

Abréviations

A.Q : Assurance de qualité
BPF : Bonnes pratiques de fabrication
BPL : Bonnes pratiques de laboratoire
CA : Critère d'acceptation
Co. A : Contrôle analytique
Cc : Concentration
CQ : Contrôle de qualité
D : facteur de réduction de la date de péremption avant ouverture
DAO : Dure de validité après ouverture
DF : Date de fabrication du réactif
DLU : Date limite d'utilisation
DLV : Date Limite de Validité (de conformité)
DO : Date d'ouverture
DR : Date de réception
Fd : Facteur de détectabilité
FDS : Fiche de données de sécurité
GRQ : Gestion de risque qualité
Hg : Hygroscopicité
HR : Humidité relative
L : Risque systémique
Li : Risque résiduel
LCQ : Laboratoire de contrôle de qualité
MP : Matières premières
Ox : Oxydabilité
Pc : Pureté chimique
pH : potentiel Hydrogène
PF : Produit fini
Ph : Photosensibilité
q : Facteur de stabilité
Qsp : Quantité suffisante pour
RG : Risque global
R : Risque intrinsèque aux réactifs
RGc : Risque globale de la catégorie
RGr : Risque global réduit
SOP : Procédure Opératoire Standard
T°C : Température en °C
Te : Teneur en eau
Th : Thermosensibilité
U : Risque d'utilisation
v : Facteur de pondération du risque utilisation

w : Indice de pondération du risque utilisation

Sommaire

| | |
|---|----|
| I. Introduction générale | 3 |
| II. Présentation de la société..... | 2 |
| II.1. Présentation de Groupe Cooper Pharmaceutiques | 2 |
| II.2. Présentation du MC Pharma | 3 |
| PARTIE I: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 5 |
| Chapitre 1: Généralité..... | 5 |
| I. Définitions..... | 5 |
| I.1. Médicament : définition et composition..... | 5 |
| I.2. Réactif : | 5 |
| I.3. Dégradation : | 5 |
| I.4. Date de Péréemption | 5 |
| II. Bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité. | 6 |
| II.1. Préparation de solutions de réactifs au laboratoire | 6 |
| II.2. L'étiquetage | 6 |
| II.3. Transport et subdivision des réactifs..... | 7 |
| II.4. Inspection visuelle | 7 |
| II.5. Stockage | 7 |
| II.6. Fiche de donnée de sécurité | 7 |
| II.7. Fiche d'analyse | 8 |
| II.8. Certificat d'analyse | 8 |
| II.9. Date limite de validité (DLV) ou date de péréemption après ouverture..... | 9 |
| Chapitre 2: Analyse de risque lié à la qualité..... | 10 |
| I.Introduction..... | 10 |
| II.Analyse de risque lié à qualité. | 12 |
| II.1. Risque systémique L..... | 12 |
| II.2. Risque intrinsèque au réactif..... | 16 |
| II.2.1. Classification des réactifs. | 16 |
| II.2.2. Critères d'altérabilité | 17 |
| II.2.3. Gestion des connaissances | 17 |
| II.2.4. Facteur de pondération q ou de stabilité | 18 |
| II.3. Risque d'utilisation | 18 |
| II.4.1. Facteur de pondération v..... | 19 |
| II.4.2. Indice de pondération w | 20 |
| II.5. Risque global et facteur de réduction..... | 20 |

| | |
|--|----|
| II.5.1. Risque global | 20 |
| II.5.2. Risque global réduit | 21 |
| II.5.3. Facteur de réduction D..... | 21 |
| II.5.4. Calcul de la date de péremption après ouverture | 22 |
| Partie II: Réalisation pratique et discussions..... | 22 |
| Présentation de la problématique | 23 |
| Chapitre 3: Modèle de protocole de validation de la conformité des réactifs après ouverture. | 22 |
| Chapitre 4: Contrôle des pires des cas suit aux tests décrits de la pharmacopée..... | 26 |
| I. Contrôle d'hypochlorite de sodium | 27 |
| I.1. faisabilité analytique | 27 |
| I.2. Dosage de chlorure actif..... | 27 |
| I.3. Interprétation et échéances | 28 |
| II. Contrôle d'acide salicylique | 29 |
| II.1. Faisabilité analytique | 29 |
| II.2. Point de fusion | 30 |
| II.3. Identification des ions salicylates | 30 |
| II.4. Interprétation et échéances..... | 30 |
| III. Contrôle de triéthanolamine | 31 |
| III.1. Faisabilité analytique | 31 |
| III.2. Densité | 31 |
| III.3. Essai de sensibilité :..... | 32 |
| III.4. Dosage de triéthanolamine : | 32 |
| II.5. Interprétation et échéances..... | 33 |
| VI. Contrôle de sulfate de calcium dihydrate..... | 33 |
| IV.1. Faisabilité analytique..... | 34 |
| IV.2. Identification des ions sulfates : | 34 |
| IV.3. Perte à la calcination : | 34 |
| IV.4. Dosage | 35 |
| II.5. Interprétation et échéances..... | 36 |
| Annexe 1 : Résultats et Interprétations | 45 |
| CONCLUSION | 44 |
| BIBLIOGRAPHIE | 45 |

I. Introduction générale

L'utilisation des médicaments peut avoir des conséquences graves en termes de santé publique et de sécurité, c'est la raison pour laquelle les conditions de commercialisation des médicaments diffèrent considérablement de celles des autres produits de consommation.

L'une des principales caractéristiques qui distinguent les médicaments des autres produits de consommation en matière de sécurité est l'exigence d'une autorisation de mise sur le marché et d'un enregistrement préalable. Avant qu'un médicament ne puisse être introduit sur un marché, il doit être évalué et approuvé par les autorités sanitaires. Il s'agit d'ailleurs d'un principe bien établi dans le monde entier.

D'ailleurs, les autorités de la santé et toutes les normes internationales dans le domaine de l'assurance qualité (BPF, ICH, FDA) exigent que tout fabricant de produit pharmaceutique doit posséder un département de contrôle de qualité.

La validation est l'expression complète d'une séquence d'activités ayant pour but de démontrer et documenter qu'un produit peut être fabriqué, transporté, stocké de façon fiable par des procédés déterminés, avec une qualité appropriée pour leur utilisation destinée. Les contrôles en cours de procédé et l'analyse à libération seuls ne sont pas suffisants pour assurer cette qualité, par conséquent tous les facteurs qui pourraient affecter la qualité de produit doivent être correctement conçus et démontrés pour fonctionner efficacement. La validation est la preuve qu'un procédé fonctionne : elle doit être effectuée en utilisant des principes scientifiques, afin d'établir la fonctionnalité du procédé et de confirmer l'acceptabilité du résultat. [17]

Le laboratoire doit avoir une politique et des procédures pour la sélection et l'achat des services et fournitures qu'ils utilisent et qui ont incidences sur la qualité des essais. Il convient de prévoir des procédures pour l'achat, la réception et le stockage des réactifs de laboratoire correspondant aux essais

Le laboratoire doit s'assurer que les fournitures des réactifs qui affectent la qualité des essais ne sont utilisés qu'après avoir été contrôlés ou vérifiés comme étant conforme aux spécifications standard ou exigences définies dans les méthodes relatives aux essais concernés. Ces fournitures utilisées doivent être conformes à des exigences spécifiées.

Ce travail est scindé en deux volets principaux dont :

- Le premier est consacré à une synthèse bibliographique sur des généralités puis une introduction à l'analyse du risque lié à la qualité.
- Le second illustre les tests effectués sur les pires des cas sélectionnés et delà la validation (confirmé) de la formule de calcul de la date de conformité (validité) qui à été élaboré par le laboratoire MC PHARMA.

II. Présentation de la société

II.1. Présentation de Groupe Cooper Pharmaceutiques

❖ Fiche technique de COOPER PHARMA :

Fondé en : 1933

Statut juridique : Société anonyme

Adresse : Siège 41, Rue Mohamed Diouri – Casablanca

Capital social : 6.4 millions de dirhams

Chiffre d'affaires : 1282 millions de dirhams

Chiffre d'affaire avec filiales : 1915 millions de dirhams

Fonds propres : 21 millions de dirhams

Nombre de produits fabriqués sous licence : 100

Nombre de produits importés sous licence : 74

Nombre de produits propres : 68

❖ Historique :

L'évolution de COOPER MAROC est constante depuis sa création, les grandes dates de celle-ci sont les suivantes :

1933 : Création à Casablanca de COOPER MAROC, filiale de COOPER MELUN (France) avec une activité d'importation, de distribution.

1965 : Démarrage de l'activité de fabrication de COOPER MAROC

1980 : Construction d'une nouvelle unité de fabrication à Tit Mellil (région de Casablanca)

1997 : Nouvelle répartition du capital (actionnaires marocains 83%, Akzo Nobel 17%)

1999 : Certification ISO 9002 du site de production

2000 : Trophée d'argent des exportations

2001 : Exportations en Europe (Danemark, Norvège etc.)

2002 : Lancement du projet d'Entreprise « Cooper'sWay » (Vision, Stratégie, Avantages comparatifs, Philosophie des RH, Le savoir-faire gap)

2003 : Certification ISO 9001 V. 2000 pour les activités suivantes:

« Lancement de nouvelles spécialités, Production et Commercialisation des spécialités Pharmaceutiques selon les BPF Européennes ». Par SGS Suisse

2004 : Investissements importants en équipements de production

2006 : Renouveau de la certification ISO 9001 V. 2000

2008 : Obtention du certificat BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) de l'inspection de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

2010 : Cooper Maroc devient Cooper Pharma

❖ Organigramme de COOPER PHARMA :

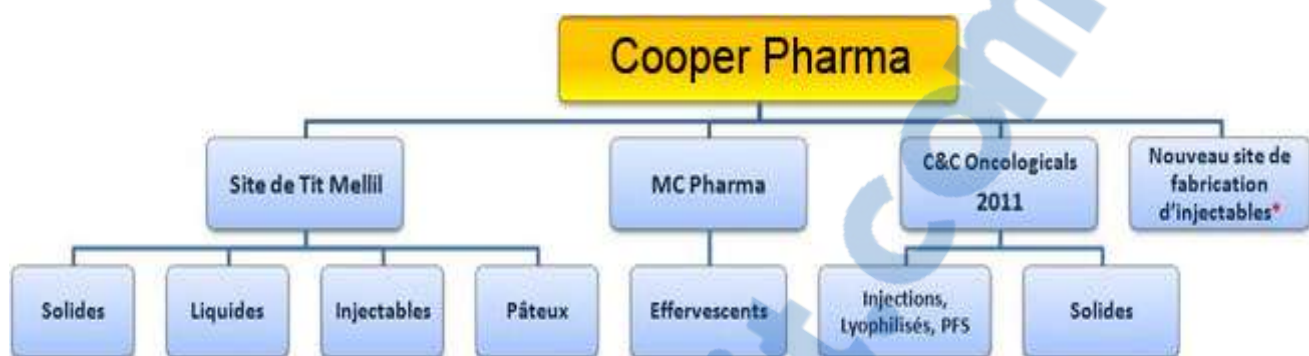


Figure 1: Organigramme de COOPER PHARMA

*Lancement des travaux en 2009

II.2. Présentation du MC Pharma

❖ Fiche technique de MC pharma :

Dénomination : MC pharma

Capital social : 21 000 000 dhs

Date de création : 2004

Siège social : Lotissement Bachkou, Lot 10, Rue 7 Casablanca. Maroc.

