

Méthodologie de contrôle

Plan :

Introduction

- I. Référentiels
- II. Stratégie de contrôle
 - 1-Echantillonnage
 - 2-Méthodes d'analyse
 - 3-Contrôle de Qualité des matières premières
 - 4- Contrôles en cours de production (In Process Control)
 - 5-Contrôle de Qualité des Produits finis

Conclusion

INTRODUCTION

Contrôle de la qualité:

Toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques.

La gestion du système de qualité repose sur les critères suivants:

1. Milieu adéquat (poussière, température inappropriée,...)
2. Main d'œuvre (Manque de compétence, manque de communication, mauvaise formation,...)
3. Méthodes validées (procédures, mode opératoire, mauvaise consigne, planning mal rédigé,...)
4. Matériels qualifiés (mauvais réglage, outillages, problème avec le logiciel de la machine, ...)
5. Matières Conformées (qualité de la matière première,...)

I. RÉFÉRENTIELS

- | | |
|--|---|
| -Pharmacopée européenne (MP) | -United States Pharmacopoeia USP (MP/PF) |
| -British Pharmacopoeia (MP/PF) | -DMF/ASMF (Drug Master File) (Active Substance Master File) |
| -CEP (Certificate of European Pharmacopoeia) | - Dossier technique - <i>Monographie Interne (In house) (MP/PF)</i> |

II. STRATÉGIE DE CONTRÔLE

ICH Q10 décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit.

Le respect du contenu de la ligne directrice ICH Q10 se situant en dehors de la portée des BPF est facultatif. Néanmoins, son application devrait faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

Domaine d'application

Cette directive s'applique à l'ensemble des systèmes intervenant au niveau du développement et de la production des substances actives et des médicaments (dont les produits biologiques et ceux issus des biotechnologies), et ce tout au long de leur cycle de vie.

1-Echantillonnage:

L'échantillonnage est une suite d'opérations destinées à sélectionner une fraction d'une substance pharmaceutique dans un but précis. La méthode d'échantillonnage doit être adaptée au but recherché, aux types de contrôles à pratiquer sur les échantillons et à la substance à échantillonner. La méthode d'échantillonnage devra être décrite sur un protocole écrit.

Les substances à échantillonner peuvent appartenir aux catégories suivantes:

- a) Substances en vrac, représentées par:
 - i) les matières premières (substances pharmaceutiques et excipients) sous forme solide, liquide ou pâteuse
 - ii) les médicaments d'origine végétale, tels que feuilles, herbes, fleurs, grains, fruits, racines, rhizomes et écorces, entiers ou en morceaux.
- b) Intermédiaires dans le processus de fabrication.
- c) Médicaments (en cours de fabrication, avant conditionnement, après conditionnement)
- d) Récipients, matériaux d'emballage, étiquettes

☐ Produits finis

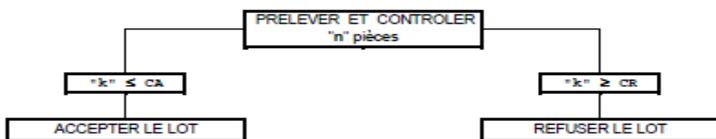


1. PLAN SIMPLE

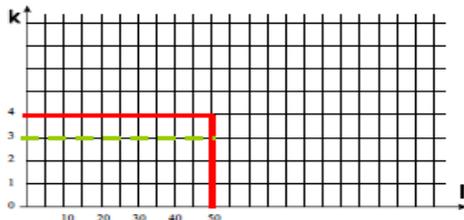
Il consiste en un prélèvement d'un échantillon et la décision est prise suivant ce résultat unique.

n : effectif de l'échantillon.
 k : nombre de défautueux constatés.
 CA: critère d'acceptation.
 CR: critère de rejet avec $CR = CA + 1$.

SCHEMA D'UN PLAN D'ECHANTILLONNAGE SIMPLE



Exemple:
 NQA = 2.5%
 Plan H
 N = 50
 A = 3
 R = 4



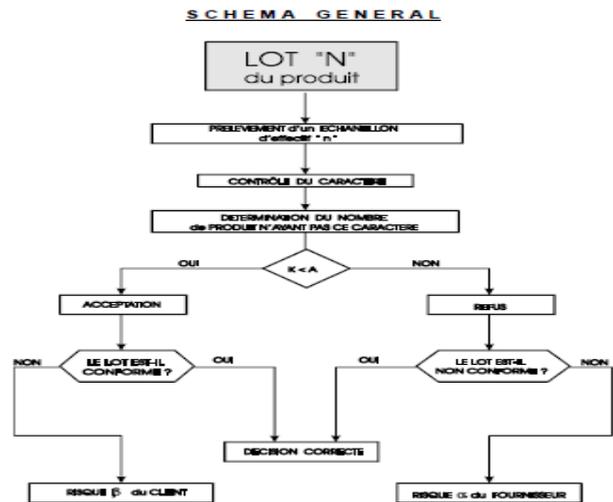
But de l'échantillonnage

L'échantillonnage peut être nécessaire à diverses fins, par exemple: acceptation d'arrivages; autorisation de mise en circulation de lots; contrôle en cours de fabrication; inspection pour le dédouanement, pour la recherche d'une détérioration, obtention d'un échantillon de dépôt ...etc.

