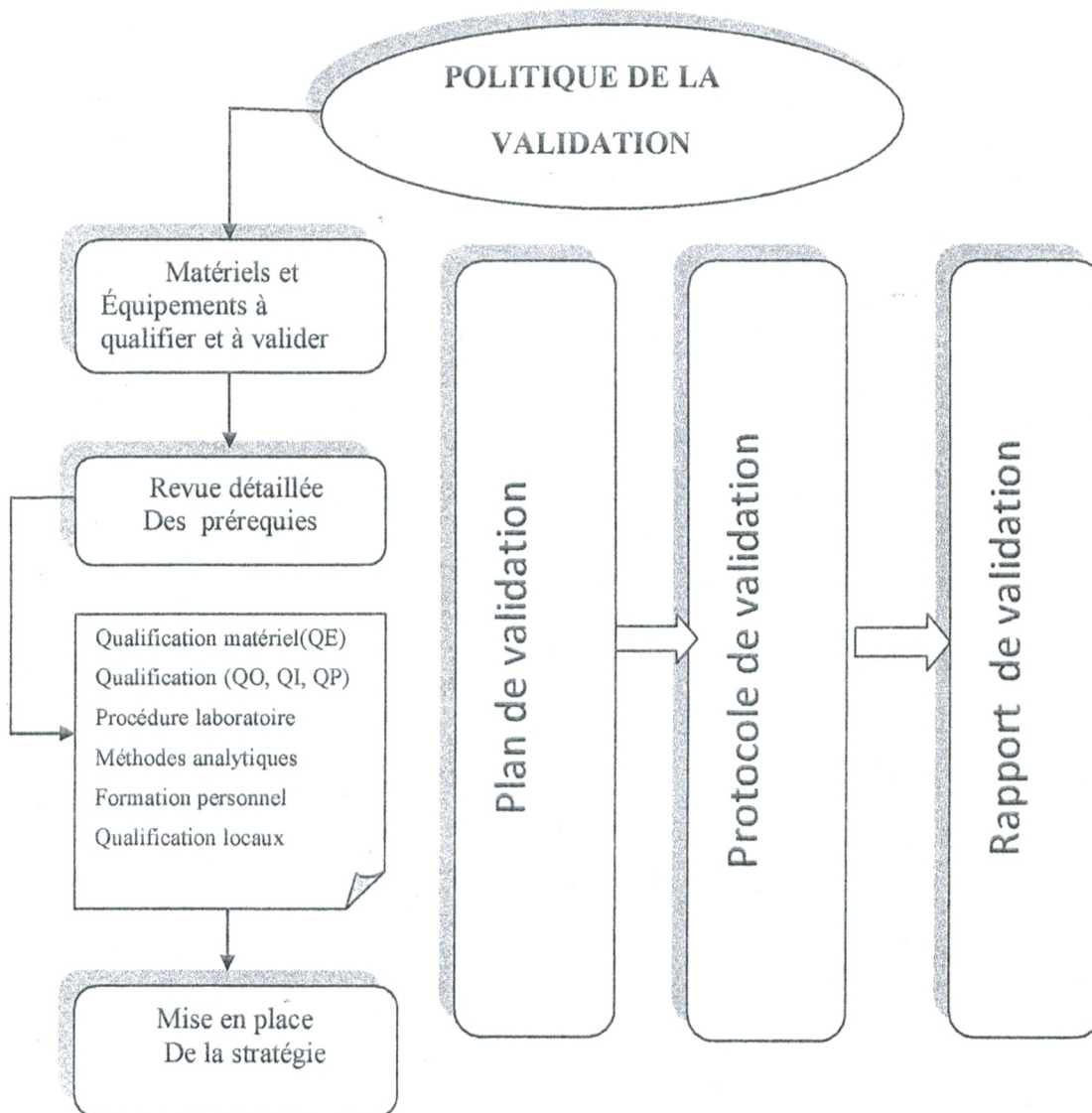


Figure-5- Approche systématique de la validation du LCQ

**CHAPITRE V**  
**APPLICATION DES TESTS DE CONTROLE SUR LE**  
**MEDICAMENT AMODEX**



## V- APPLICATION DES TESTES DE CONTROLE SUR LE MEDECAMENTS AMODOX

L'industrie pharmaceutique adopte une politique pour définir un planning de validation. Elle élabore une stratégie de validation et une méthodologie qui définit les étapes à mettre en œuvre au niveau du laboratoire pour mener à bien ses contrôles et ses analyses physico- chimiques et analytiques et pour effectuer aussi la validation des résultats.

L'analyse du médicament se décompose en une succession d'étapes que l'on doit parfaitement maîtriser pour assurer la qualité du résultat fini. Cette maîtrise passe par une vigilance permanente et la mise en place des points de contrôles pertinents.

Avant de se lancer dans les expérimentations, le laboratoire de contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique CLP doit être validé par l'équipe de validation LNCPP qui a pour objectif de vérifier que tous les prérequis à la validation déjà cités sont satisfaisants y compris la validation des méthodes d'analyses et les spécifications du principe actif, les excipients, les articles de conditionnements et le produit fini qui figurent dans le dossier d'AMM.

Ce travail porte sur le contrôle qualité et la vérification de la conformité du médicament AMODEX poudre suspension buvable 250 mg/5ml dont les objectifs sont :

- **Objectif général** : Evaluer la qualité du médicament poudre suspension buvable composé d'Amoxicilline trihydraté comme principe actif et d'autres composants qui sont les excipients.
- **Objectifs spécifiques** : Faire des tests physico-chimiques et des dosages par HPLC du principe actif et excipients à partir des échantillons du produit fini prélevés par l'analyste.

Les résultats obtenus sont interprétés et comparés aux normes de référence afin de les valider et confirmer la qualité et l'innocuité du médicament testé.

### V-1 Présentation du médicament à analyser poudre en suspension buvable (PSB) 250m /5ml

#### V-1-1 Composition du médicament PSB et le rôle des constituants

**Tableau 5 :** Constituants du PSB et leurs rôles.

	Noms des composants	Le rôle	Références aux normes
P A	Amoxicilline(DCI) trihydraté	Principe actif	Ph. Eur. (0260)
E X	Benzoate de sodium	Agent de conservation antimicrobienne	Ph. Eur. (0123)
C	Citrate de sodium	Agent de sapidité	Ph. Eur. (0412)
I	Silice colloïdale anhydre	Lubrifiant d'écoulement	Ph. Eur. (0434)
P	Edétate disodique	Agent complexant	Ph. Eur. (0232)
I	Arôme fraise	Agent aromatisant	Monographie interne
E	Arôme citron	Agent aromatisant	Monographie interne
N	Glycyrrhizinate d'ammonium	Edulcorant	Ph. Eur. (1772)
T S	Saccharose	Agent de consistance et édulcorant	Ph. Eur. (0204)

## V-2 Méthodologie générale de l'analyse du médicament PSB

### V-2-1 Type et lieu d'étude

Le stage s'est déroulé au laboratoire pharmaceutique Continental pharm. situé à ORAN plus précisément à NEDJMA. La durée du stage était de six mois et concerne la validation du laboratoire de contrôle qualité et par la suite le contrôle qualité des médicaments.

## V-2-2 Echantillonnage

L'étape de prélèvement des échantillons servant à l'analyse physico chimique est importante pour la réussite d'une analyse car l'exactitude des résultats en dépend. L'échantillonnage a porté sur un lot d'AMODEX poudre suspension buvable 250 mg/5ml sous le N° 3555 contenant 4 sous lot (A- B- C-D) qui sont prélevés et étiquetés. Les essais porteront sur des échantillons en cours de production (contrôle au cours de procédé) pour l'uniformité de masse et le test d'étanchéité et sur le produit fini pour le dosage du principe actif et excipients et détermination du PH et la teneur en eau. Chaque produit possède des particularités, exigeant des tests spécifiques. Ces échantillons sont introduits dans des sachets en plastique hermétiquement clos et sont conservés à température ambiante jusqu'à l'analyse.

### V-2-2-1 Chaîne de prélèvement

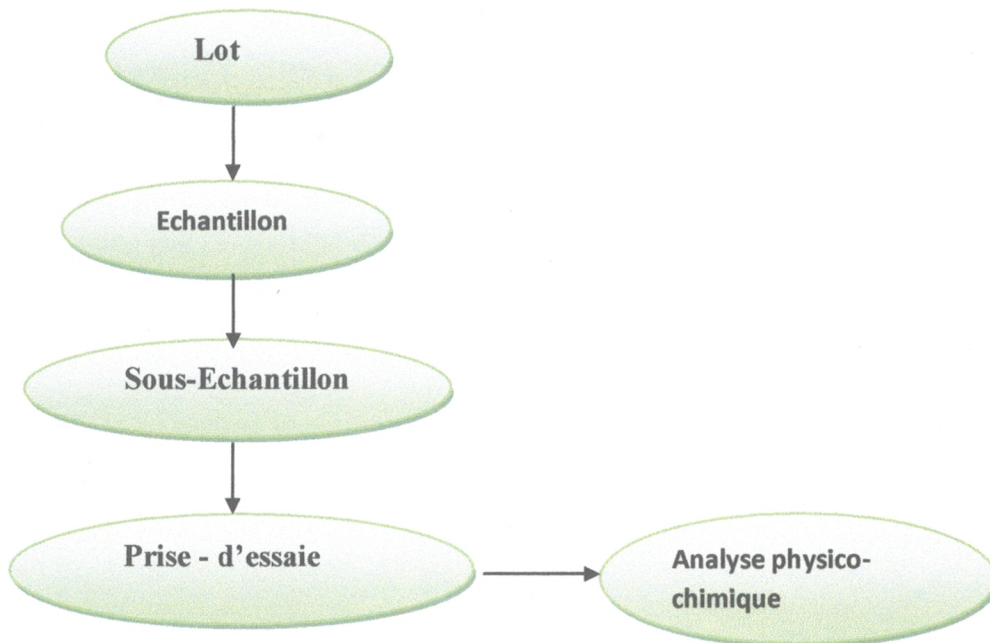


Figure-6- Chaîne de prélèvement



### **V-2-3 Critère d'inclusion et d'exclusion**

Les médicaments inclus dans mon travail sont uniquement à base d'Amoxicilline trihydraté comme principe actif.

### **V-2-4 Traitement des données**

Les résultats ont été saisis et exploités au moyen des logiciels WORD et EXCEL

## **V-3 Méthodes générales d'analyse mise en œuvre pour le contrôle du PF de la poudre suspension buvable**

Les règles de bonnes pratiques de fabrication établissent des contrôles à effectuer sur les produits en cours de fabrication et les produits finis ainsi que les excipients. Ces contrôles visent à l'obtention de produit fini de bonne qualité. Un certain nombre de ces paramètres de contrôlé se trouve dans les pharmacopées et ouvrages qui ont servi pour le contrôle analytique de notre médicament. Au nombre de ces ouvrages citons la pharmacopée Américaine (USP 1998), la pharmacopée Britannique(BP) et les méthodes standardisés.

### **V-3-1 Réception des échantillons**

Le laboratoire de contrôle qualité reçoit les échantillons pour des essais de conformité. Il faut que la taille de l'échantillon soit suffisante pour permettre de reproduire un certain nombre d'analyses et de conserver une partie. Chaque échantillon prélevé doit être divisé en trois parties à peu près égales :

- Partie pour l'analyse immédiate
- Partie pour la confirmation de l'analyse
- Partie à conserver en cas de litige

Les échantillons doivent être représentatifs du lot à partir duquel ils sont prélevés.

Une procédure interne d'échantillonnage est mise à la disposition de tous les analystes et techniciens travaillant dans le laboratoire. Le personnel du laboratoire doit procéder à une inspection visuelle de l'échantillon reçu pour s'assurer de la conformité de l'étiquetage avec les renseignements figurant dans la demande d'analyse.

Les résultats sont enregistrés, datés, et signés.

### V-3-2 Caractères organoleptiques du produit fini

L'étude des caractères organoleptiques est l'étape qui consiste à vérifier la couleur et l'uniformité du produit avant libération de lot.

L'examen visuel sur quelques flacons retirés de leur conditionnement nous renseigne sur le médicament AMODEX(PSB) 250mg/ml qui est une poudre blanche, d'odeur fruité et par addition d'eau et complément au traits de gauge on obtient une suspension blanc crème d'odeur fruitée et de saveur agréable. L'examen visuel nous permet aussi de vérifier l'aspect des conditionnements et les normes d'étiquetage qui doivent être conformes à celui spécifié dans les BPF.

### V-3-3 Etiquetage

Toutes les préparations pharmaceutiques doivent être conformes aux normes d'étiquetage spécifiées dans les bonnes pratiques de fabrication.