Usine : Zone industrielle Ouleld Saleh, Bouskoura

Téléphone : +212 (522) 85 35 18

+212 (522) 85 39 74

Fax : +212 (522) 81 50 52

L'industrie pharmaceutique MC pharma est une filiale du groupe Cooper pharmaceutiques, chargée de la fabrication des médicaments plus précisément les comprimés effervescents.

Le laboratoire de contrôle qualité MC Pharma a pour mission :

- De contrôler la Matière première, l'eau purifiée et les articles de conditionnement et produits fini ;
- De valider les processus de fabrication ;
- D'étudier de stabilité de produit ;
- Validation analytique ; validation nettoyage.
- Les contrôles microbiologie sont sous-traités à Cooper pharma.

❖ Organigramme de MC pharma& laboratoire de contrôle qualité :

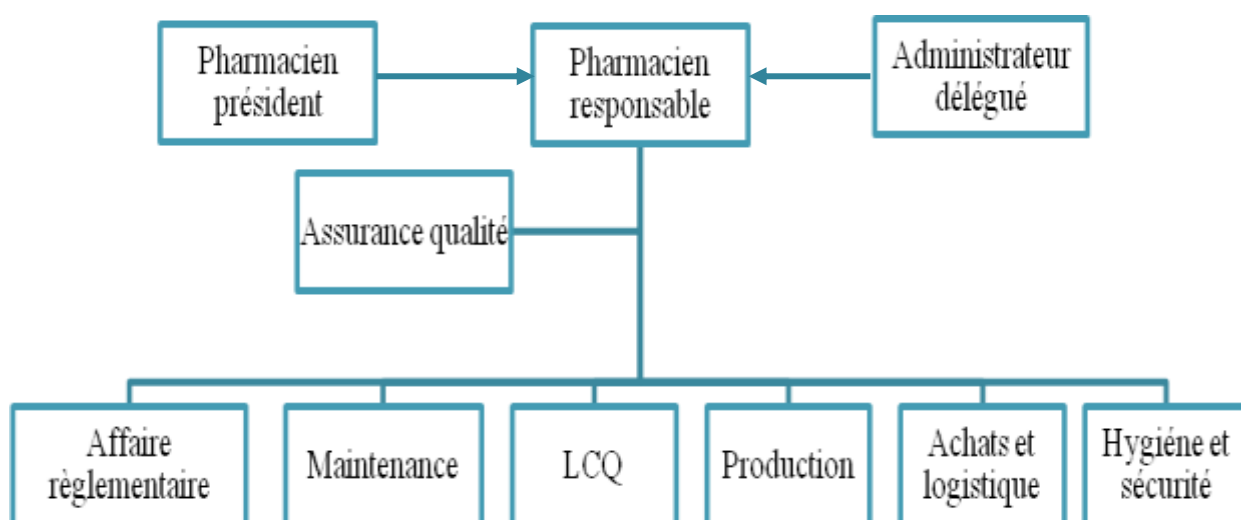


Figure 2: Organigramme de MC pharma& laboratoire de contrôle qualité

PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1: Généralité

I. Définitions

I.1. Médicament : définition et composition

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 toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs, qui sont associées à des excipients

Une ou plusieurs substance(s) dont l'intérêt thérapeutique est démontrée : c'est la substance active (ou principe actif). Chaque substance active est connue sous sa dénomination commune internationale (DCI), valable dans un grand nombre de langues

Une ou plusieurs substance(s), sans intérêt thérapeutique, mais incorporées au médicament pour en faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme : ce sont les excipients.

I.2. Réactif :

On entend par réactif toute substance qui peut réagir avec une ou plusieurs espèces chimiques appelées substrats. Les réactifs sont stockés dans des récipients appropriés à leur conservation jusqu'à une date limite avant ouverture annoncée ou non par le fournisseur.

I.3. Dégradation :

S'entendent comme l'ensemble des paramètres liés à des problèmes microbiologiques ou physicochimiques susceptibles de provoquer un dommage pour la santé ou une diminution de l'efficacité lorsque cette dernière peut affecter la santé humaine par des résultats d'analyse des médicaments non fiable

I.4. Date de Péréemption :

Les réactifs pour lesquels une date de péréemption est attribuée ont une date de péréemption imprimée sur leur étiquette ainsi que sur le certificat d'analyse. Cette date définit le délai durant lequel le réactif est considéré comme conforme aux spécifications établies s'il est stocké selon les conditions définies par FDS. Les réactifs ne doivent pas être utilisés après cette date.

II. Bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité.

Tous les réactifs et produits chimiques, y compris les solvants et les produits utilisés dans les analyses et dosages, doivent être de qualité appropriée.

Les réactifs doivent être achetés auprès de fournisseurs reconnus et agréés et être accompagnés du certificat d'analyse et de la fiche de sécurité du matériel, le cas échéant.

II.1. Préparation de solutions de réactifs au laboratoire

- a) la responsabilité de cette tâche doit être clairement indiquée dans la fiche de poste de la personne chargée de l'effectuer;
- b) des procédures en conformité avec les recommandations mentionnées dans les pharmacopées publiées ou autres normes doivent être utilisées, lorsque cela est possible. Les enregistrements de la préparation des solutions ainsi que les normalisations des solutions volumétriques devront être conservés.

II.2. L'étiquetage

❖ L'étiquetage des réactifs doit clairement préciser :

- a) le contenu;
- b) le fabricant;
- c) la date de réception et la date d'ouverture du récipient;
- d) la concentration, le cas échéant;
- e) les conditions de conservation;
- f) la date de péremption ou la date de retest, selon la justification.

❖ L'étiquetage des solutions de réactifs préparées au laboratoire doit clairement préciser:

- a) le nom;
- b) la date de préparation et les initiales du technicien ou analyste;
- c) la date de péremption ou la date de retest, selon la justification.
- d) la concentration, le cas échéant.

❖ L'étiquetage des solutions volumétriques préparées au laboratoire doit clairement préciser:

- a) le nom;
- b) la molarité (ou la concentration);
- c) la date de préparation et les initiales du technicien ou analyste;
- d) la date de standardisation et les initiales du technicien ou analyste;
- e) le facteur de standardisation.

N.B.: le laboratoire doit veiller à ce que la solution volumétrique convienne bien à l'usage auquel elle est destinée au moment de son utilisation.

II.3. Transport et subdivision des réactifs

- a) dans la mesure du possible, ils doivent être transportés dans les récipients d'origine;
- b) lorsque la subdivision est nécessaire, il faut utiliser des récipients propres et les étiqueter correctement.

II.4. Inspection visuelle

Il faut inspecter visuellement tous les récipients de réactifs pour s'assurer que les capsules sont intactes, au moment de la livraison au lieu de stockage comme lors de la distribution dans les unités.

Les réactifs qui semblent avoir subi une altération doivent être rejetés, mesure qui exceptionnellement, ne sera pas appliquée si l'identité et la pureté peuvent être confirmées par des analyses.

II.5. Stockage

Les réactifs doivent être entreposés dans un lieu de stockage dans des conditions appropriées (température ambiante, au réfrigérateur ou au congélateur). Le lieu de stockage doit disposer d'une réserve de bouteilles, flacons, spatules, entonnoirs propres et des étiquettes nécessaires pour répartir les réactifs dans des récipients de tailles inférieures. Un équipement spécial peut être nécessaire pour effectuer le transfert de volumes importants de liquides corrosifs.

Le responsable du lieu de stockage est chargé de la surveillance des installations et son inventaire, et de noter les dates de péremption des produits chimiques et des réactifs. Une formation spécifique aux mesures de précautions et de sécurité à prendre pour la manipulation des produits chimiques pourra être nécessaire.

II.6. Fiche de donnée de sécurité : [8]

Les fournisseurs devraient faire en sorte que soient établies et remises aux employeurs des fiches de donnée de sécurité pour les produits chimiques dangereux ainsi que toutes fiches révisées éventuelles qui devraient contenir les renseignements essentiels. Ces renseignements devraient être donnés dans la langue officielle du pays.

La fiche des données de sécurité (FDS) est un document récapitulatif qui réunit les renseignements relatifs aux dangers que pose un produit ainsi que des conseils concernant les mesures de précaution à prendre pour assurer sa sécurité. Les FDS sont habituellement rédigées par le fabricant ou le fournisseur d'un produit. Dans certaines circonstances, un

employeur peut être tenu de préparer une FDS, p. ex. lorsque le produit est fabriqué et utilisé exclusivement sur un lieu de travail dont il est responsable.

La FDS doit contenir seize sections donnant des informations sur le produit, les dangers potentiels, les mesures à prendre en cas d'incidents ou pour éviter ces derniers. Il s'agit en outre d'indiquer les dispositions légales applicables (p. ex. classification).

- Identification de la substance ou de la préparation et de l'entreprise.
- Identification des dangers.
- Composition / Informations sur les composants.
- Premiers secours.
- Mesures de lutte contre l'incendie.
- Mesures en cas de dispersion accidentelle.
- Manipulation et stockage.
- Contrôle de l'exposition et protection individuelle.
- Propriétés physicochimiques.
- Stabilité et réactivité.
- Informations toxicologiques.
- Informations écologiques.
- Informations relatives à l'élimination.
- Informations relatives au transport.
- Informations réglementaires.
- Autres informations

II.7. Fiche d'analyse : [6]

La fiche d'analyse est un document interne, utilisé par l'analyste pour consigner les informations sur l'échantillon à analyser, la méthode d'analyse, les calculs et les résultats. Elle est complétée par les données brutes obtenues en cours d'analyse.

Décrire les méthodes à utiliser pour valider la validité d'un pire des cas.

Les fiches d'analyse doivent être conservées et protégées contre les usages abusifs, la perte ou la détérioration pendant une période convenue.

II.8. Certificat d'analyse : [6]

Le certificat d'analyse est un document très important lors de la validité d'un produit chimique, ce document doit contenir les éléments suivant :

Identification/désignation.

Numéro de lot.

Date de production.

Date de péremption.

Date de re-test.

Spécifications et résultat des tests.

Adresse de fournisseur.

II.9. Date limite de validité (DLV) ou date de péremption après ouverture [20]

Calculée par rapport à, la durée de validité, elle est inscrite à l'ouverture du conditionnement, ou au moment de la préparation ou ré-contrôle.

La date limite de validité est calculée selon la formule suivante :

$$\mathbf{DLV = [(DLU - DF) \times D] + DO}$$

C'est la moitié de la durée d'utilisation du flacon fermé

❖ Exemple : Triéthanolamine :

Date de production : 12/2013

Date de réception : 03 /01 /2014

Date d'ouverture : 21/10/2014

Date retest/péremption avant ouverture : 30/09/2016

Date limité de validité sans justification : 27 /04/2016.