Les contrôles que l'on prévoit de pratiquer sur l'échantillon peuvent être de trois types :

- a) vérification de l'identité d'une substance
- b) essai complet selon les indications de la pharmacopée ou d'un manuel analogue
- c) exécution d'essais spéciaux.

DECISION ET RISQUE

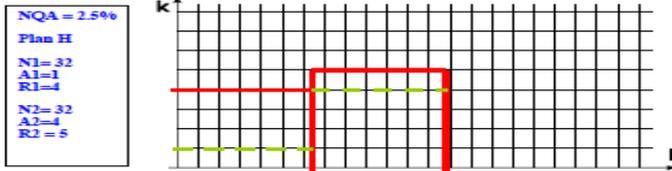
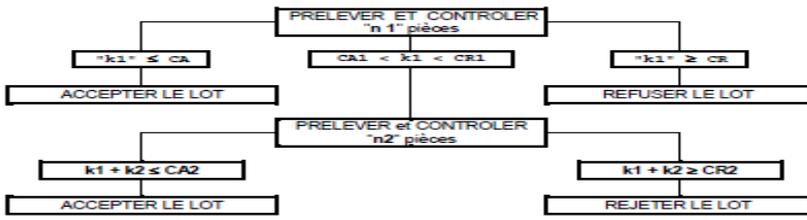


2 PLAN DOUBLE

Il consiste en un prélèvement d'un premier échantillon d'effectif "n1" et la décision pourra être l'acceptation, le rejet ou le prélèvement d'un 2^{ème} échantillon d'effectif "n2".
 A l'issue de ce 2^{ème} prélèvement, la décision d'acceptation ou de rejet sera prise en fonction de la somme des defectueux de "n1" et "n2".

n1 : effectif de l'échantillon 1
 k1 : nombre de defectueux de l'échantillon 1
 CA1, CR1 : critères d'acceptation et de rejet pour l'échantillon 1 (avec CR1 - CA1 = entier > 1)
 n2 : effectif de l'échantillon 2
 k2 : nombre de defectueux de l'échantillon 2
 CA2, CR2 : critères d'acceptation et de rejet pour les 2 échantillons. (avec CR2 - CA2 = 1)

SCHEMA D'UN PLAN D'ECHANTILLONNAGE DOUBLE



3 PLAN MULTIPLE

Le principe est le même que pour le plan double mais le nombre d'échantillons prélevés peut atteindre 7.

Exemple:

n° d'échantillon	Effectifs	Acceptation	Rejet
1 ^{er} échantillon	n1 = 50	A1 = 0	R1 = 5
2 ^{ème} échantillon	n2 = 50	A2 = 3	R2 = 8
3 ^{ème} échantillon	n3 = 50	A3 = 6	R3 = 10
4 ^{ème} échantillon	n4 = 50	A4 = 8	R4 = 13
5 ^{ème} échantillon	n5 = 50	A5 = 11	R5 = 15
6 ^{ème} échantillon	n6 = 50	A6 = 14	R6 = 17
7 ^{ème} échantillon	n7 = 50	A7 = 18	R7 = 19

matières premières

Matériel considéré comme uniforme: l'échantillon prélevé dans n'importe quelle partie de l'arrivage.

Matériel n'est pas physiquement uniforme:

- utiliser des ustensiles spéciaux pour obtenir une fraction transversale du produit.

- essayer de rétablir l'uniformité du produit avant de procéder à l'échantillonnage (remélanger un liquide séparé, ou dissoudre un dépôt solide dans un liquide en chauffant légèrement et en agitant

- produits naturels (plantes séchées et leurs différentes parties, produits minéraux): procédés spéciaux : le prélèvement d'une fraction conique, l'échantillonnage par quarts et le traitement des fines particules...

Le «plan n»

-Le «plan n» doit être utilisé avec prudence et uniquement lorsque la substance est jugée uniforme et provient d'un fabricant bien connu.

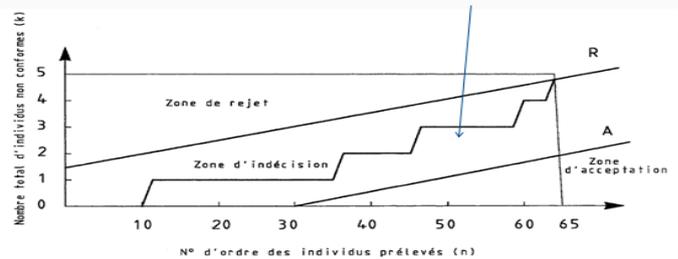
-Les échantillons peuvent être prélevés dans n'importe quelle partie du récipient (généralement dans la couche supérieure).