Sur l'étiquetage du flacon de la PSB doit figurer les indications suivantes :

- Nom du médicament AMODEX /PSB 250mg/5ml.
- La quantité du principe actif présente dans chaque flacon : 3g par flacon de 30g  $\pm$ 10%
- Le N° de lot attribué par le fabricant : 3555.
- Date de fabrication et de péremption. Mai 2012/ Mai 2015
- Conditions particulières de conservation.
- Nom et adresse du fabricant ou de la personne responsable de la mise sur le marché.

### V-3-4 Essais de contrôle de routine du produit fini

#### V-3-4-1 Uniformité de masse (IPC)

On détermine pour chaque prélèvement la masse moyenne du contenu du flacon compris entre [28 ,5g et31, 5g] soit 30g  $\pm$  5%.

Pour l'uniformité de masse, la masse individuelle d'aucun flacon ne doit pas s'écarter de 10% de la masse moyenne. Ce poids doit rester entre des limites fixées au départ au cours du procédé.

Tableau 6 : Les limites de la masse moyenne et uniformité de masse

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Uniformité de masse
Poudre suspension buvable	30g ± 5 %	Moins de 31, 5g et plus de 28,5 ±10 %

- Mode opératoire :

On prélève 5 flacons pour chaque 200 flacons fabriqués et pour chaque sous lot et on procède à la pesée pour déterminer la masse moyenne.

Dans le cas des fabrications de lot importants on a intérêt à utiliser **des cartes de contrôle**. Elles permettent :

- ✓ De suivre exactement la marche d'une machine.
- ✓ De réduire au minimum le nombre des flacons défectueux.
- ✓ D'augmenter la cadence de production.
- ✓ De diminuer le temps des contrôles car certains nombres de données sont disposés grâce aux cartes de contrôle.

- Résultats :



• Carte de contrôle pour le sous lot A :

CARTE DE CONTROLE														
Uniformité de masse			Nom	AMODEX 250mg/5ml				N°LOT	3555/A		Date	07/06/2012		
Valeur nominal			30	Tolérance maxi				0,9	Tolérance min		0,9			
Echantillon	1	30,152	30,496	30,492	30,233	30,097	30,141	30,252	30,253	29,91	29,958	30,159	30,159	
	2	29,919	30,668	30,366	30,316	30,456	30,189	29,984	29,745	30,183	29,924	30,013	29,912	
	3	30,715	30,314	30,521	30,317	30,834	30,26	30,376	30,448	29,903	30,074	30,282	30,142	
	4	30,347	30,491	30,583	30,216	30,264	30,191	30,02	30,043	30,074	29,835	30,598	30,15	
	5	30,299	30,482	30,215	30,6	30,336	29,006	30,098	29,895	29,86	30,305	30,318	30,199	
Moyenne		30,2864	30,4902	30,4354	30,3364	30,3974	29,9574	30,146	30,0768	29,986	30,0192	30,274	30,1124	
Seuil Min		29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	
Seuil Max		30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	
Etendue		0,796	0,354	0,368	0,384	0,737	1,254	0,392	0,703	0,323	0,47	0,585	0,287	
Etendue max		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	

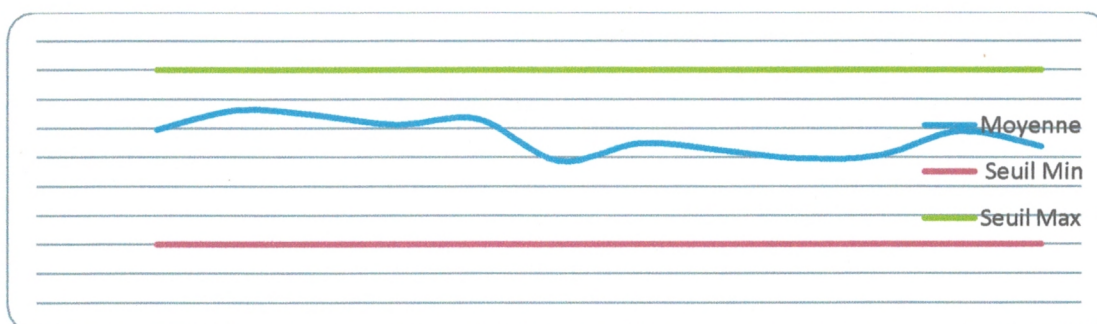


Figure 7 : Carte de contrôle de la moyenne

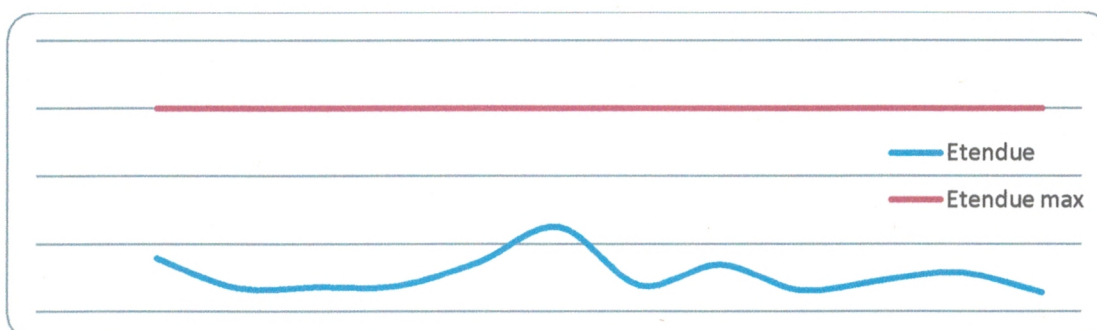


Figure 8 : Carte de contrôle de l'étendu

• Carte de contrôle pour le sous lot B :

CARTE DE CONTROLE														
Uniformité de masse				Nom	AMODEX 250mg/5ml				N°LOT		3555/B		Date	07/06/2012
Echantillon	Valeur nominal			30	Tolérance maxi				0,9	Tolérance min			0,9	
	1	30,379	30,594	30,359	30,226	30,081	30,11	30,054	30,232	30,337	30,456	30,272	30,148	
2	30,292	30,328	30,271	30,195	30,001	30,21	30,317	30,32	30,872	30,449	30,499	30,086		
3	30,404	30,401	30,001	29,996	30,066	29,959	30,24	30,2	30,258	30,552	30,78	30,225		
4	30,147	30,655	30,375	30,221	30,137	29,795	30,166	30,154	30,357	30,182	30,27	30,257		
5	30,072	30,187	30,156	30,061	30,136	30,339	30,098	30,517	30,37	30,385	30,274	30,23		
Moyenne	30,2588	30,433	30,2324	30,1398	30,0842	30,0826	30,175	30,2846	30,4388	30,4048	30,419	30,1892		
Seuil Min	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1		
Seuil Max	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9		
Etendue	0,332	0,468	0,374	0,23	0,136	0,544	0,263	0,363	0,614	0,37	0,51	0,171		
Etendue max	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		

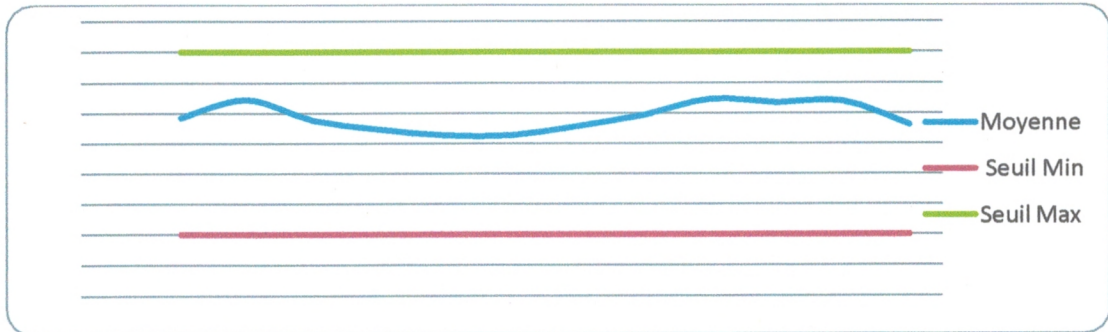


Figure 9 : Carte de contrôle de la moyenne

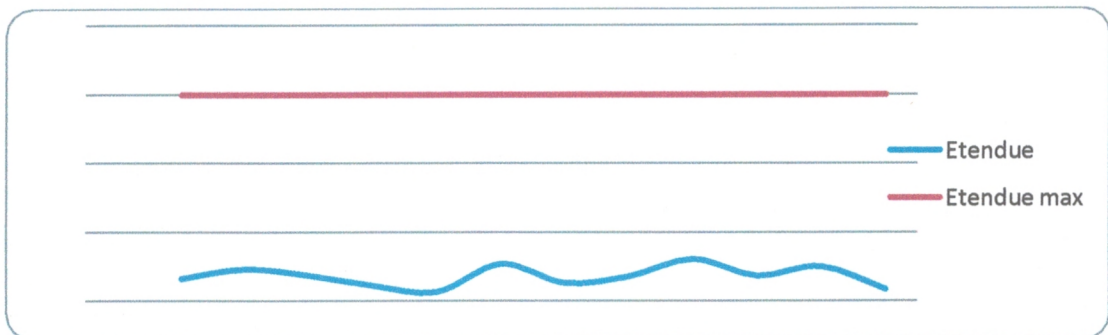


Figure 10 : Carte de contrôle de l'étendu

• Carte de contrôle pour le sous lot C :

CARTE DE CONTRÔLE													
Uniformité de masse				Nom	AMODEX 250mg/Sml	N°LOT	3555/C		Date	07/06/2012			
Echantillon	Valeur nominal			30	Tolérance maxi			0,9	Tolérance min			0,9	
	1	30,082	30	30,088	29,837	29,944	29,702	29,882	29,799	29,795	30,116	30,03	30,011
2	30,129	30,048	30,122	29,899	29,742	29,808	29,528	29,636	29,711	30,091	29,929	29,963	
3	29,982	29,949	30,259	29,543	29,786	29,779	29,805	29,778	29,638	30,077	30,09	29,956	
4	30,095	30,283	30,099	29,66	29,513	29,664	29,877	29,747	29,611	30,097	29,946	29,916	
5	29,998	30,059	30,113	29,826	29,69	29,798	29,746	29,848	29,866	29,945	30,345	30,044	
Moyenne	30,0572	30,0678	30,1362	29,753	29,735	29,7502	29,7676	29,7616	29,7242	30,0652	30,068	29,978	
Seuil Min	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	
Seuil Max	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	
Etendue	0,147	0,334	0,171	0,356	0,431	0,144	0,354	0,212	0,255	0,171	0,416	0,128	
Etendue max	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	

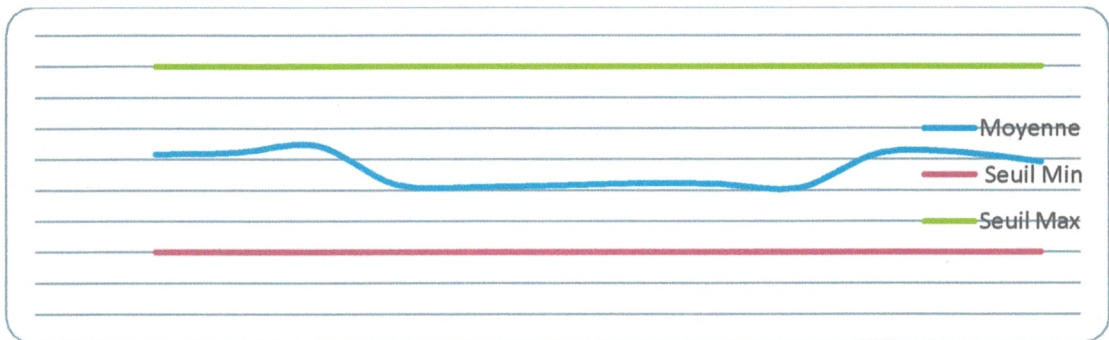


Figure 11 : Carte de contrôle de la moyenne

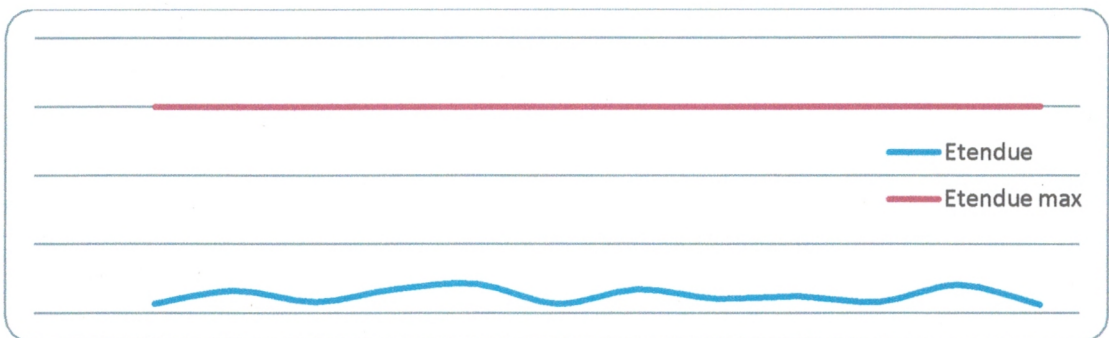


Figure 12 : Carte de contrôle de l'étendu



• Carte de contrôle pour le sous lot D :