Chapitre 2: Analyse de risque lie a la qualité

I. Introduction

La gestion des risques est très importante, son importance réside effectivement dans de nombreux domaines des affaires et du gouvernement, y compris le monde de la finance, l'assurance et la sécurité au travail, la santé publique et pharmaceutique, et les organismes de règlementer ces industries. Bien qu'il existe des exemples de gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique, la qualité de la journée, ce sont quelques-uns ne représentent pas correctement pour tous les avantages que la gestion des risques à offrir. En outre, la reconnaissance de l'importance des systèmes de qualité dans l'industrie pharmaceutique devient claire et confirme que la qualité de la gestion des risques est un élément précieux d'un système efficace de qualité. La figure ci-après illustre la stratégie de gestion de la péremption des réactifs après ouverture.

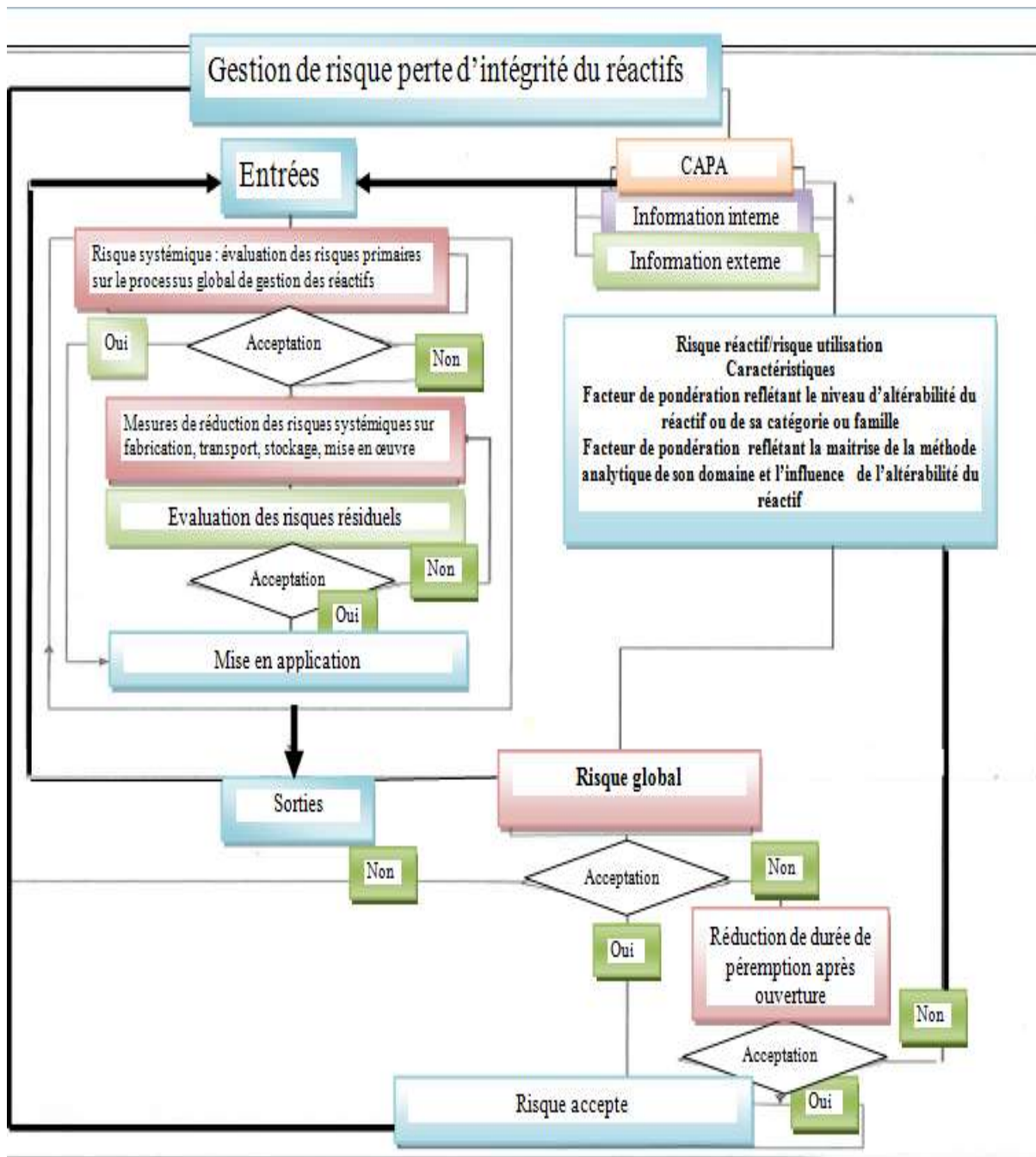


Figure 3: Approche général de gestion du risque lié à la qualité. [9]

Dans ce chapitre on se concentre sur l'analyse de risque de perte d'intégrité de réactif durant son cycle de vie (dès la production jusqu'au la mise en œuvre au sein de laboratoire d'analyse).

Le risque est généralement défini comme étant la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un préjudice et de la gravité de ce préjudice. Outre la détectabilité et l'acceptabilité. On peut aussi définir le risque comme étant l'association d'un danger, de sa probabilité, de sa gravité et de son acceptabilité. [21]

L'analyse des risques est l'estimation du risque associé aux dangers décelés. Il s'agit du processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à établir une corrélation entre la probabilité de survenue et la gravité des préjudices. Avec certains outils de gestion des risques, la capacité de détecter les préjudices (défectabilité) est également prise en compte dans l'estimation du risque. [22]

La maîtrise (ou contrôle) des risques comprend la prise de décisions visant la réduction et/ou l'acceptation des risques. Il s'agit de réduire le risque à un niveau acceptable. L'intensité des efforts déployés à cette étape doit être proportionnelle à l'importance du risque. Les décideurs pourraient utiliser différentes méthodes, dont des analyses coûts-avantages, pour déterminer le niveau optimal de maîtrise des risques.

Il faut donc bien faire la distinction entre les notions de risque et d'exposition et la notion de danger.

Prenons par exemple un danger (réactif toxique), un risque (contact avec la peau lors de la manipulation) et un facteur de risque (le fait de ne pas porter de gants). Ce n'est pas l'absence de gants, qui brûle la peau, mais le réactif, et le fait d'utiliser le réactif sans porter les gants augmente le risque.

II. Analyse de risque lié à qualité.

L'approche globale nécessite de se concentrer sur le réactifs en tant qu'entité chimique, d'étudier son environnement laboratoire et son utilisation, dans la perspective d'appréhender le risque globale de sa perte d'intégrité.

Ces trois volets se détaillent en :

Risque systémique ou effet de l'environnement de travail (L).

Risque réactif (R) : un risque intrinsèque lié à la nature et à la propriété physicochimie des réactifs.

Risque utilisation (U) : ce risque est établi pour chaque laboratoire.

Ces trois composants se combinent entre elles et permettent de quantifier le risque global (RG) selon la formule suivante :

$$L * q * R * v * U^w = RG$$

q : l'altérabilité dans le temps du réactifs

v : connaissance de la méthode

w : l'indice de connaissance de l'influence de l'altérabilité u réactif dans la méthode

II.1. Risque systémique L [15]

La stratégie de gestion du risque de perte d'intégrité des réactifs devra être systémique. Elle relèvera d'une démarche prenant en compte le processus global (cycle de vie du réactif) de

gestion d'un réactif dans toutes les étapes dès la fabrication, transport et stockage intermédiaire, stockage au laboratoire, jusqu'à la mise en œuvre du réactif au laboratoire d'analyse.

Le risque systémique évalué la probabilité et la conséquence d'un effet de l'environnement de travail sur l'intégrité du réactif, en l'absence des précautions particulières, cet évaluation consiste à additionner le risque de chaque étapes de cycle de vie du réactifs. D'où à chaque étape les risques primaires L_i sont calculés selon la formule :

$$L_i = (\sum_0^n S * F)$$

Avec S et F sont respectivement la sévérité (gravite) et la fréquence applique à chaque danger

L'approche générale de détermination du risque systémique est montrée dans la figure ci-dessous Selon le PIC/S (figure 4)

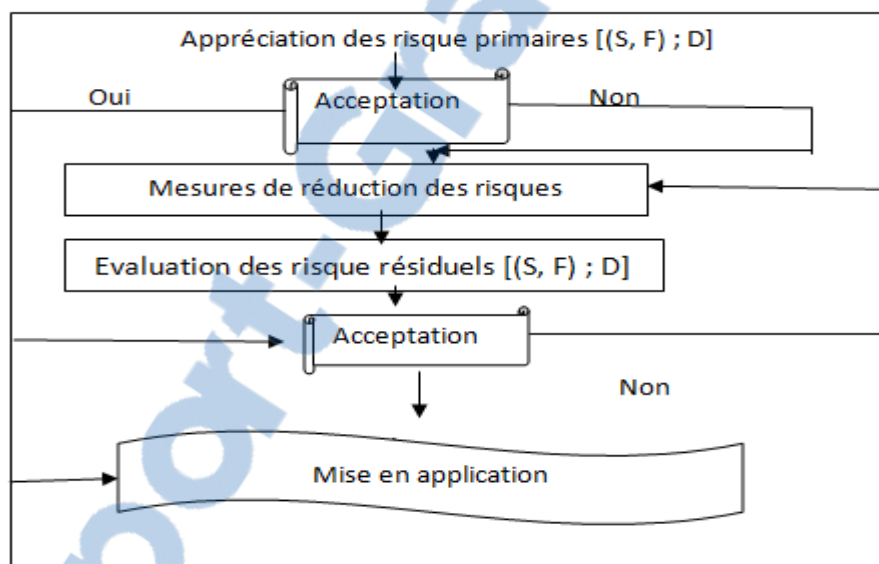


Figure 4: Approche générale de détermination du risque systémique

❖ Évaluation du risque systémique [11]

Le calcul et/ou la cotation du risque systémique repose (concentre) sur les questions ci-après qui réunissent toutes les étapes de cycle de vie d'un réactif donnée.

Avec :

S peut prendre les valeurs suivantes :

- 0 : non gère explicitement par le cadre réglementaire applicable.
- 1 : pris en compte par le cadre réglementaire mais sans impact sur le produit fabriqué.
- 2 : impact sur le produit fabriqué mais sans risque pour l'utilisation finale.
- 3 : impact sur le produit fabriqué avec risque pour l'utilisateur final.

F peut prendre la valeur suivante.

- 0: évènement intervenant à une fréquence inférieure à 10^{-6} .
- 1: évènement accidentel, occurrence exceptionnelle.
- 2 : évènement courant mais non systématique.
- 3: évènement systématique constaté à chaque fois ou presque.

❖ Les différents risques sur la qualité du réactif

- 1) Défaillance du fournisseur : risque de perte d'intégrité de réactif avant ouverture.

Certification ISO 9001.

Cahier des charges pour l'achat des matières premières.

Contrôle à réception de matières premières, emballage, etc...

Existence de mode opératoire production.

Étiquetage des réactifs (conditions de conservation, péremption).

Gestion des connaissances pour détermination péremption (stabilité, ré analyse, historique, littérature).

Contrôle qualité (analytique, dossier de lot, conformité).

Emission du certificat d'analyse fournisseur.

Contrôle à l'expédition (contenant, étiquetage, date de péremption).