-fondé sur la formule $n = \sqrt{N}$, N étant le nombre d'unités d'échantillonnage dans l'arrivage. La valeur de n est arrondie à l'unité supérieure.

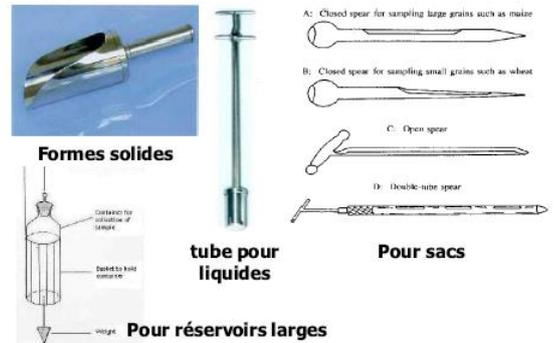
-Le «plan n» n'est pas recommandé pour les laboratoires de contrôle des fabricants, qui doivent analyser et autoriser ou rejeter chaque arrivage de matières premières utilisées dans la fabrication d'un médicament.

4. ÉCHANTILLONNAGE PROGRESSIF

contrôle d'un individu supplémentaire



OUTILS DE PRELEVEMENT



Le «plan p»

-Le «plan p» peut être utilisé lorsque la substance est uniforme, qu'elle provient d'une source bien connue et que l'objectif principal du contrôle est la vérification de l'identité du produit.

-Le «plan p» est fondé sur la formule $p=0,4\sqrt{N}$, N étant le nombre d'unités d'échantillonnage.

Le «plan r»

-Le «plan r» peut être utilisé lorsqu'on soupçonne la substance de n'être pas uniforme et/ou lorsqu'elle provient d'une source mal connue. Le «plan r» peut également être utilisé pour des matières premières végétales.

- fondé sur la formule $r=1,5\sqrt{N}$, N étant le nombre d'unités d'échantillonnage

Le tableau ci-dessous donne les valeurs de n, p et r selon les différents plans.

Valeurs de n, p ou r	Valeurs de N		
	plan n	plan p	plan r
2	jusqu'à 4 jusqu'à 25 jusqu'à 2		
3	5-9	26-56	3-4
4	10-16	57-100	5-7
5	17-25	101-156	8-11
6	26-36	157-225	12-16
7	37-49		17-22
8	50-64		23-28
9	65-81		29-36
10	82-100		37-44

2-Méthodes d'analyse:

Méthodes d'identification:(MP)

- Examen des caractères organoleptiques:
 - L'aspect (limpidité, fluidité, homogénéité....)
 - La couleur (différence de couleur entre produit pur et altéré)
 - La saveur (produits toxiques)
 - L'odeur (surtout préparations naturelles)
 - La vérification des solubilités (très solubles, peu, très peu...en fct de la Q du solvant)
- Détermination d'une constante physique ou pté chimique:
 - Le point de fusion (poudres, impures=changement du pt de F)
 - Le pouvoir rotatoire (polarimètre, pour: AA,sucres,...)
 - L'indice de réfraction (réfractomètre, pour: huiles...)

- La densité relative (pycnomètre)
- Les indices chimiques: (IA; IS; IP; pour corps gras)
- Le point d'ébullition (appareil de la pharmacopée)
- pH de la forme finale ou de sa solution
- Les méthodes physico-chimiques:
- Les méthodes spectrales: UV; IR
- Les méthodes chromatographiques: CCM; HPLC

Critères de pureté:

- S'assurer que la matière n'est pas contaminée : (Résidus de synthèse, purification insuffisante, Produits de dégradation, mauvaise conservation)
- Méthodes:
- CCM (1 seul tache)
- Spectrophotométrie UV-Visible
- Perte de masse à la dessiccation (degré d'hydratation, présence de solvant volatils)
- Cendres sulfuriques (matières minérales dans une sub organique: catalyseurs)
- Essai limite des métaux lourds (pharmacopée : 5procédés pour métaux lourds)
- Recherche d'impuretés particulières (impuretés de fabrication, de dégradation)

Méthodes de Dosage:

- Méthodes électrochimiques: ampérométrie, potentiométrie
- Méthodes Spectrales:
 - Spectrofluorimétrie
 - Spectrométrie d'absorption atomique
 - Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-Visible
- Méthodes de séparation Chromatographiques:
 - Chromatographie en phase gazeuse
 - Chromatographie en phase liquide
- L'acidimétrie (Volumétrie):
 - En milieux aqueux
 - En milieux non-aqueux