CARTE DE CONTRÔLE														
Uniformité de masse				Nom	AMODEX 250mg/5ml			N°LOT	3555/D		Date	07/06/2012		
Valeur nominal				30				Tolérance maxi		0,9	Tolérance min			0,9
Echantillon	1	29,865	30,066	29,797	29,829	30,086	30,26	30,071	30,353	29,938	30,28	29,935	29,956	
	2	29,956	30,018	29,66	29,965	30,236	30,339	30,05	30,17	30,031	30,466	30,149	29,913	
	3	29,82	29,876	29,769	29,879	30,199	30,61	30,278	30,372	30,151	30,31	30,803	30,314	
	4	30,005	29,67	29,642	29,957	30,246	30,616	30,139	30,081	30,21	30,038	30,197	30,037	
	5	29,874	29,834	30,014	29,688	30,183	30,45	29,958	30,283	30,003	30,122	29,993	30,118	
Moyenne		29,904	29,8928	29,7764	29,8636	30,19	30,455	30,0992	30,2518	30,0666	30,2432	30,2154	30,0676	
Seuil Min		29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	
Seuil Max		30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	
Etendue		0,185	0,396	0,372	0,277	0,16	0,356	0,32	0,291	0,272	0,428	0,868	0,401	
Etendue max		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	

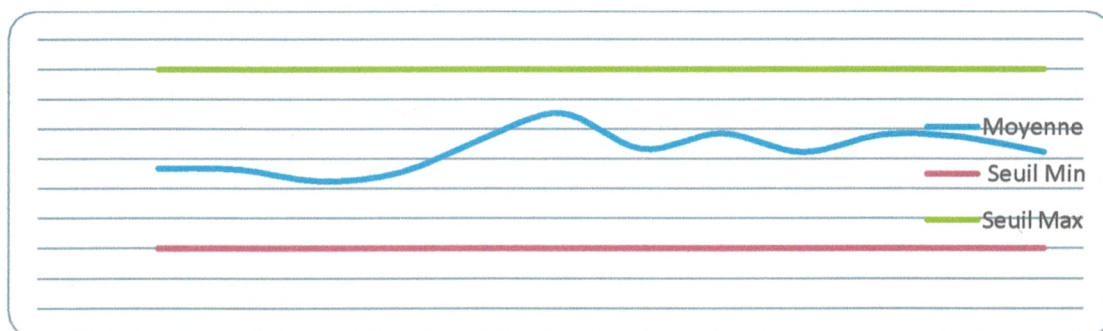


Figure 13 : Carte de contrôle de la moyenne

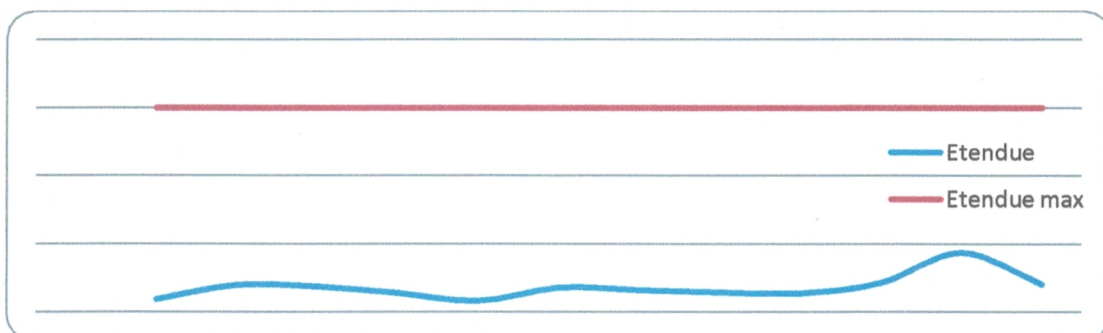


Figure 14 : Carte de contrôle de l'étendu

- **Interprétation :**

Parallèlement à l'axe des abscisses sont tracées les droites qui correspondent aux limites supérieures et inférieures tolérées, on a fixé 2 limites pour le poids moyen (seuil min et seuil max) ainsi on peut conclure que la fabrication est correcte car le poids moyen de l'échantillon se trouve entre les limites les plus étroites qui sont fixées. Pour un contrôle plus précis, on ne se contente pas du poids moyen et on pèse chaque unité des échantillons prélevés et c'est ainsi qu'on note l'étendue qui est la différence entre les valeurs MAX du poids et les valeurs MIN. Une limite est alors aussi fixée pour l'étendue. On confirme l'uniformité de masse pour chaque sous lot d'après la carte de contrôle.

#### V-3-4-2 Test d'étanchéité (IPC)

L'instrument de contrôle proposé pour le test d'étanchéité est la cloche sous vide remplie d'eau froide plus le bleu de méthylène sous une pression de (-0,5 bar).

- **Mode opératoire :**

On prélève 4 flacons de la PSB du lot 3555 pour chaque sous lot (A, B, C, D) au cours de la production, on les introduit dans la cloche sous vide remplie d'eau + le bleu de méthylène sous une pression de **-0,5 bar** pendant **2 minutes**. Après ce temps on fait sortir les flacons et on procède à un examen visuel pour voir si la solution de bleu de méthylène est introduite dans le flacon à travers le bouchon. L'opération se répète tous les 15mn au cours de la production.

- **Résultats :**

Aucune trace de la solution de bleu de méthylène dans le contenu du flacon et de la poudre sur le support et sur l'extérieur du flacon pour les 4 sous lot, ce qui conclut la conformité du produit AMODEX (PSB 250mg/5ml).

#### V-3-4-3 Mesure du pH

Pour la détermination du pH, on mesure la différence de potentiel entre les électrodes plongées dans une solution étalon et la solution à examiner.

Avant la détermination du pH de suspension reconstituée on doit étalonner l'appareil du pH-mètre avec des solutions tampons (pH=4, pH=7, pH=10). Le pH de la solution à examiner doit être compris entre 5,5 et 7,0 selon la pharmacopée européenne.

• **Mode opératoire :**

On met en suspension le contenu du flacon avec de l'eau en le complétant au traits de jauge de façon à obtenir 60ml de suspension d'Amoxicilline, ensuite on plonge les électrodes dans le flacon contenant la suspension et on effectue la lecture dans les mêmes conditions que pour les solutions tampons L'opération se répète pour les quatre sous lots. Après chaque mesure du pH de chaque sous lot on rince les électrodes avec de l'eau distillée.

• **Résultats :**

Les valeurs du pH du lot 3555 pour chaque sous lot sont récapitulées dans le tableau suivant.

**Tableau 7 : Valeurs du pH**

N° LOT	3555/A	3555/ B	3555/C	3555/D
Valeurs du pH	5,90	5,99	5,97	5 ,89

Toutes les valeurs du pH du lot 3555 sont dans l'intervalle [5,5 – 9,0].

**V-3-4-4 Teneur en eau ou perte à la dessiccation**

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage (%). Elle est utilisée pour déterminer si le séchage a été suffisant. Selon les normes de la pharmacopée européenne la teneur en eau doit être ( $\leq 3,30$  %).

• **Mode opératoire :**

On étale le contenu d'un flacon pour chaque sous lot de la poudre suspension buvable dans une coupelle neuve, puis on met la coupelle dans la balance à dessiccation pour détecter le taux d'eau évaporé par l'échantillon, ensuite on effectue la lecture pour chaque sous lot.



• **Résultats :**

Les valeurs de la teneur en eau pour le lot 3555 sont récapitulées dans le tableau suivant :

**Tableau 8:** Valeurs de la teneur en eau

N° LOT	3555/A	3555/B	3555/C	3555/D
La teneur en eau en (%)	1,70	1,71	1,69	1,73

Toutes les valeurs de la teneur en eau sont  $\leq 3,30\%$ .

**V-3-4-5 Dosage du produit fini par HPLC**

La HPLC est la technique de séparation la plus utilisée. Cette popularité est due à sa sensibilité, sa facilité d'adaptation à des analyses quantitatives précises, au fait qu'elle permet la séparation des produits non volatiles et fragiles et à son intérêt primordial dans l'industrie.

**V-3-4-5-1 Dosage de l'Amoxicilline**

❖ **Conditions opératoire de l'appareil (HPLC) :**

- La colonne utilisée est C18 (Shimadzu VP-ODS C18).
  - Nature : Gel de silice octadécylsilyté R
  - Longueur : 25cm
  - Diamètre intérieur : 4,6 mm
  - Diamètre des particules : 5 $\mu$ m
- Débit : 1,0ml/min
- Longueur d'onde : 227nm
- Volume injecté : 10 $\mu$ l de chaque solution préparée
- Température d'analyse : T°ambiante

Mode opératoire :

1- Préparation de la phase mobile : On mélange 94 volumes de solution aqueuse de phosphate mono sodique (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) soit 7,8g/l et on ajuste à PH=4,4 avec l'acide phosphorique 1N et de 6 volumes de méthanol et on procède à l'agitation magnétique puis au ultra son pour le dégazage.

2- Préparation de la solution témoin (Standard) : On dissoute 100,0 mg d'Amoxicilline trihydraté dans de l'eau distillée (ultra son) et on complète à 200 ml avec le même solvant (eau) agitation magnétique, puis on prélève 5ml de la solution obtenue et on complète à 25 ml avec la phase mobile, agitation magnétique et on filtre au filtre millipore 0,45µm. On fait 3 injections pour la solution témoin ou standard.

3- Préparation de la solution à examiner : On dissout le contenu d'un flacon pour chaque sous lot (A, B, C, D) exactement pesé dans 1000ml d'eau distillée dans une fiole de 2000ml qu'on met sous agitation magnétique pendant 15mn puis à l'ultra son 5mn et on complète à 2000ml avec l'eau distillé et on agite de nouveau. On prélève 5ml de la solution obtenue et on complète à 100,00 ml avec la phase mobile puis on filtre au filtre millipore 0,45µm puis on fait deux injections de 10µl pour chaque solution dans l'HPLC. Le débit est réglé à 1ml/min et on règle le spectrophotomètre dans l'ultraviolet à 227nm.

L'Amoxicilline sort avec un temps de rétention voisin de 10,5min.

Résultats et calculs :

La quantité d'Amoxicilline contenue par flacon d'AMODEX 250mg PSB de 30g.

- La formule de calcul :

$$\frac{Se}{St} \times \frac{mt \times 5 \times}{200 \times 25 \times 1000 \times} \times \frac{T}{100} \times \frac{2000 \times 100}{me \times 5} \times 30 = \frac{Se}{St} \times \frac{mt(mg)}{me(g)} \times \frac{T-h}{100} \times \frac{30}{25}$$

St : La surface du pic obtenue avec la solution témoin.

Se : La surface du pic obtenue avec la solution à examiner.

h : Thaux d'humidité.

T : Titre du témoin Amoxicilline.

mt : Prise d'essais témoin.

me : La quantité de poudre dans le flacon.

Théoriquement un flacon d'Amodex 250mg PSB pèse 30g et contient 3g d'Amoxicilline. Les limites d'acceptation est  $\pm 5\%$ .