- 2) Défaillance du fournisseur lors du transport : risque de perte d'intégrité avant ouverture.

Règlementation transport.

Cahier des charges.

Traçabilité (T°C, trajet, délai).

Audit transporteur et site de stockage intermédiaire.

Suivi réclamations client.

- 3) Non-respect des conditions fournisseur (T°C, HR, lumière, ventilation) : risque de perte intégrité du réactif avant et/ou après ouverture.

Gestion du stock.

Date de péremption avant ouverture (BPF).

Zones de stockage adaptées aux conditions de conservation (BPF).

Présence d'un certificat fournisseur.

Date de péremption après ouverture maîtrisée (BPF).

4) Contamination, dégradation : risque de perte d'intégrité du réactif après ouverture.

(Effet de l'environnement sur un réactif ouvert).

Locaux adaptés, climatisés, qualifiés, zones de stockage adaptées aux conditions de conservation.

Personnel habilité.

Date de péremption après ouverture maîtrisée.

Les niveaux d'acceptabilité de ces risques primaires sont définis dans le tableau ci-après :

Tableau 1: Niveaux d'acceptabilité des risques primaires

| Niveau | Acceptabilité |
|-----------------|------------------|
| $0 < Li < 3$ | Acceptable |
| $3 \leq Li < 5$ | Conditionné à Fd |
| $Li \geq 5$ | Non acceptable |

A ce risque primaire Li est associé un facteur de détectabilité Fd prend les valeurs suivants :

1 : système de détection multiple indépendants ou isolé mais considère fiable à 100%.

2 : présence d'un système de détection isolé mais non considère fiable à 100%.

3 : absence de système de détection mais la détection est possible par hasard.

4 : non détectable.

Il est convaincu qu'un risque primaire est acceptable en l'état s'il est faible ou s'il est modéré et que la détection est certaine.

Un risque modéré sans détection certaine ou un risque élevé nécessite la mise en place de mesures d'atténuation. Ces mesures permettent alors de réduire S et F et de calculer le risque résiduel, ce risque résiduel permet ensuite de quantifier le risque systémique L global qui peut être constant pour un laboratoire donne :

$$L = 1 + (\sum_0^4 Li / 4)$$

La figure ci-après présente un exemple de détermination des risques résiduels et du risque globale :

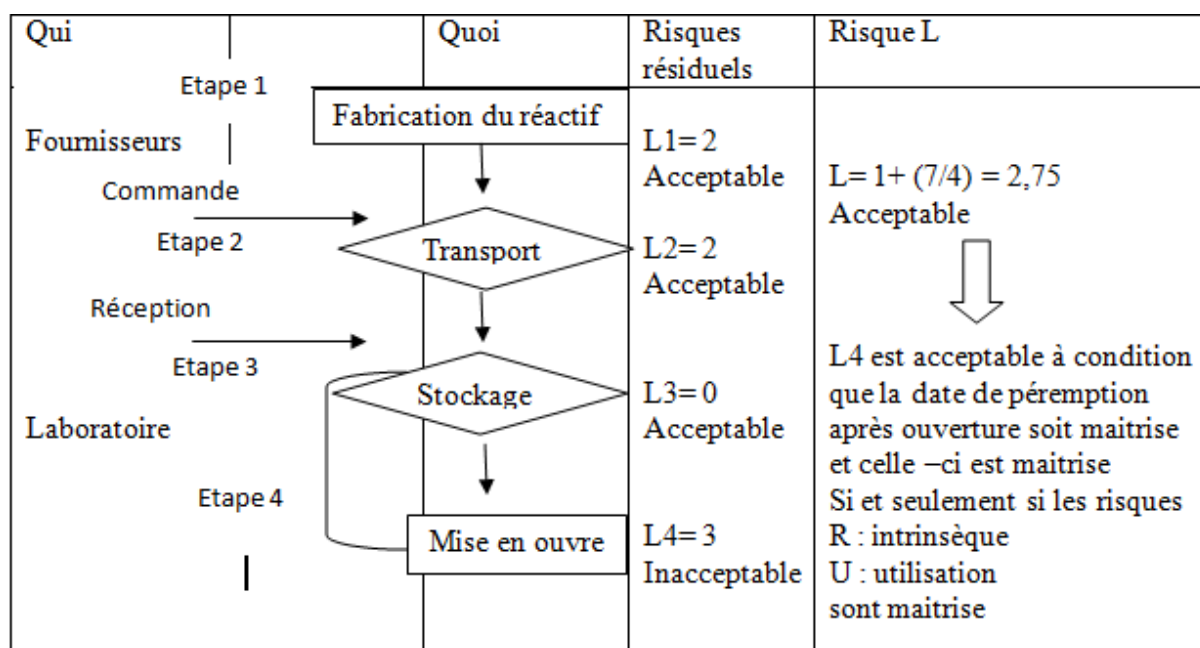


Figure 5: Processus d'acceptabilité des risques systémiques résiduels et global. [11]

II.2. Risque intrinsèque au réactif

Le risque intrinsèque au réactif (R) correspond à l'évaluation du risque de dégradation – décontamination du réactif dans son conditionnement initial, cette perte d'intégrité peut s'observer avant et après ouverture du flacon.

Le calcul de risque intrinsèque nécessite d'abord de classer les réactifs selon leur catégorie et leur famille chimique) et de définir leur critères d'altérabilité.

II.2.1. Classification des réactifs.

Afin de minimiser le nombre des essais, une classification des réactifs par catégorie du type : liquide/solide, organique/inorganique est proposée, si des laboratoires souhaitent avoir une gestion plus fine, une classification en familles à l'intérieur de ces catégories peut alors être envisagée. Le tableau (2) détaille les différentes classifications proposées.

Tableau 2: Classification des réactifs

| Catégorie | Famille |
|-------------|--|
| Organique | Acide carboxylique, fonction amine, Indicateur coloré, Solvants, Autres composés organiques. |
| Inorganique | Solide inorganique, Liquide inorganique |

Cette classification peut être dressée à partir des fiches de données de sécurité, des données bibliographiques et des connaissances scientifiques des laboratoires.

Dans tous les cas, la classification doit être reliée aux critères d'altérabilité présentés ci-après.

II.2.2. Critères d'altérabilité [11]

On distingue deux types d'altérabilité:

- 1) Dégradation intrinsèque de réactif due à sa structure chimique ou à ses propriétés physico chimique. Les causes principales d'altérabilité peuvent être son hygroscopicité, son oxydabilité, sa photosensibilité, sa Thermo sensibilité.
- 2) Perte de qualité du réactif par rapport à une spécification définie les items retenus (la teneur en eau, la concentration, le pH et la pureté chimique) peuvent être à l'origine de ce défaut qualité.

La cotation de chacun des critères d'altérabilité est réalisée par l'attribution d'une note de la façon suivante :

Tableau 2: Niveau de sensibilité de critères d'altérabilités

| Echelle | Niveau de sensibilité |
|---------|-------------------------------|
| 1 | Absence ou faible sensibilité |
| 5 | Sans connaissance. |
| 30 | Sensibilité avérée |

II.2.3. Gestion des connaissances [11]

Chaque laboratoire peut définir un réactif type stable dans chaque catégorie ou dans chaque famille (selon la classification choisie) et déterminer les cotations pour chaque critère d'altérabilité (1,5 ou 30).

Voici comme exemple le tableau (3) qui peut être établi par laboratoire

Tableau 3: Critères d'altérabilités

| Catégorie | Désignation | FDS | Critères | | | | | | | RGc | |
|------------------|---------------------------|-----|----------|----|----|----|----|----|----|-----|----|
| | | | Hg | Ox | Ph | Th | Te | Cc | Pc | | pH |
| Liq.org | Triéthanolamine | | | | | | | | | | |
| | Tétrahydrofurane | | | | | | | | | | |
| Sol.org | Acide salicylique | | | | | | | | | | |
| Liq.inorg | hypochlorite de sodium | | | | | | | | | | |
| Sol.inorg | Sulfate calcium dihydrate | | | | | | | | | | |

Le risque global de la catégorie est alors calculé de la façon suivante :

$$R = 1 + \frac{S}{N}$$

S et N sont respectivement la somme des valeurs des critères et le nombre des critères).

Dans le cas de réactif instable cette classification doit être réalisée produit par produit. Ceci, concerne une centaine de réactif et une dizaine en usage classique au laboratoire.

II.2.4. Facteur de pondération q ou de stabilité

Le facteur de pondération q est lié à la stabilité de chaque réactif .il est noté q=1 pour un réactifs stable et q=3 pour un réactif instable. Il ne change pas directement de risque réactif exterminé par catégorie mais agit sur le calcul du risque global.

II.3. Risque d'utilisation [11]

Le risque d'utilisation permet de quantifier le risque lié à la criticité d'utilisation par rapport à un risque patient éventuel. Il peut être un calcul méthode par méthode (exemple : dosage HPLC, test de dissolution) et/ou en tenant compte de l'objectif de la technique (exemple en développement stade préclinique ou contrôle qualité).

Les valeurs obtenus peuvent ensuite se réduire à une constante correspondante au « pire des CAS obtenus » afin d'obtenir une gestion des réactifs communs par entreprise quel que soit le laboratoire.

Le risque U est obtenu par la réponse oui /non donnée aux questions présentes dans le tableau ci-après

Tableau4: Cotation du risque U avant pondération

| Critère | Réponse | |
|--|---------|-----|
| | Oui | Non |
| Existence d'une moyenne de détection de la défaillance des réactifs indépendante (exemple : contrôle usuel des caractéristique organoleptique, test avant utilisation) ? | 1 | 3 |
| Présence de suitability test dans la méthode ? | 1 | 3 |
| Est-ce qu'une autre analyse indépendante permet de confirmer le résultat d'analyse ? | 1 | 3 |

Le risque U est calculé selon la formule suivante : $U = 1 + (\sum_0^3 X_i)/9$

x_i : valeur de réponse i.

Voici un exemple de décision du risque U dans le laboratoire de contrôle en fonction de l'utilisation du réactif. (Figure 6).