Méthodes de pharmacotechnie (PF):

- Désagrégation des comprimés et des capsules
- Désagrégation des suppositoires et des ovules
- Essai de dissolution des formes solides
- Friabilité des comprimés non enrobés
- Résistance à la rupture des comprimés
- Uniformité de masse des préparations unidoses
- Uniformité de teneur des préparations unidoses
- Classification granulométrique des poudres par tamisage
- Volume apparent
- Ecoulement

3-Contrôle de Qualité des matières premières

Contrôle de qualité selon la Pharmacopée Européenne, selon une Méthode In House → Certificat d'analyse d'une matière première

RPG LIFE SCIENCES LIMITED			
Feb 26, 2009			
CERTIFICATE OF ANALYSIS			
RISPERIDONE B.B./Pharm.Eur			
Batch No.	TRESPP18017	Part No.	2009
Comp.	Part 2009	Lot No.	2009
Exp.	Jan 2013	Standard	EP / Pharam Eur
Analysis	20 02 2009		
Standard	EP / Pharam Eur		
TESTS	SPECIFICATIONS	OBSERVATIONS	REMARKS
Character	A white or almost white powder	A white powder	Complies
Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in methylene chloride, sparingly soluble in ethanol (90%), B dissolves in other usual solvents. B shows super-saturation.	Complies	Complies
Identification	Intra-red spectrum is concordant with standard reference spectra.	Complies	Complies
Appearance of solution (0.1% w/v solution in 0.1% w/v solution of tartaric acid)	A solution is clear and not more intensely coloured than reference solution B.	A clear solution and less intensely coloured than reference solution B.	Complies
Loss on drying at 105°C for 4 hours	Maximum 0.5% (w/w)	0.20% (w/w)	Complies
Sulphated ash	Maximum 0.1% (w/w)	0.00% (w/w)	Complies
Related substances by HPLC	Single known impurity NMT 0.2% (impurity A, B, C, D & E) Only other impurity NMT 0.1% (unknown impurities) Total impurities NMT 0.3%	Not detected 0.02% 0.03%	Complies Complies Complies
Assay (H)	99.0% to 101.0% (w/w) on dried basis.	99.63 %	Complies

4-CONTROLES EN COURS DE PRODUCTION (In Process Control)

Les Bonnes Pratiques de Fabrication décrivent les contrôles en cours comme des:

« Contrôles effectués au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications ».

« Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

- l'apparence générale du conditionnement
- la présence de tous les éléments de conditionnement
- l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects
- l'exactitude des surimpressions
- le fonctionnement correct des contrôles de ligne

Mode de contrôle existant

Les modalités de contrôle peuvent se diviser en 3 parties :

- La fréquence de contrôle : Sur chacune des lignes, le contrôle est effectué à raison d'un par palette. Dans la dernière boîte groupe de chaque palette de produit conditionné, un étui est prélevé.
- Le déroulement du contrôle : Le contrôle se fait du conditionnement tertiaire vers le conditionnement primaire.
- La démarche en cas d'anomalie

In Process Control (ESA 1018)	
Contrôle visuel d'un prélèvement	
1. Flacon	1. Présence étiquette
	2. Mentions repiquées (présence, exactitude)
	3. Aspect (dégradation, drapau, double étiquette)
	4. Fêlure (avec ou sans perte d'intégrité)
	5. Dégradation (tâches...)
	6. Flip off (présence, dégradation)
	7. Capsule (présence, serrillage)
	8. VCM (présence, conformité = étiquette)
9. Ampoule	1. Présence étiquette
	2. Mentions repiquées (présence, exactitude)
	3. Aspect (dégradation, drapau, double étiquette)

IN PROCESS CONTROL – Jour 1		
<ul style="list-style-type: none"> Noter la conformité des contrôles effectués en cours de production 		
131 160		
Renseigner les informations sur le lot	Taille du lot
	Seuils d'action	
	Anomalie critique	R = 1
	Anomalie majeure	R =
	Anomalie mineure	R =
	Date	.../.../...
	Réalisé par
Réaliser les In Process Control	Heure	...H...mn
	N° Palette	N°.....
	N° Hauteur	N°.....
	Nb de contrôles visuels
	Conformité	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC
	Réalisé par
Réaliser les In Process Control	Heure	...H...mn
	N° Palette	N°.....
	N° Hauteur	N°.....
	Nb de contrôles visuels
	Conformité	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC
	Réalisé par

5-Contrôle de Qualité des Produits finis

Formes solides :



Formes liquides, semi solides :



Conclusion

L'analyse pharmaceutique du médicament (MP,PF) permet de garantir la qualité des médicaments administrés aux patients en se basant sur les BPF qui sont un outil de référence indispensable au pharmacien lui permettant de conclure de la conformité ou non des produits.