- *Calcul de la quantité de poudre dans le flacon pour les lots A, B, C, D :*

**Tableau9:** La quantité de la poudre dans le flacon (me)

N° lot	3555/A	3555/B	3555/C	3555/D
me en g				
Flacon plein	116,0501	115,4837	116,6072	115,6766
Flacon vide	85,7136	85,2439	86,6136	85,7750
Masse de la poudre (me)	30,3365	30,2398	29,9936	29,9016

- Résultat final du dosage de l'Amoxicilline :

*1- Solution standard (STD):*

**Tableau 10 :** Résultats du dosage de la solution standard du (PA)

Désignation	Aires	Moy Aires	Masse (mg)	%	Normes
STD 1	713146,0	716539,00	100,0	100,40	98-102 %
	718361,0				
	718110,0				
STD1 examiner	719403,0	719383,50			
	719364,0				

*2-Solution à examiner :*



Tableau 11 : Résultats du dosage de la solution à examiner du (PA)

Amoxicilline N°lot : 3555				Pureté % =99			H = 13	
N°lot	Masse (g)	Aires	Aires moy	Masse std mg	Aires std	C (std)	Mg/5ml	Titre %
3555/A	30,34	611136,0 609817,0	610476,5	100,0	716539,0	0,10	2,90	96,6
3555/B	30,23	628576,0 628317,0	628446,5	100,0	716539,0	0,10	2,99	99,8
3555/C	29,99	632300,0 631739,0	632019,50	100,0	716539,0	0,10	3,04	101,2
3555/D	29,90	636038,0 635619,0	635828,5	100,0	716539,0	0,10	3,06	102,1
Moyenne							3,00	99,92
S							3,03	101,1
Rsd							101,0	101,1

❖ Le coefficient de variation (Rsd) :

$$Rsd = \frac{\text{écart type S} \times 100}{\text{La moyenne}}$$

❖ Calcul du dosage de la solution à examiner des 4 sous lots (A, B, C, D) :

- Exemple de calcul pour le sous lot A :

$$D = \frac{Se}{St} \times \frac{mt(mg)}{me(g)} \times \frac{T-h}{100} \times \frac{30}{25}$$

$$= \frac{610476,5}{716539,0} \times \frac{100(mg)}{30,34(g)} \times \frac{96,6-13}{100} \times \frac{30}{25}$$

= 2,80mg/flacon, soit un % = 93,3%

En appliquant la même formule du dosage, les résultats sont récapitulés dans le tableau suivant.

**Tableau 12 : Résultats du calcul du dosage**

N° LOT	3555/A	3555/B	3555/C	3555/D
Dosage	2,800	3,014	3,10	3,16
%	93,3	100,4	103,3	105,3

**Conclusion :**

Comparés aux normes [2,85 à 3,15 mg/flacon] et [95 à 105 %], les résultats sont conformes avec des limites d'acceptation de  $\pm 5$ .

**N.B :** Les spectres du dosage de la solution standard (témoin) et la solution à examiner se trouvent en annexe 2.

**V-3-4-5-2 Dosage de l'excipient: benzoate de sodium**

**Mode opératoire :**

1- Préparation de la phase mobile : Constituer d'un mélange de 60 volumes de méthanol et 40 volumes d'eau distillée ajustée à PH=3,0 avec de l'acide phosphorique à 85,0%. Le débit de la phase mobile est de 1,0 ml/min et on règle le spectrophotomètre dans l'ultraviolet à 224nm. Le dosage se fait à T°ambiante.

L'Amoxicilline sort avec un temps de rétention voisin de 7 min.

2-Préparation de la solution témoin (Standard) : On dissout 60 mg de benzoate de sodium dans l'eau distillée et on complète à 50ml avec le même solvant, puis on prélève 1,0ml de solution obtenue et on complète à 50 ml avec la phase mobile et on filtre sur filtre millipores 0,45  $\mu$ m.

On fait 3 injections pour la solution standard.

3-Préparation de la solution à examiner : On pèse le flacon plein de la poudre PSB et on met le contenu en avec l'eau distillée puis on le transfert dans une fiole de 500,0ml et on le complète à 400ml avec l'eau distillée puis on agite sur agitateur magnétique pendant 15 mn ensuite on le complète à 500ml avec l'eau distillée. On prélève 5,0ml de

la solution précédente et on complète à 25,0ml avec la phase mobile et on filtre sur filtre millipores 0,45µm.

On fait 2 injections pour chaque solution préparée.

**Résultats et calculs :**

La teneur en benzoate de sodium par flacon d'AMODEX 250mg, poudre pour suspension buvable contenant 30g de poudre.

**La formule de calcul :**

$$D = \frac{mt \times Se \times 30}{me \times St}$$

Se : Surface du pic du benzoate de Na de la solution examinée.

St : Surface du pic du benzoate de Na de la solution témoin.

mt : Masse de la prise d'essais témoin du benzoate de sodium.

me : Quantité de la poudre contenue dans le flacon (en g).

Théoriquement un flacon d'AMODEX 250mg PSB contient 60mg de Benzoate de sodium et les limites d'acceptation est de ± 10%.

**Résultat final du dosage du benzoate de Na :**

NB : Les spectres du dosage de la solution témoin et la solution à examiner se trouvent en Annexes

**1- Solution standard (STD)**

**Tableau 13 : Résultats du dosage de la solution standard du benzoate de Na**

Désignation	Aires	Moy Aires	Masse (mg)	%	Normes
STD 1	488403,0	492534,33	60,00	104,24	98-102 %
	496794,0				
	492406,0				
STD1 examiner	513350,0	513417,5			
	513485,0				



**2 - Solution à examiner :**

**Tableau 14 : Résultats du dosage de la solution à examiner du benzoate de Na**

Benzoate de sodium N° lot : 3555				Pureté % =NA				
N°lot	Masse (g)	Aires	Aires moy	Masse std mg	Aires std	C (std)	mg/5ml	Titre %
3555/A	31,31	513977,0 516098,0	515037,5	60,00	492534,33	0,06	60,12	100,2
3555/B	30,03	447498,0 449700,0	448599,0	60,00	492534,33	0,06	54,02	90,0
3555/C	30,07	519535,0 520616,0	520075,5	60,00	570840,67	0,06	54,52	90,86
3555/D	29,90	538576,0 537654,0	538115,0	60,00	492534,3	0,06	65,40	109,0
Moyenne							58,52	97,53
S							5,36	8,93
Rsd							9,16	9,16

❖ **Calcul du dosage de l'excipient de la solution à examiner des 4 sous lots (A, B, C, D)**

- Exemple de calcul pour le sous lot A

$$\begin{aligned}
 D &= \frac{mt \times Se \times 30}{me \times St} \\
 &= \frac{60 \times 515037,5 \times 30}{31,31 \times 492534,33} \\
 &= 60,11 \text{ mg/flacon, soit un } \% = 100,18
 \end{aligned}$$

En appliquant la même formule, les résultats sont récapitulés dans le tableau suivant.

**Tableaux 15 :** Résultats du calcul du dosage de benzoate de Na

N° LOT	3555/A	3555/B	3555/C	3555/D
Dosage (mg)	60,11	54,01	54,51	65,39
%	100,18	90,01	90,85	108,98

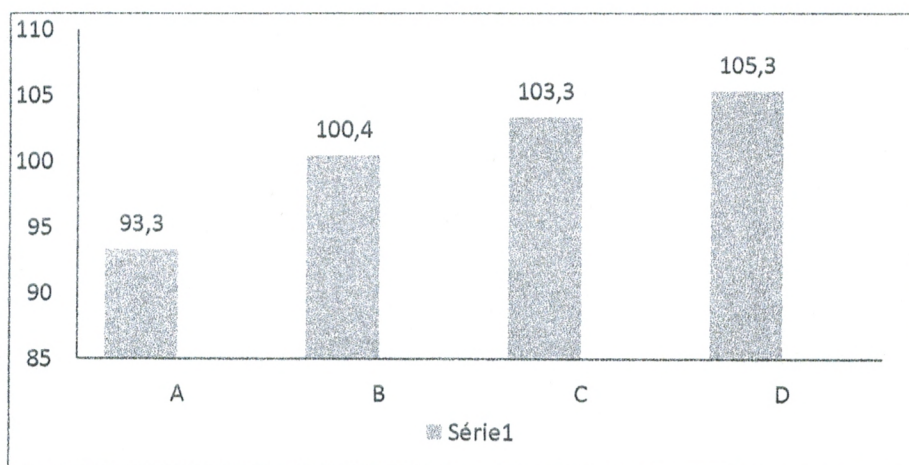
**Conclusion:**

Comparés aux normes [54 à 66 mg/flacon] et [90 à 110 %], les résultats sont conformes et appartiennent aux limites d'acceptation  $\pm 10$ .

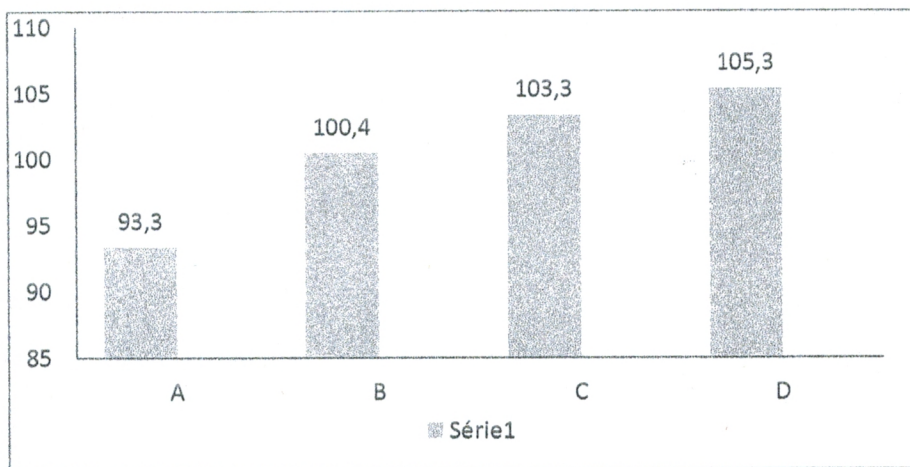
**N. B :** Les spectres du dosage de benzoate de sodium de la solution témoin et solution à examiner se trouvent en annexe -3-

**V-3-4-5-3 Interprétation statistique du dosage**

L'interprétation statistique permet de comparer le pourcentage du dosage des 4 sous lots à partir des histogrammes de l'Amoxicilline trihydraté et du benzoate de sodium dans le produit fini AMODEX 250 mg/5ml.



**Figure 15 :** Pourcentage du dosage des sous lots de l'Amoxicilline trihydraté dans le produit fini AMODEX 250 mg/5ml.



**Figure 16 :** Pourcentage du dosage des sous lots du benzoate de sodium dans le produit fini AMODEX 250 mg/5ml.

On remarque une légère variation du pourcentage du dosage pour les sous lots A, B, C, D de l'Amoxicilline et du benzoate de sodium.



## CHAPITRE VI

### RESULTATS ET COMMENTAIRES

## VI- RESULTATS ET COMMENTAIRE

Les résultats du contrôle du produit fini AMODEX 250mg/5ml PSB sont résumés dans le tableau suivant et sont comparés aux normes de la pharmacopée européenne.

**Tableau 16 : Résultats du contrôle du produit fini**

Essais et dosage	Résultats	Normes
-Caractères organoleptiques de <ul style="list-style-type: none"> <li>• La poudre</li> <li>• La suspension reconstituée</li> </ul>	Conforme	Poudre blanc crème, d'odeur fruitée par addition d'eau et complément au trait de jauge, obtention d'une suspension blanc crème d'odeur fruitée et de saveur agréable.
-Masse moyenne	30,11g	18,5g à 31,5g (30,0 g±5%)
-Uniformité de masse	Conforme	Aucune masse individuelle au-delà de ±10% de la masse moyenne.
-Test d'étanchéité	Conforme	Aucune trace de la poudre sur le support et sur l'extérieur du flacon.
-pH de la suspension reconstituée	5,93	Compris entre 5,5 et 7, 0
-Teneur en eau	1,73 %	≤ 3,30 %

-Dosage de l'Amoxicilline par HPLC	2,99g	3,0 g par flacon de 30g $\pm$ 5%
-Dosage du benzoate de sodium par HPLC	58,51mg	60mg par flacon de 30g $\pm$ 10% (54,0mg à 66,0mg)

Tous les tests effectués sur le produit fini AMODEX 250mg poudre suspension buvable sont conformes aux normes réglementaires donc le produit peut être libéré et commercialisé avec toute sécurité.



## CONCLUSION

## Conclusion

L'industrie pharmaceutique est l'un des secteurs où la qualité des produits et de toutes les activités qui entourent ces produits est primordiale et pour cette raison, elle a développé des normes propres à elle qui sont les bonnes pratiques de fabrication BPF et Les bonnes pratiques de laboratoire BPL . Ces normes ont été mises en place petit à petit par les pharmacopées des différents pays, conjointement avec les progrès des méthodes d'analyses du produit pharmaceutique qui sont validées.

En conclusion, Comme toute autre opération pharmaceutique, le contrôle doit faire l'objet d'une validation conformément aux exigences réglementaires. La validation occupe une position stratégique dans la maîtrise des procédures de contrôles et assure une qualité constante et optimale aux produits fabriqués.

La validation doit être intégrée dans le cadre d'une politique globale de validation des résultats de contrôles après avoir identifié les besoins et les attentes de l'entreprise et d'assurer des moyens tant humains que financiers nécessaires à sa bonne exécution. Les informations générées pendant la phase de validation sont habituellement le dernier item majeur qui complète la documentation destinée à la validation.