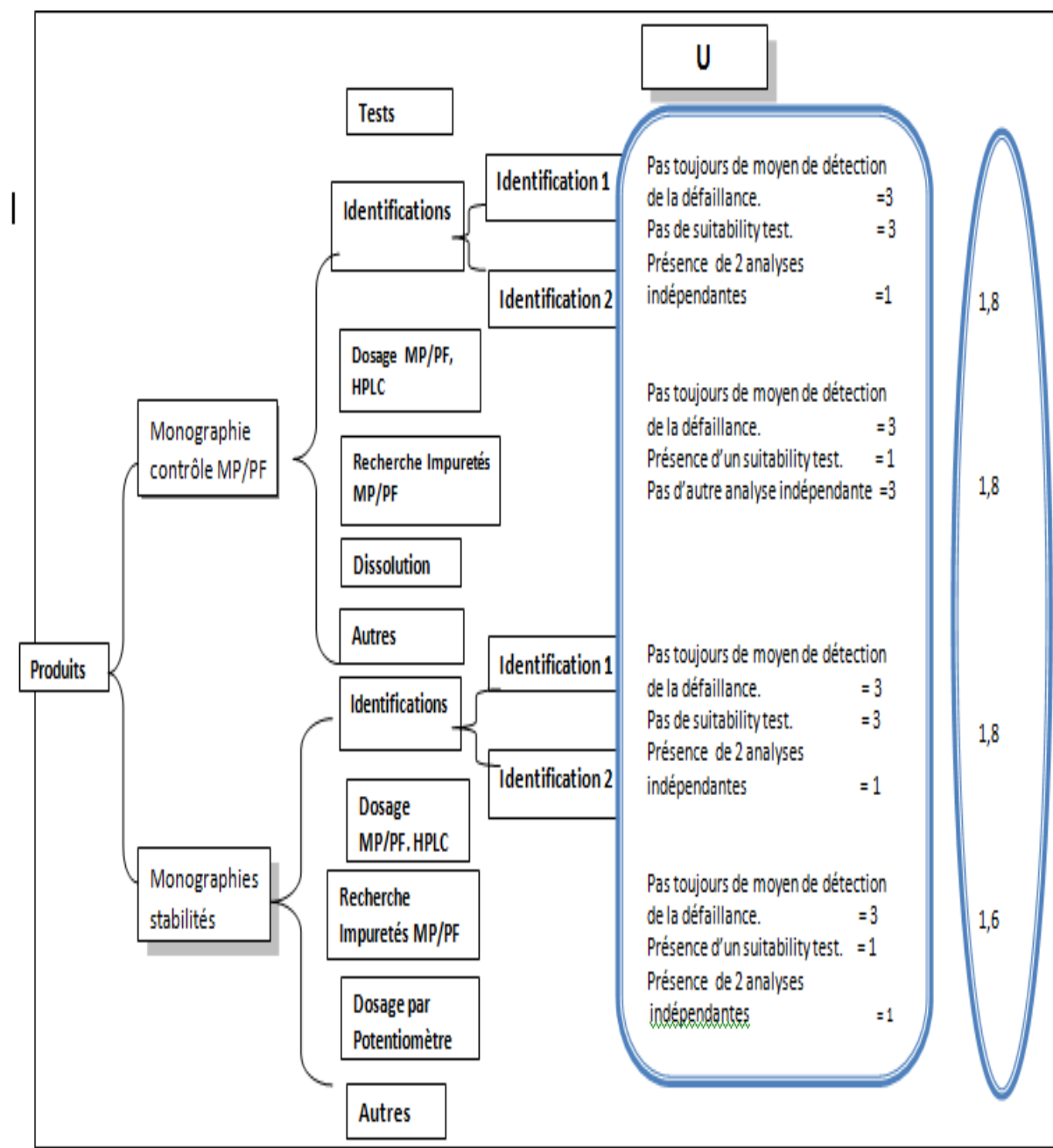


Figure6: Logigramme de décision du risque utilisation U

Ce risque U doit être compris $1,3 \leq U \leq 2$. Il est de 1,8 pour un laboratoire de contrôle qualité et de 2 pour le laboratoire d'un centre de développement.

II.4.1. Facteur de pondération v :

Il est lié au risque d'utilisation du réactif dans une méthode. Il s'agit d'un facteur d'expérience représenté par le niveau de connaissance de la méthode analytique. Il est établi selon une échelle 1.8 à 2.5 :

- 1,8: méthode analytique validée
- 2 : méthode analytique en cours de validation.
- 2,5: méthode analytique non validée.

Le tableau ci-après montre le risque U et sa pondération pour un laboratoire de contrôle et de développement : Cotation de risque utilisation.

Tableau 5: Exemple de risque U pondère

| Utilisation | $1,3 \leq U \leq 2$ | $1,8 \leq v \leq 2,5$ |
|--|---------------------|-----------------------|
| Laboratoire d'un centre de développement. | 2 | 2,5 |
| Laboratoire contrôle qualité. | 1,8 | 1,8 |
| Facteur obtenu pour un laboratoire d'un centre de développement* | 5 | |
| Facteur obtenu pour un laboratoire de contrôle de qualité* | 3,2 | |

*facteur de pondération

II.4.2. Indice de pondération w

Le risque utilisation se complète par l'attribution de l'indice « w » qui insiste sur le caractère d'altérabilité liée du réactif par la connaissance avérée de l'influence de l'altérabilité sur la méthode. Il joue individuellement sur le critère d'altérabilité du réactif et peut permettre de pondérer un des critères de dégradation du réactif lors de son utilisation.

L'indice w est estimé selon les données montrées dans le tableau ci-après :

Tableau6: indice w pour la pondération de risque U

| Indice w | |
|------------|---|
| W=0 | si la caractéristique d'altérabilité n'intervient pas dans le cadre de l'utilisation qui en est faite |
| W=1 | si la caractéristique d'altérabilité intervient dans le cadre de l'utilisation qui en est faite ou en cas d'absence de connaissance de cette caractéristique il est par défaut fixé à 1 car un même réactif peuvent être utilisés dans plusieurs techniques, il est difficile de justifier exhaustivement son non-impact. |

Remarque : dans le cas d'utilisation d'un réactif anhydre, le w de tous les critères d'altérabilité peut être considéré à 0, sauf l'hygroscopicité et la teneur en eau dont le w peut être fixé à 1 (ces deux critères étant impactés directement par la caractéristique « anhydre »).

II.5. Risque global et facteur de réduction

II.5.1. Risque global [11]

Correspond à la multiplication du risque systémique L, du risque intrinsèque R pondéré, du risque utilisation U pondéré.

Il se résume aux actions représentées dans la figure 7 :

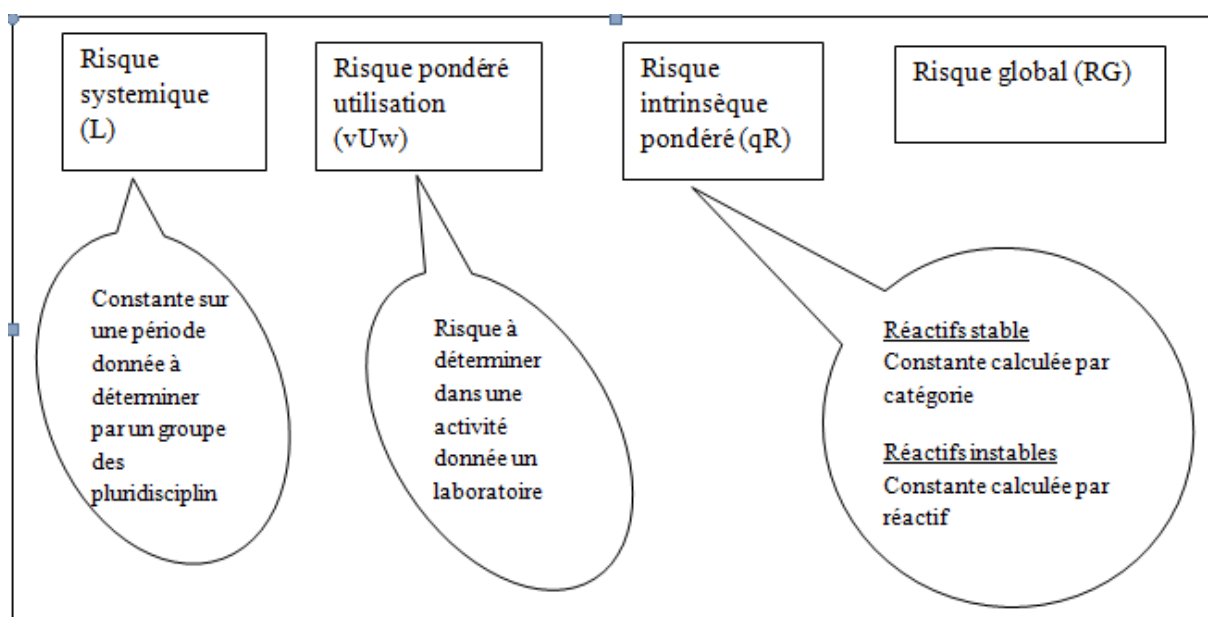


Figure 7: Plan d'action pour le laboratoire

II.5.2. Risque global réduit

Pour un risque systémique évalué à 2.75, le risque global s'étend sur une échelle de **19** à **134**

Le risque global réduit **RGr** est la valeur qui rend ce risque acceptable.

Dans notre cas lorsque **RGr** < 64 alors le risque global réduit est acceptable.

II.5.3. Facteur de réduction D.

Pour rendre le risque global acceptable, il faut introduire un facteur de réduction D :

$$D = [RGr / RG].$$

D exprimé comme étant un facteur de réduction de la durée de conservation du réactif selon les instructions du fournisseur et/ou les procédures internes.

Si $D \geq 1$, la péremption après ouverture sera équivalente à la date de péremption avant ouverture.

Si $D < 1$, la péremption après ouverture sera réduite d'un facteur correspond à $1/D$.

II.5.4. Calcul de la date de péremption après ouverture

Le calcul de la date de péremption après ouverture peut être obtenu comme le montre la figure 8.

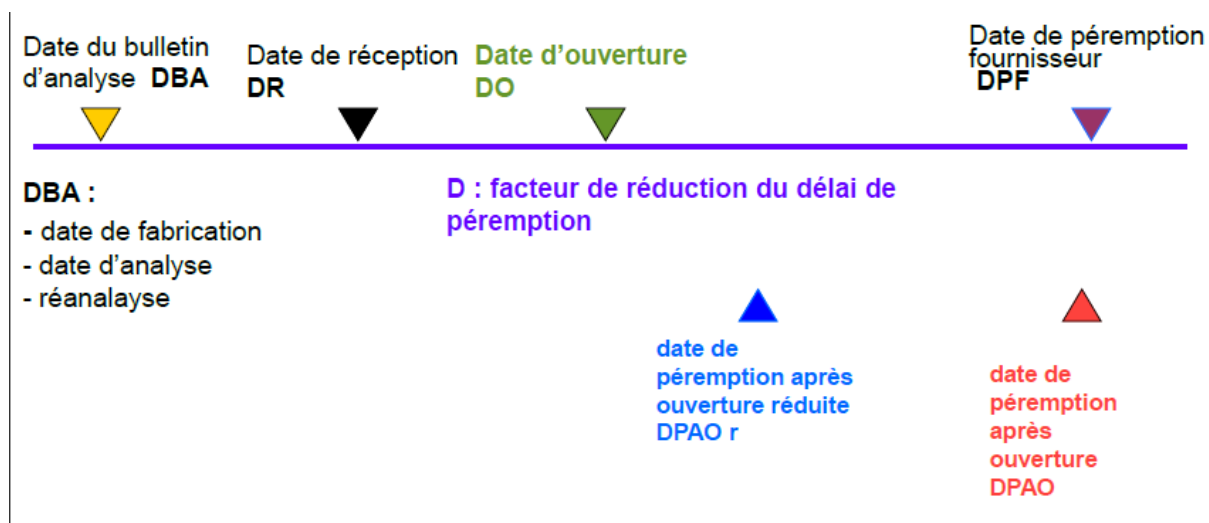


Figure 8: mode de calcul de la date de péremption après ouverture

Pour calculer la date de péremption après ouverture, différentes stratégies peuvent être utilisées :

- ✚ Calcul à partir de la date de réception au laboratoire.
- ✚ Calcul à partir de la date de bulletin d'analyse.
- ✚ Calcul à partir de la date d'ouverture du réactif.