La validation pharmaceutique et le contrôle sont nécessaires pour dire que le médicament respecte des normes pharmaceutiques concernant l'identité, le dosage, la qualité, la pureté, la stabilité, la sécurité et l'efficacité. Elle inclut la validation analytique, la validation de nettoyage, la validation d'équipement et instruments.

Les chapitres décrits précédemment sont considérés comme partie d'un programme de validation pour le laboratoire de contrôle qualité. Il inclut un protocole de validation, un programme de formation, des méthodes d'analyse validées, un programme de contrôle des changements, un rapport final et les vérifications nécessaires pour assurer la conformité.

Le laboratoire de contrôle veille à surveiller, contrôler, et documenter les conditions environnementales et à ce que celles-ci n'invalident pas les résultats ou n'influent négativement sur la qualité des mesures.

Tous les tests effectués sur le produit fini AMODEX 250mg poudre suspension buvable sont conformes aux normes réglementaires de la pharmacopée européenne et USP ainsi que le dosage du principe actif l'Amoxicilline et de l'excipient Benzoate de sodium. Les résultats sont validés et confirment la qualité et l'innocuité du médicament testé enfin le produit sera libéré et commercialisé avec toute sécurité.



**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références Bibliographiques

- [1] Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques ; recueil de directive et autres documents (organisation mondial de la santé, GENEVE)
- [2] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; Bonnes pratiques de fabrication (Bulletin officiel No2011/8bis Fasciculespéc
- [3] Abrégé de pharmacie galénique A. LEHIR 3<sup>ème</sup> Edition MASSON
- [4] Approche globale et harmonisée de la validation : Max FEINBERG\*
- [5] Aurélie Guérin - Ingénieur pour l'industrie pharmaceutique et cosmétique - <http://aurelieguerin.blog.ouestjob.com> . Master 2 Professionnel «Industrialisation
- [6] Bonne pratique de laboratoire (Lncpp/Cecomed 2010).
- [7] Bonnes pratiques de laboratoire pour les formations de recherches L'INSERM [3] Critères de fonctionnement de laboratoires d'analyse médicales (CFLAM) Version 1.4.
- [8] Compréhension et mise en œuvre de la norme ISO/CEI 17025 Guide élémentaire Dr. Ludwig Huber Conseiller en chef pour la conformité FDA et ISO/CEI 17025 au plan mondial.
- [9] Choix et validation d'une méthode d'analyse.
- [10] Les contrôles de qualité analytique en biologie médicale. Document LAB GTA 06 Révision 00 – Juillet 2005 Section Laboratoires COFRAC
- [11] Choix et Validation Méthode  
[www.agroparistech.fr/IMG/pdf/Choix\\_et\\_Validation\\_Methode-2.pdf](http://www.agroparistech.fr/IMG/pdf/Choix_et_Validation_Methode-2.pdf)  
[http://ensa.maroc-inge.com/supports/ENSA/1st/Analysephysico\\_Chimie.pdf](http://ensa.maroc-inge.com/supports/ENSA/1st/Analysephysico_Chimie.pdf)
- [12] Contrôle qualité et validation Alain BATEL : \*Consultant en Qualité et Analyses Environnementales E-mail : [a.batel@wanadoo.fr](mailto:a.batel@wanadoo.fr); novembre 2006
- [13] Définition de la validation de méthode et outils associés **Jérôme VIAL**  
Laboratoire Environnement et Chimie Analytique de l'ESPCI. EUROFIN
- [14] Dr. Ludwig-Huding-comlabo.Global FDA and ISO 17025 Compliance. **WWW. Ludwig- Huber.**  
Règlementation des Produits de Santé». Conception, Production, Contrôle et Enregistrement
- [15] EURACHEM/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. Use of uncertainty information in compliance assessment, EURACHEM/CITAC, 2007 (<http://www.measurementuncertainty.org/>).
- [16] [WWW.Eurachem.Org/Validation\(PDF\)](http://WWW.Eurachem.Org/Validation(PDF))

[17] Dossier BPL relatif à l'état des lieux des installations d'essai / sites d'essai Soumis aux principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Version n° 3, décembre 2006

[18] Documentations BPF: cours LNCPP.

[19] Food and Drug Administration, International Conference on Harmonization: Guideline on validation of analytical procedures: definitions and terminology (1995) Federal Register 60, 11260-11262.

[20] Guide CITAC/ EURACHEM : Guide pour la qualité en chimie analytique. (<http://WWW.Ine.fr>).

[21] Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des Médicaments. Projet 8 ACP/MLI/018 – Programme d'appui au secteur de la Santé, juin 2006.

[22] Guide pour l'élaboration d'un manuel des systèmes qualité pour laboratoire de contrôle ; Ce document est disponible sur Internet : <http://www.who.int/vaccines-documents>. Organisation mondiale de la Santé 1998

[23] Lignes directrices à l'intention de l'industrie /Spécifications: Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie, ICH thème Q6B. 2001/12/20 .<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>

[24] [WWW.Labcompliance.com/info/links/methods/guidelines.htm](http://WWW.Labcompliance.com/info/links/methods/guidelines.htm).

[25] Laboratoire officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur assurance qualité: PA/PH/OMCL (08) 73 – Qualification of Equipment ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW\\_Qualification\\_of\\_equipment\\_core\\_document.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Qualification_of_equipment_core_document.pdf)).

[26] M. Feinberg, B. Boulanger, W. Dewe, Ph. Hubert, New advances in method Validation and measurement uncertainty aimed at improving the quality of Chemical data Analytical and Bio analytical chemistry, 2004, 380, 502 – 514.

[27] M. Feinberg, (2009) Labo –Stat : Guide de validation des méthodes d'analyse, Lavoisier Tec &Doc, Paris.

[28] Métrologie et analyse du médicament

[www.farm.ucl.ac.be/tpao/portail\\_stat/cours\\_stat/.../dreyfuss.pdf](http://www.farm.ucl.ac.be/tpao/portail_stat/cours_stat/.../dreyfuss.pdf)

[29] Méthodes d'analyses : <http://WWW.Fao.org/docrep/t0845f/t0845foa.htm#7>.

[30] Normes et pharmacopées : [www.iso.org](http://www.iso.org)- [www.ansi.org](http://www.ansi.org).

[31] Organisation mondiale de la Santé OMS, Série de Rapports techniques, N° 902, 2002 .Règles de bonne pratique applicables par les laboratoires nationaux de contrôles pharmaceutiques

[32] Protocole pour la validation d'une méthode d'analyse en chimie. Programme d'accréditation des laboratoires d'analyse, DR-12-PALA, Québec, Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec, Édition courante. - <http://www.ceaeq.gouv.qc.ca/index.asp DR-12-VMC> Édition : 9 juin 2009.



[33] Principes de L'OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire (tels que révisés en 1997-1998) Reproduit avec la permission de l'OCDE. (<http://www.oecd.org/ehs/>) Paris.

[34] Qualification des instruments de laboratoire Marie-Dominique Blanchin Journées Qualité et Chimie 2010 14 octobre 2010 Autrans

[35] Recueil des méthodes internationales d'analyses-OIV. Validation par un seul laboratoire .OIV-MA-AS1-13 : R2005 Recommandations harmonisées pour la validation des méthodes d'analyse par un seul laboratoire (rapport technique) (Résolution Onon 8/2005).

[36] Recueil de bonne pratique de fabrication : d0168 BPF.

[37] Règles OMS de bonne pratique applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique. Dans: WHO Expert Comite on Spécifications for Pharmaceutical Préparations. Forty-fourth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (Série de Rapports techniques de l'OMS, n°957), annexe 1.

[38] SFSTP Normes et pharmacopées : Guide de validation analytique.

[39] Validation des méthodes d'analyse : ISO 5725 : 1994 - Exactitude et fidélité d'une ... ISO 17025 : 2005 - Prescriptions générales ... ICH : International Conférence on Harmonisation ...[www.cermav.cnrs.fr/ANGD\\_qualite\\_en\\_chimie/Blanchin2.pdf](http://www.cermav.cnrs.fr/ANGD_qualite_en_chimie/Blanchin2.pdf)

[40] Validation\_and qualification in analytical laboratoires -L.HUBER-interpharm (crc1999) seconde édition.

[41] Validation méthodes analytiques et instruments de performance et vérification. Zhong-John Wiley ET Sons, 2004

[42] Validation des méthodes d'analyse Marie-Dominique Blanchin

Journées Qualité et Chimie 2010 Une démarche qualité au service de la chimie.

Christian Ducauze, Arlette Baillet-Guffroy et Thanh X. Bui.

**Résumé**

## Résumé

Le présent travail a pour objectif la validation du laboratoire de contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique CONTINENTAL PHARM (CLP). Ces études de validation sont effectuées conformément à des protocoles préétablis. Le contrôle qualité doit faire l'objet d'une validation conformément aux exigences réglementaires.

La première partie de ce travail est consacrée à la réalisation d'une démarche à suivre pour appréhender dans les meilleures conditions possibles, la mise en place d'une validation du laboratoire de contrôle qualité. Cette démarche concerne les prérequis à la validation (qualification des locaux, de l'équipement, du personnel, les réactifs.....), élaboration des méthodes de contrôle et la documentation de validation (plan de validation, protocole de validation et rapport de validation).

La seconde partie abordera la validation des résultats de contrôle du produit pharmaceutique fabriqué dans le laboratoire CLP et qui concerne le médicament (AMODEX PSB 250mg/5ml poudre suspension buvable) que nous avons mené au sein d'un groupe de travail lors de mon expérience dans le LQC.

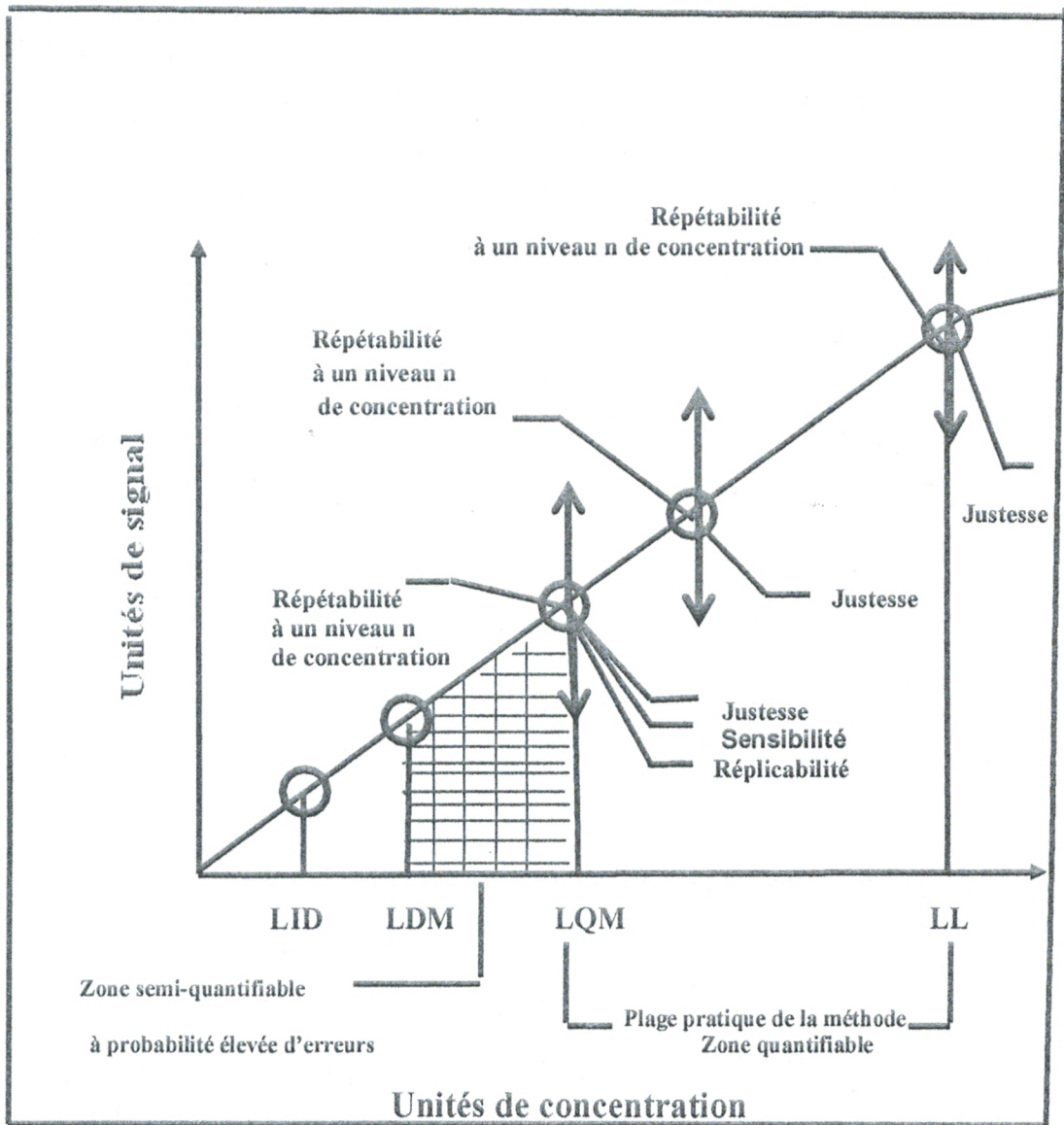
La validation d'un laboratoire pharmaceutique et le contrôle sont nécessaires pour dire que le médicament respecte des normes pharmaceutiques concernant l'identité, le dosage, la qualité, la pureté, la stabilité, la sécurité et l'efficacité.



**Annexes**

## LES ANNEXES

### Annexe -1- Représentation graphique de la validation d'une méthode.



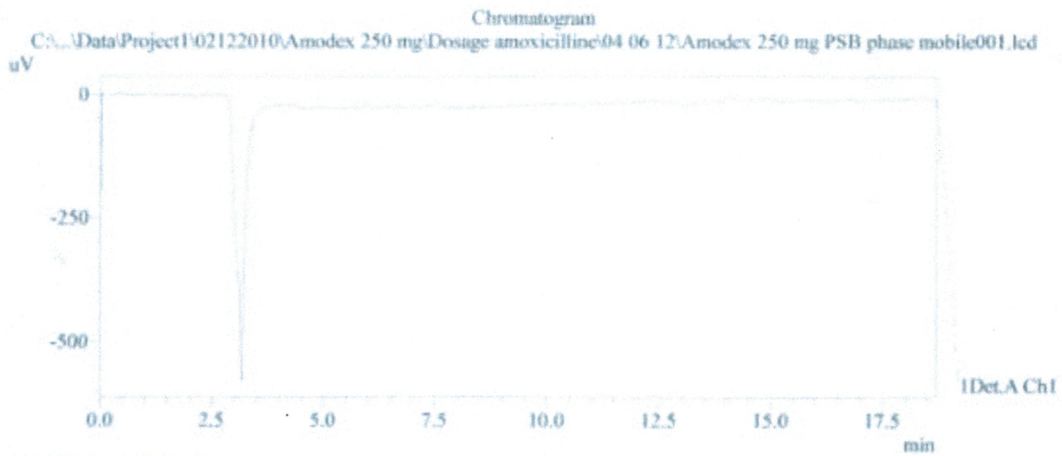
- LID : Limite instrumentale de détection
- LDM : Limite de détection de la méthode
- LQM : Limite de quantification de la méthode
- LL : Limite de linéarité

## Annexe-2- Les spectres du dosage de l'Amoxicilline trihydraté Par HPLC.

- Dosage Amoxicilline AMODEX 250mg PSB phase mobile

Sample Information

Acquired by	: Admin
Sample Name	:
Sample ID	:
Tray#	: 1
Vial#	: 1
Injection Volume	: 10 uL
Data Filename	: Amodex 250 mg PSB phase mobile001.lcd
Method Filename	: amodex SB 250 mg dosage amoxicilline.lcm
Batch Filename	: amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb
Report Filename	: Default.lcr
Date Acquired	: 06/06/2012 12:45:25
Data Processed	: 06/06/2012 13:04:07



1 Det.A Ch1 / 227nm

Detector A Ch1 227nm

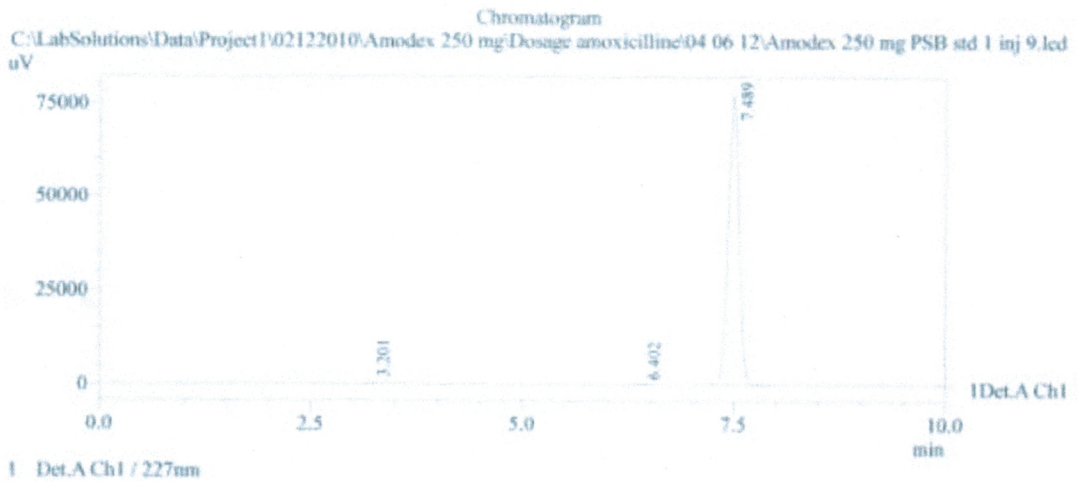
Peak Table



- Dosage Amoxicilline AMODEX 250mg PSB solution témoin ou standard

Sample Information

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 1  
 Vial# : 2  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : Amodex 250 mg PSB std 1 inj 9.lcd  
 Method Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline.lcm  
 Batch Filename : amodex.250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 13:05:21  
 Data Processed : 06/06/2012 13:15:24



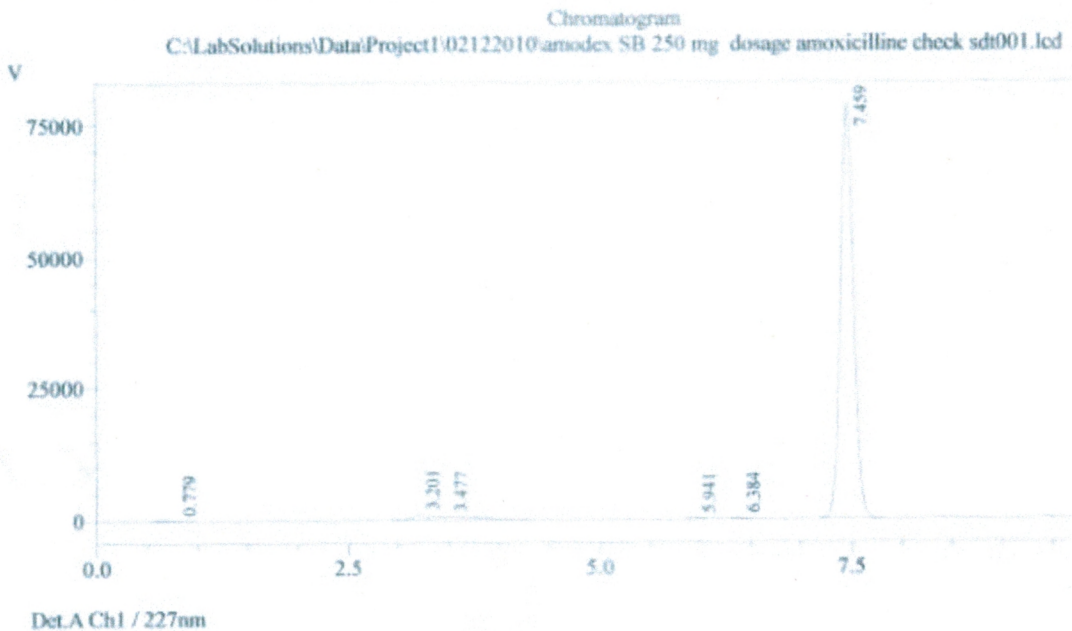
PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	3.201	2699	685	0.377	0.873
2	6.402	1009	130	0.141	0.166
3	7.489	713146	77712	99.483	98.961
Total		716854	78528	100.000	100.000

**Validation d'un laboratoire de contrôle qualité dans une industrie pharmaceutique**

- Dosage Amoxicilline AMODEX 250mg PSB solution standard à examiner (check)

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 1  
 Vial# : 2  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline check sdt001.lcd  
 Method Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 15:36:10  
 Data Processed : 06/06/2012 15:46:13

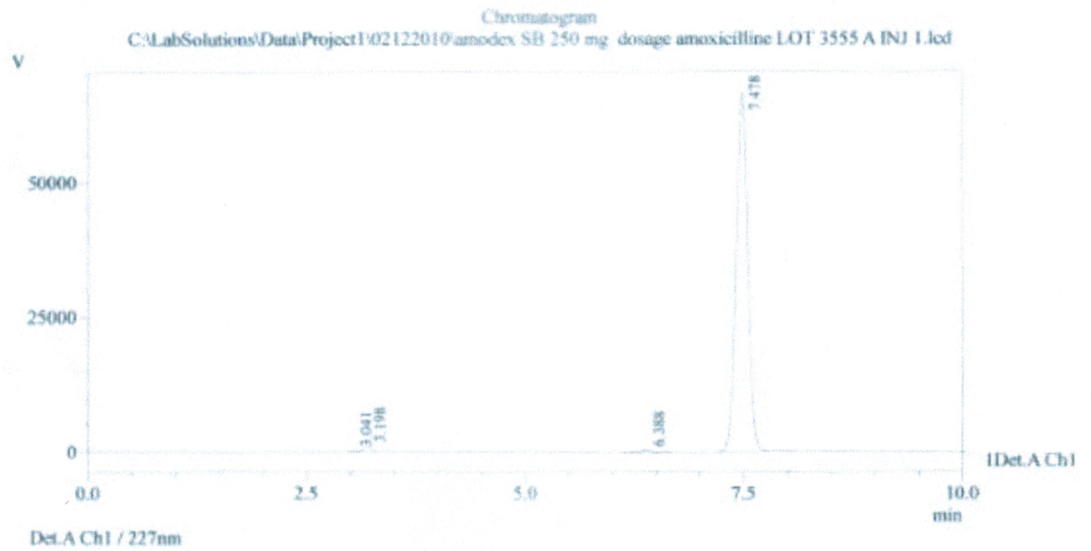


Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	0.779	1850	96	0.246	0.119
2	3.201	7719	1003	1.027	1.243
3	3.477	19563	553	2.603	0.686
4	5.941	1379	186	0.184	0.230
5	6.384	1689	214	0.225	0.266
6	7.459	719403	78619	95.716	97.456
Total		751603	80672	100.000	100.000

- Dosage Amoxicilline AMODEX 250mg PSB lot 3555/A

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 1  
 Vial# : 4  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline LOT 3555 A INJ 1.lcd  
 Method Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 13:58:27  
 Data Processed : 06/06/2012 14:08:29



Detector A Ch1 227nm

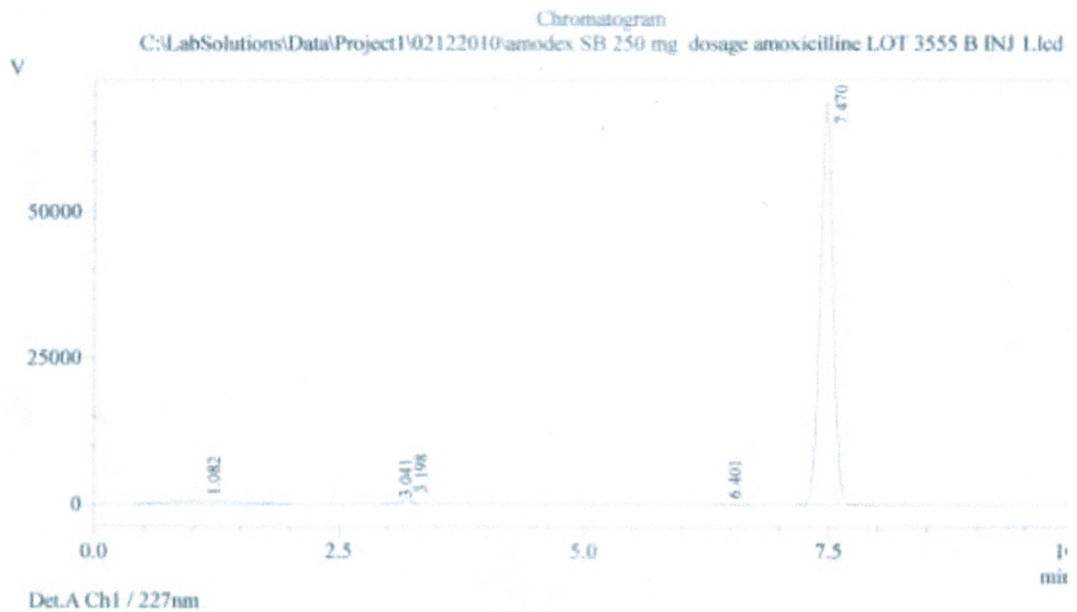
PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	3.041	1155	203	0.186	0.299
2	3.198	6103	982	0.983	1.445
3	6.388	2767	184	0.445	0.271
4	7.478	611136	66634	98.386	97.985
Total		621161	68004	100.000	100.000



- Dosage Amoxicilline AMODEX 250mg PSB lot 3555/B 1ère inj.