Le calcul à partir de la date d'ouverture a été privilégié car cette méthodologie permet une gestion fine des réactifs par contenant ; cette gestion est particulièrement mieux adaptée aux réactifs instables.

Présentation de la problématique

Avant d'entamer le projet, une identification concrète du problème et de ses enjeux s'avère une étape essentielle. La fiabilité des résultats d'analyse nécessite une bonne maîtrise de la qualité, des réactifs, utilisée au laboratoire d'analyse. De plus pour un réactif donnée avant sa réception par le laboratoire d'analyse, deux étapes importants dans son cycle de vie peuvent affectés leur intégrité (la production du réactif et le transport), quand le réactif est reçu par le laboratoire de contrôle qualité, il se stocke dans un endroit recommandé (respecte des conditions de stockage).

La mise en œuvre de réactif au laboratoire est l'étape la plus concernée pour la validation de la validité des réactifs après ouverture. Au cours du temps, des réactifs sont soumis à des phénomènes d'hydrolyse, de peroxydation, d'évaporation, d'oxydation ou de décomposition sous l'influence des propriétés intrinsèque des réactifs, outre les facteurs extérieurs tels que la température, la lumière, l'humidité, les contaminations et le contact répété avec l'air. La lumière apparaît comme un facteur primordial il agit aussi comme catalyseur. L'élévation de température ne fait quant à elle, qu'accélérer le phénomène déjà induit, l'air par la présence d'oxygène provoque des oxydations.

Sachant qu'à ce jour aucun guide officiel n'apporte de solution pratique pour la détermination de péremption des réactifs après ouverture. L'utilisateur n'a pas d'autres élément que sa propre expérience pour validé l'intégrité des réactifs après ouverture qui sont à la disposition dans le laboratoire d'analyse. Outre, l'étude de stabilité de chaque réactif est trop coûteuse.

Chapitre 3 : Modèle de protocole de validation de la conformité des réactifs après ouverture

Voici un modèle de protocole de validation de la conformité des réactifs après ouverture, ce protocole comporte les éléments ci-après :

1. DOCUMENTS DE REFERENCE

BPF en vigueur ;

Pharmacopée européenne en vigueur ;

STP PHARMA PRATIQUES – volumes 23 – N° 6 novembre-décembre 2013.

International conférence on harmonisation : Q9

Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme : PS/INF 1/2010

2. ABREVIATION

MP: Matières premières

PF : Produit fini

3. OBJECTIF ET DOMAINE D'APPLICATION

L'objectif de ce protocole est de valider la durée de validité des réactifs utilisés au LCQ MC Pharma, sachant que tous les réactifs utilisés pour les essais et dosages doivent être de la qualité appropriée à l'emploi au laboratoire, et que cette qualité peut néanmoins impacter significativement la fiabilité des résultats.

Ce protocole s'applique aux réactifs ci-après :

Réactif de base, Solution titrée, Indicateur coloré et Solvants.

4. RESPONSABILITE

Le laboratoire de contrôle qualité présente plusieurs responsabilité :

La planification, la coordination et le suivi de la réalisation des tests et la rédaction de la documentation.

L'acceptation et l'approbation est sous la responsabilité du responsable CQ et AQ.

5. DEFINITION

Réactif (Cf. Partie I : Généralité)

Date de péremption (Cf. Partie I : Généralité)

Dégradation (Cf. Partie I : Généralité)

Pire CAS (Cf. Partie I : Analyse de risque)

Risque qualité (Cf. Partie I : Analyse de risque)

6. DESCRIPTION DETAILLEE DU DOCUMENT

6.1. Les différents risques sur la qualité des réactifs :

- Défaillance de la fabrication du réactif
- Défaillance en cas du transport du réactif
- Stockage au laboratoire (non respect des conditions du fournisseur, T °C, lumière, ventilation).
- Mise en œuvre au laboratoire (effet de l'environnement sur un réactif ouvert).

6.2. Stratégie de validation de la validité des réactifs après ouverture.

La stratégie de la validation de la validité des réactifs après ouverture s'appuie sur les règles suivantes :

- Calcul du risque systémique (fabrication du réactif, transport, stockage et mise en œuvre) (l'audit de fournisseur et laboratoire d'analyse);
- Listing et classification des réactifs par catégorie et/ou famille (solide/liquide, organique/inorganique) ;
- Calcul du risque intrinsèque tenir compte les critères d'altérabilité et de stabilité de la molécule envisagée : à déterminer partir de la FDS, et/ou fiche technique de réactif ;
- Détermination du risque d'utilisation : celui-ci est calculé méthode par méthode monographie contrôle MP/PF, monographie stabilité MP/PF ;
- Calcul des facteurs de pondération v et w ;
- Calcul du risque global et de facteur de réduction.

N.B : l'analyse du risque intrinsèque pondéré par le facteur de stabilité nous amène à sélectionner les pires des cas par catégorie/famille.

6.3. Identification de pire des cas (annexe 1)

L'intérêt de définir le « pire des cas » est de réduire le nombre d'essais à mettre en œuvre lors de la validation de la validité des réactifs, un pire des cas est un élément représentatif pour chaque catégorie et/ou famille chimique.

Les pires des cas sont évalués selon le niveau du risque global(ou le risque intrinsèque pondéré), les réactifs ayant un risque global supérieur à 64 sont considérés comme pires des cas et font l'objet d'une étude de stabilité.

Les pires des cas sélectionnés par catégorie/famille sont :

Tableau 7: pire des cas sélectionnée

| Catégorie/famille | Pire cas |
|---------------------|--|
| Solide inorganique | Sodium Sulfure, Calcium Sulfate dihydrate (réalisé) |
| Liquide inorganique | Hypochlorite de sodium (réalisé) |
| Acide carboxylique | Acide Salicylique (réalisé) |
| Solvants | Tétrahydrofurane (manque de réactif) |
| Fonction amine | Triéthanolamine (réalisé) 4-Aminophénol (méthode d'analyse) |

| | |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| Indicateur coloré | Dithizone (manque de réactif) |
| Autres composés organique | Acétate de vinyle (manque de réactif) |

6.4. Critères d'acceptation CA

Ce critère est défini par la pharmacopée éventuellement (essai de sensibilité, dosage), sinon définir le CA à partir du Co. A du fournisseur

6.5. Contrôle des réactifs « pires des cas »

Pour contrôler un réactif il faut :

- Identifier les analyses à réaliser
- Etudier la faisabilité de ces analyses
- Rédiger une fiche spécifique pour chaque pire des cas
- Contrôler les réactifs en question selon un planning validé par le responsable CQ.

6.6. Enregistrement des résultats

Les résultats sont portés sur le protocole du rapport spécifique pour chaque réactif pire des cas.

6.7. Ecart des tests

Chaque écart relève fait l'objet d'un « constat de déviation : FRQ-016 » qui sera traité selon la procédure de « gestion des déviations : PRQ-011 » en vigueur.

7. DOCUMENTS ASSOCIES

STP PHARMA PRATIQUES – volumes 23 – N° 6 novembre-décembre 2013.

8. DOCUMENTS ANNEXE

Annexe 1

Chapitre 4 : Contrôle des pires des cas suit à la donnée de la pharmacopée.

L'Analyse de risque lié à la qualité nous amène à définir les réactifs pires des cas par catégorie/famille, de cet analyse nous avons sélectionné les réactifs (Hypochlorite de sodium, l'acide salicylique, le triéthanolamine et sulfate de calcium dihydrate) comme pire des cas qui sont contrôlé suit aux essais décrit à la pharmacopée et/ou Co A du fournisseur. la première étude consacre pour l'hypochlorite de sodium la deuxième pour l'acide salicylique, la troisième pour le triéthanolamine la dernier est pour le sulfate de calcium dihydrate.

I. Contrôle d'hypochlorite de sodium

Lot : L151601501

Date de réception : 23/10/2015

Date d'ouverture : 23/10/2015

Date retest/péremption : 31/12/2017

I.1. faisabilité analytique

Le tableau ci-après illustre les tests à effectuer pour la validation de la conformité d'hypochlorite de sodium :

Tableau 8: faisabilité analytique hypochlorite de sodium

| Solution d'hypochlorite de sodium concentré | | | |
|---|---|-------------|-----------------------------|
| Tests | Besoin article pour analyse | Commentaire | DLV |
| Dosage | -Iodure de potassium : 1g | Disponible | 22/05/2016 RB |
| | -Acide acétique dilué R : 12,5ml | Disponible | 26/05/2016 RP |
| | -Solution d'amidon : 1ml | Disponible | 09/09/2016 RP |
| | -Thiosulfate de sodium 0,1M : 12 à 13ml | Disponible | 15/09/2016 ST |
| | - Eau R : 50ml | Disponible | 24 heures, $p \leq 5 \mu S$ |
| Sensibilité de solution d'amidon | -solution d'amidon : 1 ml | Disponible | 09/09/2016 RP |
| | -iodure de potassium R: 50 mg | Disponible | 22/05/2016 RB |
| | -iode 0.05M :10ml | Disponible | |
| | -iodure de potassium R : 0.6g | Disponible | 22/05/2016 RB |
| | -eau R : 90ml | Disponible | 24 heures, $p \leq 5 \mu S$ |

✚ **Spécification du fournisseur** : teneur en chlore actif

I.2. Dosage de chlorure actif :

✚ Essai de sensibilité de la solution d'amidon.

À, un mélange de 1 ml de solution d'amidon et 20 ml d'eau purifiée, on ajoute environ 50 mg d'iodure de potassium et 0.05 ml de [solution d'iode](#).

-Solution d'iode : à 10 ml d'iode 0.05M on ajoute 0.6 g d'iodure de potassium et on complète à 100 ml avec l'eau purifié.

La solution présente une coloration bleue conforme à la donnée de la pharmacopée.

I.2.1. Préparation des solutions et résultats :

On prélève 10,0 ml de solution concentrée d'hypochlorite de sodium et on complète à 100,0 ml avec de l'eau purifié.

Dans une fiole conique, on introduit successivement 50 ml d'eau purifier, 1 g d'iodure de potassium et 12,5 ml d'acide acétique dilué.

On introduit dans la fiole conique 10,0 ml de la dilution et on titre l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1 M en présence de 1 ml de solution d'amidon.

N.B : 1ml de thiosulfate de sodium 0,1 M correspond à 3,546 mg de **chlore actif**.

✚ Formule(s) de calcul et résultats :

$T_{Cl\%}$: teneur en chlore actif (%)

$$T_{Cl} = \frac{V \times M \times f}{Pe \times 1000} \times 100 = \frac{V \times 3,546}{Pe} \%$$

Avec :

V : volume en ml de la solution thiosulfate de sodium 0,1M.