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 1  
 Vial# : 5  
 Injection Volume : 10 ul.  
 Data Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline LOT 3555 B INJ 1.lcd  
 Method Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 14:27:15  
 Data Processed : 06/06/2012 14:37:17



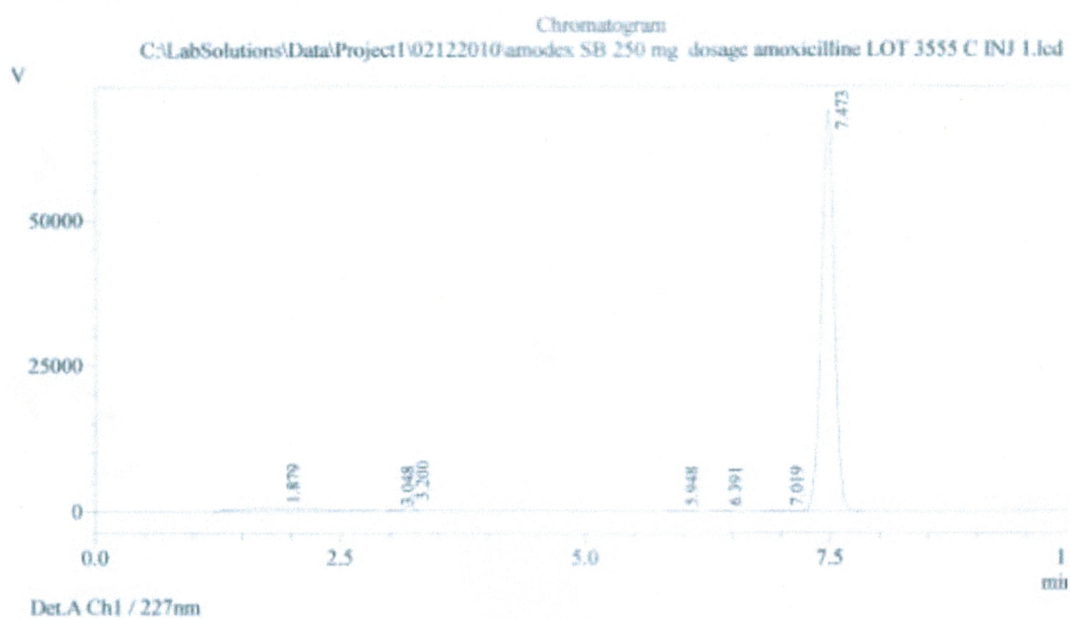
Peak Table

Detector A Ch1 227nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	1.082	28256	592	4.235	0.839
2	3.041	1246	211	0.187	0.300
3	3.198	6395	1028	0.959	1.458
4	6.401	2665	167	0.399	0.237
5	7.470	628576	68502	94.220	97.166
Total		667138	70500	100.000	100.000

- Dosage Amoxicilline AMODEX 250mg PSB lot 3555/C

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 1  
 Vial# : 6  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline 1.OT 3555 C INJ 1.lcd  
 Method Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 14:48:10  
 Data Processed : 06/06/2012 14:58:12



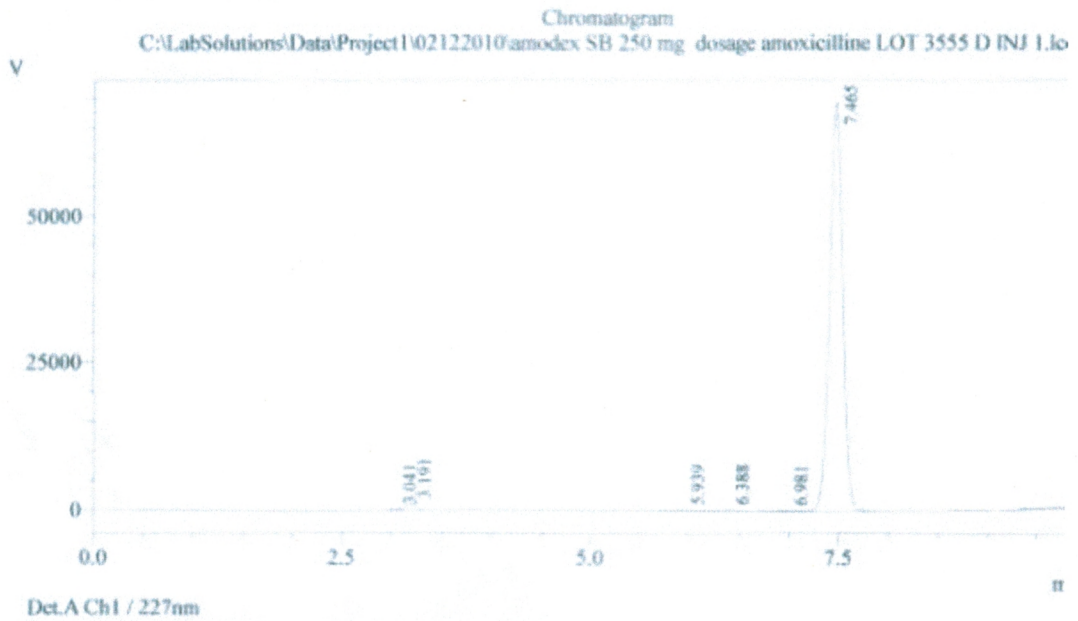
Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	1.879	28683	591	4.259	0.831
2	3.048	1260	211	0.187	0.296
3	3.200	7043	1101	1.046	1.546
4	5.948	1419	116	0.211	0.163
5	6.391	1206	140	0.179	0.197
6	7.019	1508	91	0.224	0.127
7	7.473	632300	68942	93.894	96.839
Total		673419	71192	100.000	100.000

Validation d'un laboratoire de contrôle qualité dans une industrie pharmaceutique

- Dosage Amoxicilline AMODEX 250mg PSB lot 3555/D

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 1  
 Vial# : 7  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline LOT 3555 D INJ 1.lcd  
 Method Filename : amodex SB 250 mg dosage amoxicilline.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 15:09:03  
 Data Processed : 06/06/2012 15:19:06



Peak Table

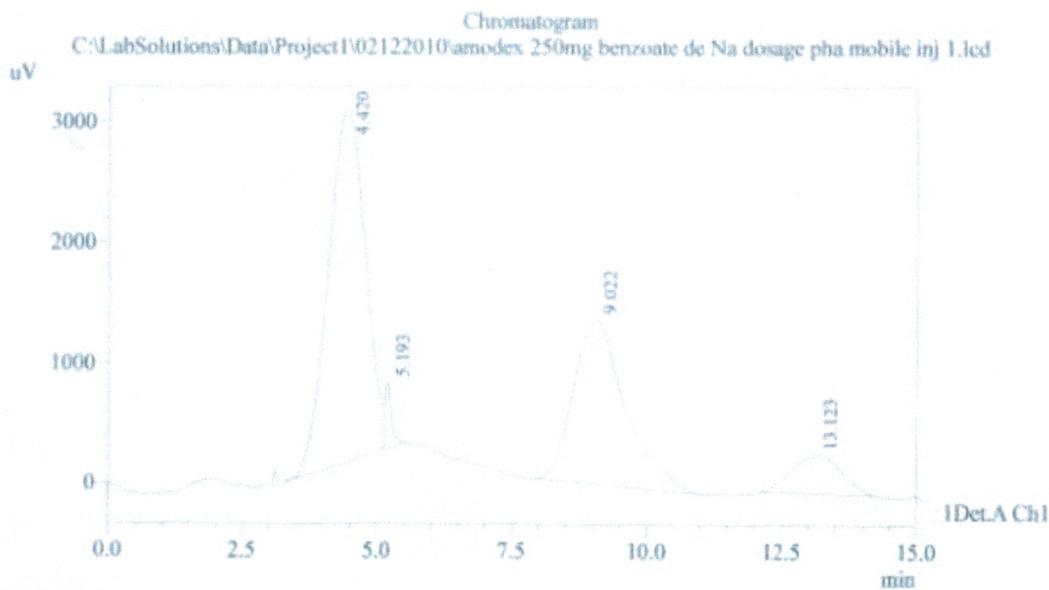
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	3.041	1267	218	0.193	0.305
2	3.191	7250	1166	1.104	1.634
3	5.939	1634	142	0.249	0.199
4	6.388	1538	176	0.234	0.247
5	6.981	1757	95	0.268	0.133
6	7.465	636038	69315	96.872	97.161
7	9.760	7094	229	1.080	0.321
Total		656577	71340	100.000	100.000



Annexe-3- Les spectres du dosage du benzoate de sodium Par HPLC.

- Dosage Benzoate de sodium AMODEX 250mg PSB phase mobile

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 0  
 Vial# : 1  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage pha mobile inj 1.lcd  
 Method Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 18:06:20  
 Data Processed : 06/06/2012 18:21:23



1 Det.A Ch1 / 224nm

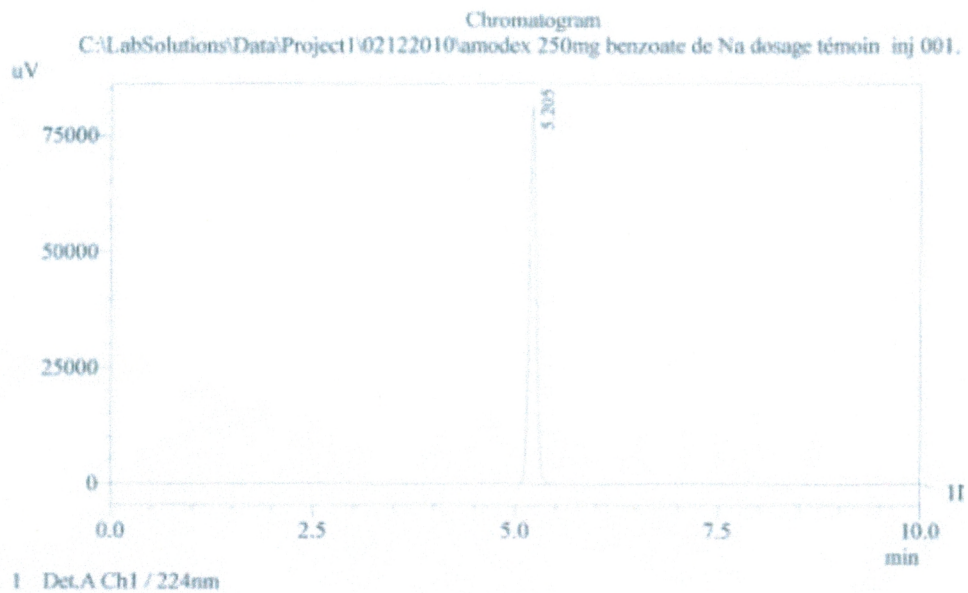
PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	4.420	141096	2937	54.648	56.540
2	5.193	4733	559	1.833	10.768
3	9.022	91515	1375	35.445	26.464
4	13.123	20846	324	8.074	6.228
Total		258189	5194	100.000	100.000

## Validation d'un laboratoire de contrôle qualité dans une industrie pharmaceutique

- Dosage Benzoate de sodium AMODEX 250mg PSB solution témoin ou standard

Acquired by : Admin  
Sample Name :  
Sample ID :  
Tray# : 0  
Vial# : 2  
Injection Volume : 10 uL  
Data Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage témoin inj 001.lcd  
Method Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage.lcm  
Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
Report Filename : Default.lcr  
Date Acquired : 06/06/2012 18:39:43  
Data Processed : 06/06/2012 18:49:47



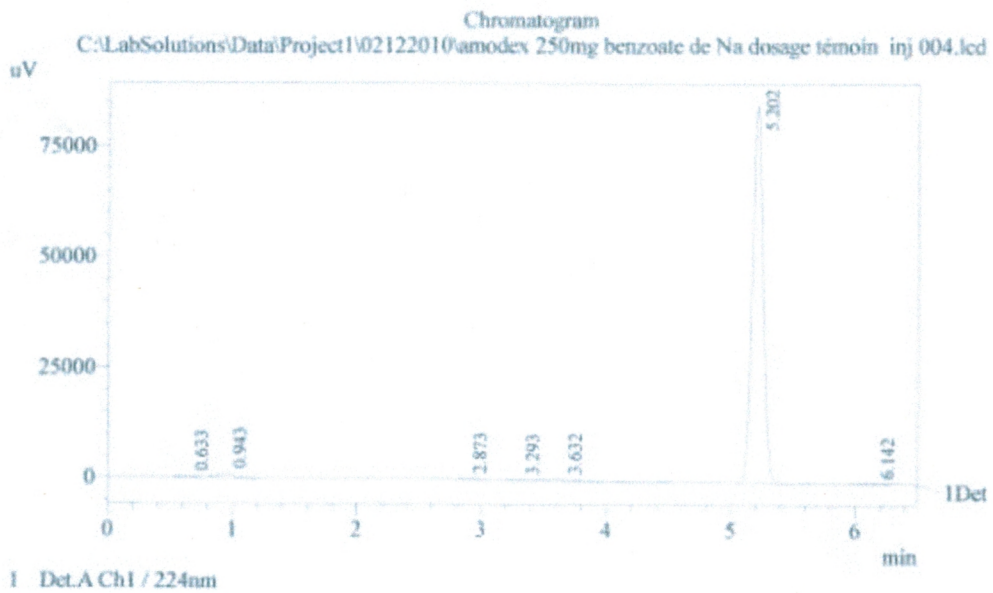
PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	5.205	488403	81645	100.000	100.000
Total		488403	81645	100.000	100.000

**Validation d'un laboratoire de contrôle qualité dans une industrie pharmaceutique**

- Dosage Benzoate de Na AMODEX 250mg PSB solution std ou témoin à examiner (check).