F : facteur de dilution =====> F=10

Pe : Prise d'essai

M : masse de chlore actif => M= 3,546 mg.

$$T_{Cl}(\text{essai1}) = \frac{V \times M \times f}{Pe \times 1000} \times 100 = \frac{12,6 \times 3,546}{10} = 4,47\%$$

$$T_{Cl}(\text{essai2}) = \frac{V \times M \times f}{Pe \times 1000} \times 100 = \frac{12,7 \times 3,546}{10} = 4,57\%$$

$$T_{Cl}(\text{essai3}) = \frac{V \times M \times f}{Pe \times 1000} \times 100 = \frac{12,6 \times 3,546}{10} = 4,47\%$$

$$T_{Cl \text{ Moyenne}} = 4,50 \%$$

Ecart-type=0.057 ;

RSD= 1.284

Norme (fournisseur) 4 à 6 % de chlore actif

Résultat 4,50 % conforme à la spécification du fournisseur.

I.3. Interprétation et échéances

✚ Interprétation

Après avoir défini le réactif l'hypochlorite de sodium comme pire des cas dans la famille des liquide inorganique par l'approche d'analyse de risque lié à la qualité et par le calcul de risque globale de ce réactif on a pu détermine le facteur de réduction de la péremption de **0.7** avec le

risque d'utilisation contribue par la valeur maximal $vUw = 2 * 2.5 * 1 = 5$. et de le calcul de la date limite de conformité :

$$DLV = [DLU-DR] * D + DO = 26 \text{ mois} \times 0.7 + 23/10/2015 = 29/04/2017.$$

Nous avons suggéré de faire deux autres essais pour suivre notre hypothèse, comme indique le tableau suivant :

Tableau 10: Echéances d'analyse d'hypochlorite de sodium

| | | T₀(date d'ouverture) | T 1 ^{ère} analyse | T2 ^{ème} analyse | T 3 ^{ème} analyse |
|---------------|---------|--|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | Norme | 23/10/2015 | 04/2016 | 04/2017 | |
| Dosage | 4 à 6 % | Non réalisé | 4.49% | | |
| C/NC | | | Conforme | | |

Le premier analyse montre que le réactif est conforme à la spécification du fournisseur le deuxième analyse est prévu après un an et le dernier analyse ne sera effectuer qu'après avoir eu le résultat du deuxième.

N.B Cette hypothèse est valable pour que la date limite de conformité théorique soit inférieure à la date limite d'utilisation avant ouverture.

La même étude est portée sur l'acide salicylique, le triéthanolamine et le sulfate de calcium dihydrate.

II. Contrôle d'acide salicylique

Lot : SZBE1050V

Date de réception : 07/05/2015

Date d'ouverture : 24/12/2015

Date retest/péremption : 20/03/2019

II.1. Faisabilité analytique

Le tableau ci-après montre les tests nécessaires à effectuer pour la conformité de l'acide salicylique:

Tableau 11: faisabilité analytique d'acide salicylique

| Acide salicylique | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------|
| Tests | Besoin article pour analyse | Commentaire | DLV |
| Point fusion | -Acide salicylique : qlq mg -tube | Disponible Disponible | 20/03/2019 RB |
| Identification des salicylates | -acide salicylique : 30mg | Disponible | 20/03/2019 RB |
| | -hydroxyde sodium 0.05M :5ml | Disponible | 08/07/2016 RP |
| | -chlorure ferrique R1 : 0.5ml | Disponible | |
| | -acide acétique R : 0.1ml | Disponible | 17/08/2016 RP |

✚ Spécifications du fournisseur et la pharmacopée européenne:

II.2. Point de fusion

Dans un tube à essai on introduit la poudre d'acide salicylique dans la quantité ne dépasse pas 0.5 cm à la hauteur de ce tube. Ce tube est introduit dans l'appareil :

Résultat trouvé est $F = 159.8^{\circ}\text{C}$ conforme à la spécification de la pharmacopée européenne et du fournisseur.

La norme est de 158 à 161°C

II.3. Identification des ions salicylates

Dans un bécher on dissout environ 30 mg d'acide salicylique dans 5 ml d'hydroxyde de sodium 0,05 M. et on complète à 20 ml avec de l'eau purifié.

A 1 ml de la solution prescrite, on ajoute 0,5 ml de solution de chlorure ferrique Il apparait une coloration violette qui persiste après addition de 0,1 ml d'acide acétique.

Résultat est conforme à la spécification donnée de la pharmacopée.

Norme : Coloration violette persiste.

II.4. Interprétation et échéances

✚ Interprétation

Après avoir défini le réactif l'acide salicylique comme pire des cas dans la famille des acide carboxylique par l'approche d'analyse de risque lié à la qualité et par le calcul de risque globale de ce réactif on a pu déterminer le facteur de réduction de la péremption, on trouve ce dernier $D \geq 1$ avec le risque d'utilisation contribue par la valeur maximal $vUw = 2 * 2.5 * 1 = 5$. Et delà le calcul de la date de conformité après ouverture $DLV = [DLU - DR] * D + DO$, lorsqu'on trouve $D \geq 1$, la date limite de conformité est celle de avant ouverture.

Dans ce cas la date limite de conformité après ouverture sera égale à la date limite d'utilisation avant ouverture.

Nous avons suggéré de faire deux autres essais pour suivre notre hypothèse, comme indique le tableau suivant :

Tableau 13: Echéances d'analyse d'Acide salicylique

| | | T ₀ (date d'ouverture) | T 1 ^{eres} analyse | T 2 ^{ème} analyse | T 3 ^{ème} analyse |
|-----------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Norme | 24/12/2015 | 04/2016 | 20/10/2017 | |
| Point fusion | 158 –161°C | Non réalisé | 158.9°C | | |
| C/NC | | | Conforme | | |
| Identification | Précipité blanc | | Précipité blanc | | |
| C/NC | | | Conforme | | |
| Dosage | 99.0-100.5 | | Non réalisé | | |

Le premier analyse montre que le réactif est conforme à la spécification du fournisseur le deuxième analyse est prévu après une année et demi et le dernier analyse ne sera effectuer qu'après avoir eu le résultat du deuxième.

III. Contrôle de triéthanolamine

Lot : 12H090500

Date de réception : 03 /01 /2014

Date d'ouverture : 21/10/2014

Date retest/péremption : 30/09/2016

III.1. Faisabilité analytique

Le tableau ci-après montre les tests nécessaires à effectuer pour la conformité de triéthanolamine :

Tableau14: identification des tests à effectuer & faisabilité

| Triéthanolamine | | | |
|---------------------------------|---|-------------|-------------------------------------|
| Tests | Besoin article pour analyse | Commentaire | DLV |
| Densité | -Triéthanolamine : ~ 52 ml | Disponible | 09/2016 RB |
| Sensibilité | -Triéthanolamine : 1ml | Disponible | 09/2016 RB |
| | -solution sulfate de cuivre R : 0.3ml | Disponible | 23/02/2017 RB |
| | -hydroxyde de sodium dilué R : 2.5ml | Disponible | 16/08/2016 RP |
| | -eau R | Disponible | 24 heures, $\rho \leq 5\mu\text{S}$ |
| Dosage | -triéthanolamine : 1.2g | Disponible | 09/2016 RB |
| | -acide chlorhydrique 1M : 8 à 9ml | Disponible | 05/07/2016 ST |
| | -solution de rouge de méthyle R : 0.3ml | Disponible | 08/07/2016 RP |
| Sensibilité d'indicateur coloré | -rouge de méthyle R : 0.1ml | Disponible | 03/2019 RB |
| | -eau exempt de dioxyde de carbone : 100ml | Disponible | 24 heures |
| | -acide chlorhydrique 0.02M : 0.05ml | Disponible | 11/08/2016 DRP |
| | -hydroxyde de sodium 0.02M : 0.1ml | Disponible | 02/06/2016 RP |

III.2. Densité

La densité de triéthanolamine est calculée à une température de 20°C par la formule suivante
 $d^{20} = \beta^{20} \times 1.00180$

Avec :

β^{20} : la masse volumique de triéthanolamine,

Tv : tare vide ; Tr : tare remplié ; V volume de pycnomètre

$$d = 1.00180 \times \beta^{20} = \frac{Tr - Tv}{V} = \frac{90,3015 - 32,6333}{51,907} = 1,113 \mp 0.001$$

Normes : 1.120 à 1.130

Résultat non conforme à la donnée de pharmacopée, cette out of spécification du à forte hygroscopicité du réactif

III.3. Essai de sensibilité :

A 1 ml de triéthanolamine, on ajoute 0.3 ml de solution de sulfate de cuivre, il se développe une coloration bleue, on ajoute après 2.5 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium et on chauffe à ébullition.

Norme : la solution présente une coloration bleue persistante.

Résultat conforme à la spécification de la pharmacopée.

III.4. Dosage de triéthanolamine :

On dissout 1,200 g de triéthanolamine dans 75 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R, on titre par l'acide chlorhydrique 1 M en présence de 0,3 ml de solution de rouge de méthyle.

1 ml d'acide chlorhydrique 1 M correspond à **0,149 g de C₆H₁₅NO₃**.

Formule(s) de calcul et résultats :

T : teneur en triéthanolamine

$$T = \frac{m \times V}{Pe} \times 100$$

Avec :

V : volume en ml d'acide chlorhydrique, 1M.

Pe prise d'essai de triéthanolamine,

m : masse en (g) de triéthanolamine

$$T(\text{essai1}) = \frac{m \times V}{Pe} \times 100 = \frac{0,149 \times 8,1}{1,2} \times 100 = 100,57 \%$$

$$T(\text{essai2}) = \frac{m \times V}{Pe} \times 100 = \frac{0,149 \times 8,1}{1,2} \times 100 = 100,57 \%$$

$$T(\text{essai3}) = \frac{m \times V}{Pe} \times 100 = \frac{0,149 \times 8,05}{1,2} \times 100 = 99,95 \%$$

$$T(\text{moyenne}) = 100,36 \%$$

Ecart-type = 0.358 RSD = 0.357

Norme de :

Ph Eur : 99,0 à 103,0 %

Fournisseur : Min 95%.

Résultat est conforme à la donnée de la pharmacopée européenne

III.5. Interprétation et échéances

✚ Interprétation

Après avoir défini le réactif le triéthanolamine comme pire des cas dans la famille des composés contenant la fonction amine par l'approche d'analyse de risque liée à la qualité et par le calcul de risque globale de ce réactif on a pu déterminer le facteur de réduction de la péremption de **0.44** avec le risque d'utilisation contribué par la valeur maximale $vUw = 2 \times 2.5 \times 1 = 5$. Et de là le calcul de la date de conformité $DLV = [DLU - DR] \times D + DO$

$$DLV = 34 \text{ mois} \times 0.44 + 23/10/2014 = 21/01/2016.$$

Nous avons suggéré de faire deux autres analyses pour suivre notre hypothèse, comme indique le tableau ci-après.

Tableau 17: Echéances d'analyse de triéthanolamine

| | | T ₀ (date d'ouverture) | T 1 ^{ère} analyse | T2 ^{ème} analyse | T 3 ^{ème} analyse |
|-------------------------|---------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | Norme | 21/10/2014 | 04/2016 | 09/2016 | |
| Densité | 1.12 - 1.13 | | 1,113±0.001 | | |
| C/NC | | Non réalisé | Conforme | | |
| Test sensibilité | Blue persiste | | Blue persiste | | |
| C/NC | | | Conforme | | |
| Dosage | 99.0 – 103.0 | | 100.36 | | |
| C/NC | | | Conforme | | |

Le première analyse montre que le réactif est conforme à la spécification du fournisseur sauf l'essai de la densité le deuxième analyse est prévu après 8 mois et le dernier analyse ne sera effectuer qu'après avoir eu le résultat du deuxième.