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 0  
 Vial# : 2  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage témoin inj 004.lcd  
 Method Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 20:47:56  
 Data Processed : 06/06/2012 20:54:28



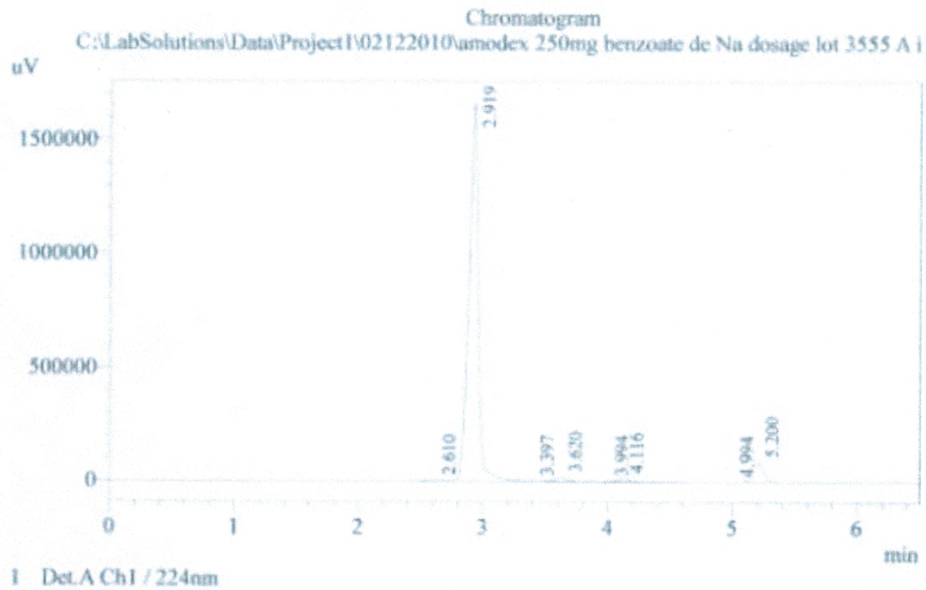
PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	0.633	2887	333	0.537	0.380
2	0.943	8750	997	1.628	1.138
3	2.873	1345	218	0.250	0.249
4	3.293	2240	175	0.417	0.200
5	3.632	7210	415	1.342	0.474
6	5.202	513350	85321	95.518	97.398
7	6.142	1654	141	0.308	0.161
Total		537436	87600	100.000	100.000



- Dosage Benzoate de Na AMODEX 250mg PSB lot 3555/A

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 0  
 Vial# : 3  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage lot 3555 A inj 1.lcd  
 Method Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 19:20:33  
 Data Processed : 06/06/2012 19:27:05

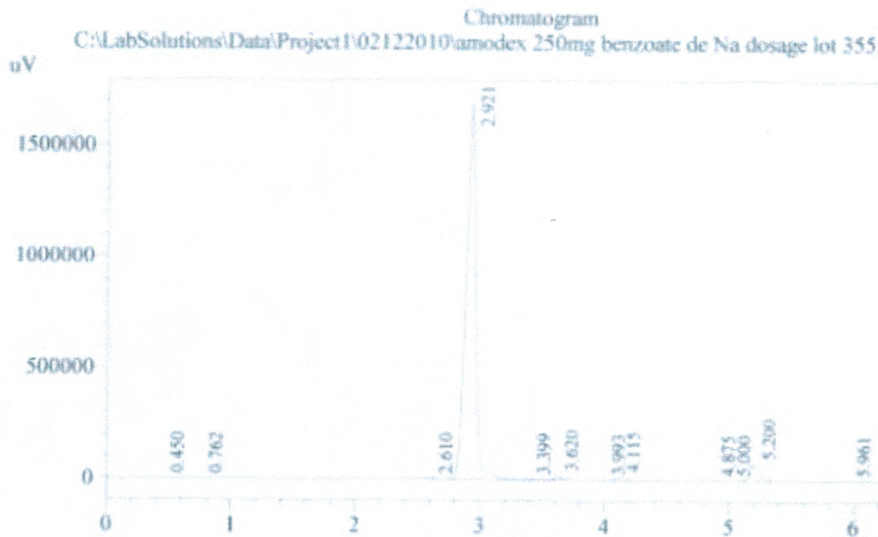


Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	2.610	42061	2659	0.432	0.149
2	2.919	9018711	1660450	92.528	93.126
3	3.397	3366	753	0.035	0.042
4	3.620	86037	17378	0.883	0.975
5	3.994	4626	1058	0.047	0.059
6	4.116	74752	14195	0.767	0.796
7	4.994	3493	421	0.036	0.024
8	5.200	513977	86109	5.273	4.829
Total		9747023	1783023	100.000	100.000

- Dosage Benzoate de Na AMODEX 250mg PSB lot 3555/B

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 0  
 Vial# : 4  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage lot 3555 B inj 1.lcd  
 Method Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 19:34:53  
 Data Processed : 06/06/2012 19:41:26



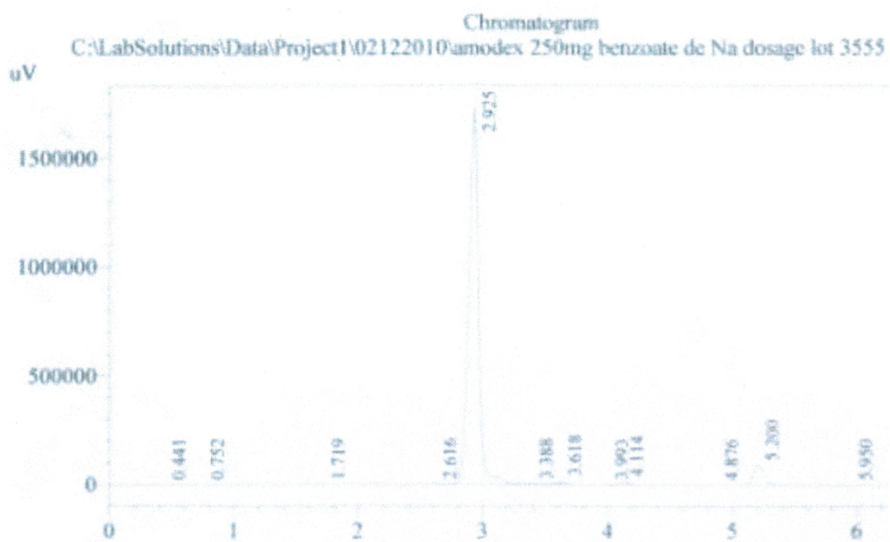
1 Det.A Ch1 / 224nm

PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	0.450	2049	255	0.021	0.014
2	0.762	7821	927	0.080	0.051
3	2.610	15304	2076	0.157	0.115
4	2.921	9101280	1698133	93.330	93.748
5	3.399	4637	960	0.048	0.053
6	3.620	85959	17670	0.881	0.976
7	3.993	4744	1084	0.049	0.060
8	4.115	75998	14530	0.779	0.802
9	4.875	1873	214	0.019	0.012
10	5.000	2834	438	0.029	0.024
11	5.200	447498	74949	4.589	4.138
12	5.961	1686	143	0.017	0.008
Total		9751683	1811379	100.000	100.000

- Dosage Benzoate de Na AMODEX 250mg PSB lot 3555/C

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 0  
 Vial# : 5  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage lot 3555 C inj 3.lcd  
 Method Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 20:33:48  
 Data Processed : 06/06/2012 20:40:19



1 Det.A Ch1 / 224nm

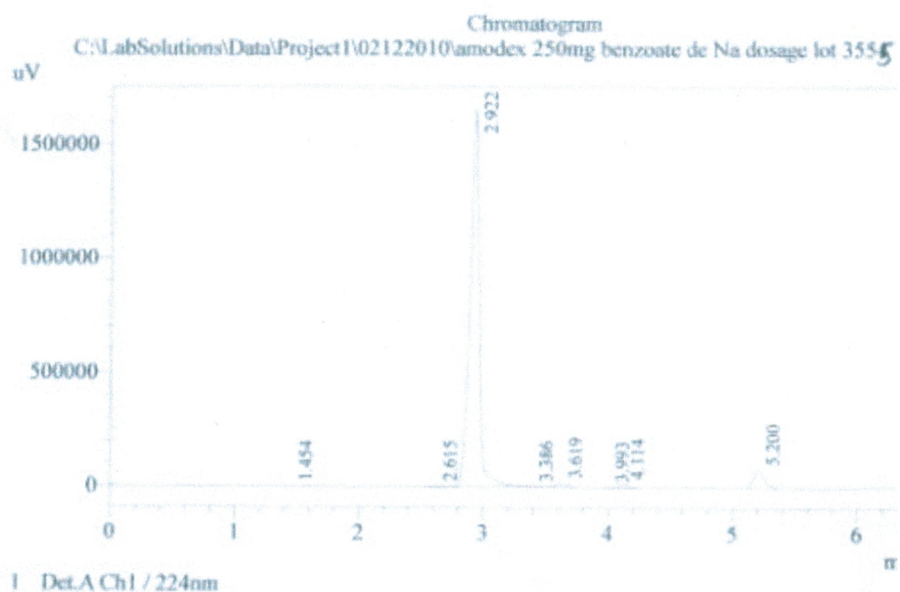
PeakTable

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	0.441	2323	290	0.023	0.016
2	0.752	7862	931	0.076	0.050
3	1.719	2488	193	0.024	0.010
4	2.616	19616	2771	0.190	0.149
5	2.925	9529651	1734929	92.542	93.002
6	3.388	3762	803	0.037	0.043
7	3.618	92911	18598	0.902	0.997
8	3.993	5071	1130	0.049	0.061
9	4.114	79237	15218	0.769	0.816
10	4.876	3791	338	0.037	0.018
11	5.200	549160	90139	5.333	4.832
12	5.950	1726	137	0.017	0.007
Total		10297597	1865478	100.000	100.000



- Dosage Benzoate de Na AMODEX 250mg PSB lot 3555/D

Acquired by : Admin  
 Sample Name :  
 Sample ID :  
 Tray# : 0  
 Vial# : 7  
 Injection Volume : 10 uL  
 Data Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage lot 3554 D inj 1.lcd  
 Method Filename : amodex 250mg benzoate de Na dosage.lcm  
 Batch Filename : amodex 250 mg dosage amoxicilline.lcb  
 Report Filename : Default.lcr  
 Date Acquired : 06/06/2012 20:19:27  
 Data Processed : 06/06/2012 20:25:59



Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	1.454	4310	401	0.045	0.023
2	2.615	17701	2418	0.183	0.136
3	2.922	8972252	1658233	92.929	93.450
4	3.386	2795	642	0.029	0.036
5	3.619	89807	17820	0.930	1.004
6	3.993	5659	1174	0.059	0.066
7	4.114	76977	14597	0.797	0.823
8	5.200	485439	79170	5.028	4.462
Total		9654940	1774456	100.000	100.000

Detector A Ch1 224nm