N.B Cette hypothèse valable pour que la date limitée de validité théorique soit inférieur à la date limitée d'utilisation de fournisseur.

IV. Contrôle de sulfate de calcium dihydrate

Lot : SG40711404

Date de réception : 16/10/2014

Date d'ouverture : 26/10/2014

Date retest/péremption : 30/03/2019

Date de production : 30/03/2014

IV.1. Faisabilité analytique

Tableau 18: faisabilité des tests à effectuer (sulfate de calcium dihydrate)

| | Sulfate de calcium dihydrate | | |
|---|--|-------------|-------------------------------------|
| Tests | Besoin article pour analyse | Commentaire | DLV |
| Perte à la calcination | -sulfate de calcium dihydrate : 1g | Disponible | 30/03/2019 RB |
| Identification des ions sulfates | -sulfate de calcium dihydrate : 1g | Disponible | 30/03/2019 RB |
| | -Solution d'acide chlorhydrique à 10% V/V : 50ml | Disponible | 11 /06/2018 RP |
| | -acide chlorhydrique dilué R : 1ml | Disponible | 02 /08 /2016 RP |
| | -solution de chlorure de baryum R1 :1ml | Disponible | 16 /08 /2016 RP |
| | -eau R | Disponible | 24 heures, $\rho \leq 5\mu\text{S}$ |
| Dosage | -sulfate de calcium dihydrate : 0.150g | Disponible | 30/03/2019 RB |
| | -solution concentrée d'hydroxyde de sodium R : 6ml | Disponible | 13/10/2016 RP |
| | -calcone-acide carboxylique R : 1mg | Disponible | 15/01/2017 RB |
| | -chlorure de sodium R : 99mg | Disponible | 20/02/2017 RB |
| | -édétate de sodium 0,1 M : 7à 9ml | Disponible | 01/09/2016 ST |
| | -eau R | Disponible | 24 heures, $\rho \leq 5\mu\text{S}$ |

IV.2. Identification des ions sulfates :

Solution(S) : Dissolve en chauffant à 50 °C pendant 5 min, 1,0 g de sulfate de calcium dihydrate dans 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 % V/V. laissez refroidir. 5 ml de la solution prescrite est prélevée on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique dilué et 1 ml de solution de chlorure de baryum.

Résultat : la solution présente un précipité blanc résultat conforme à la donnée de la pharmacopée.

IV.3. Perte à la calcination :

On introduit dans un four à moufle 1 g de sulfate de calcium dihydrate afin de mesurer la perte à la calcination sur dans les conditions suivantes :

Température : 800 ±50 °C

Temps : 3 h jusqu'à masse constante

Echantillon : 1g

Norme : 18,0 à 22,0 % (Ph Eur).

✚ Formule(s) de calcul et résultats

La perte de calcination est calculée selon la formule suivant :

$$P_c = \frac{P_e - (T_f - T_v)}{P_e} * 100$$

Avec

Pe, Tf, Tv sont respectivement la prise d'essai, le tare finale et le tare vide.

→ Après 4 heures, Tf= 29.0935g Pc= 19.17% avec Tv = 28.2852 g et Pe = 1 g.

→ Après un heure, Tf = 29.0933g Pc= 19.19% avec Tv = 28.2852 g et Pe = 1 g.

Jusqu'à une masse constante à norme ≤ 0.5 mg. $T_f - T_f = 0.2$ mg

$$P_c \text{ moyenne} = 19.18\%$$

Résultat conforme aux données de la pharmacopée

IV.4. Dosage :

Dans une fiole conique de 500 ml, on dissout 0,150 g de sulfate de calcium dihydrate dans 120 ml d'eau purifié, on complète à 300 ml avec de l'eau purifié. On Ajoute 6,0 ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium puis 15 mg de mélange composé au calcone-acide carboxylique. On Titre par l'édétate de sodium 0,1 M jusqu'à virage du violet au bleu franc.

[Mélangez 1 partie de calcone-acide carboxylique et 99 parties de chlorure de sodium]

1 ml d'édétate de sodium 0,1 M correspond à 17,22 mg de $\text{CaSO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$.

✚ Formule(s) de calcul et résultats

| |
|--|
| $T = \frac{V \times M}{P_e} \times 100$ |
| T : teneur en ($\text{CaSO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$) |
| Avec : |
| V : volume en ml l'édétate de sodium 0,1 M. |
| Pe : prise d'essai en (mg) de sulfate de calcium dihydrate. |
| M : masse en (mg) de ($\text{CaSO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$) correspond à 1 ml d'édétate de sodium 0,1 M. |
| M= 17,22 mg. |
| Pour Pe (essai1)= 150.11 mg et $V_1= 8.6$ ml > T (Essai 1) = 98.65 % |
| Pour Pe (essai2)= 150.02 mg et $V_2= 8.6$ ml > T (Essai 2) = 98.71 % |
| Pour Pe (essai3)= 150.06 mg et $V_3= 8.7$ ml > T (Essai 3) = 99.83 % |
| Tmoyenne = 99.06 % ; |
| Ecart-type= 0.66 RSD=0.67 |
| Norme de: |
| Ph Eur : 98,0 à 102,0 % (substance desséchée) |
| Fournisseur : Min 99% |

Résultat conforme aux spécifications de la pharmacopée et du fournisseur.

II.5. Interprétation et échéances

Interprétation

Après avoir défini le réactif sulfate de calcium dihydrate comme pire des cas dans la famille des solide inorganique par l'approche d'analyse de risque lié à la qualité et par le calcul de risque globale de ce réactif on a pu détermine le facteur de réduction de la péremption, on trouve ce dernier supérieur à 1et delà le calcul de la date de conformité

$DLV = [DLU - DR] \times D + DO$ lorsqu'on trouve $D \geq 1$, la date de conformité sera égale a celle de avant ouverture

Nous avons suggéré de faire deux autres analyses pour suivre notre hypothèse, comme indique le tableau ci-après :

Tableau19: Echéances d'analyse de sulfate calcium dihydrate

| | Fréquence | T ₀ (date d'ouverture) | T 1 ^{ère} analyse | T2 ^{ème} analyse | T 3 ^{ème} analyse |
|-------------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | Norme | 26/10/2014 | 04/2016 | 10/2017 | |
| Perte à la calcination | 18.0 – 22.0% | Non réalisé | 19.18% | | |
| C/NC | | | Conforme | | |
| Identification | Précipité blanc | | Précipité blanc | | |
| C/NC | | | Conforme | | |
| Dosage | 98.0 - 102.0% | | 99.06% | | |
| C/NC | | | Conforme | | |

Le premier analyse montre que le réactif est conforme aux spécifications de fournisseur le deuxième analyse est prévu après une année et demi le dernier analyse ne sera effectuer qu'après avoir eu le resulta du deuxième.

Annexe 1 : Résultats et interprétations

L'intérêt de définir le « pire des cas » est de réduire le nombre d'essais à mettre en œuvre lors de la validation de la validité des réactifs, un pire des cas est un élément représentatif pour chaque catégorie et/ou famille chimique.

✚ Classification des réactifs, stabilité [12], [13], [14], [2], [3], [4], [5].

Tableau 20: Classification des réactifs: solide inorganique et calcul du risque global

| Catégorie | Désignation | L | Hg | Ox | Ph | Th | Q | R | U | v | w | RG | D |
|--------------------|-------------------------------------|------|----|----|----|----|---|---|---|-----|---|----|------|
| Solide inorganique | chlorure de Manganèse | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Phosphate di sodique anhydre | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Nitrate de sodium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Perchlorate de Sodium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Iodure de potassium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Carbonate de calcium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Thiosulfate de sodium penta hydrate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Permanganate de potassium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Sulfate de sodium anhydre | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Carbonate de calcium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Nitrate de lantane, hexa hydrate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Nitrate de Plomb | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Platinum chlorite | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|------|----|---|---|---|---|-----|---|-----|---|-------|------|
| Carbonate de Sodium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Calcium Sulfate dihydrate | 2,75 | 30 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9,3 | 2 | 2,5 | 1 | 127 | 0,5 |
| Cérium Sulfate tétrahydrate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Chlorhydrate Hydroxylamine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Chlorure de Cobalt | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Cobaltinitrite de Sodium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Bromure de Potassium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Chlorure de Potassium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Potassium Dichromate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Nitrate de Potassium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Chlorure de Sodium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Sulfate de Sodium | 2,75 | 30 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9,3 | 2 | 2,5 | 1 | 127,5 | 0,50 |
| Sulfate de potassium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Ammoniaque 50% | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Acétate d'ammonium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| sulfate d'mmonium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Thiocyanate d'mmonium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Molybdate d'mmonium tetrahydrate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Ammonium cérium nitrate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Ammoniaque <25% | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|-----|---|----|------|
| | Ammonium fer III sulfate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Chlorure d'ammonium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Hydroxyde de sodium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Hydroxyde de potassium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Hydroxyde de calcium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Chlorure de baryum | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Sulfate de magnésium anhydre | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Chlorure ferrique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Sulfate de cuivre penta hydrate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |

Interprétation :

D'après le calcul du risque systémique et du risque intrinsèque pondère permettez nous ceci de minimiser le nombre des réactifs à 2 réactifs cette gestion sera confirmé et validé par un calcul du risque d'utilisation, afin de sélectionné le pire des cas.

Tableau 1: Classification des réactifs: liquide inorganique et calcul du risque global

| Catégorie | Désignation | L | Hg | Ox | Ph | Th | q | R | U | v | w | RG | D |
|---------------------|------------------------|------|----|----|----|----|---|-----|-----|-----|---|------|------|
| Liquide inorganique | Acide borique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide nitrique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide sulfamide | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Hypochlorite de sodium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 30 | 1 | 9,3 | 1,8 | 1,8 | 1 | 82,8 | 0,77 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|-----|---|----|------|
| | Acide iodhydrique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide Perchlorique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide sulfurique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide Chlorhydrique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide hexachloroplat inique(IV) | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide Phosphorique salts | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |

Interprétation :

D'après le calcul du risque systémique et risque intrinsèque pondère permettez nous ceci de minimiser le nombre des réactifs à un réactif cette gestion sera confirmé et validé par un calcul du risque d'utilisation, le pire cas sélectionné dans ce catégorie fait l'objet d'une étude de stabilité.

Tableau 2: Classification des réactifs: acide carboxylique et calcul du risque global

| Catégorie | Désignation | L | Hg | Ox | Ph | Th | q | R | U | v | w | RG | D |
|--------------------|--------------------------|------|----|----|----|----|---|---|---|-----|---|----|------|
| Acide carboxylique | Phénylalanine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide Salicylique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide 4-aminobenzoïque | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide ascorbique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide acétique glacial | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide calcocarboxylique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide formique | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide oxalique dihydrate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acide citrique, H2O | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |

Interprétation :

D'après le calcul du facteur de réduction pour la famille des acides carboxyliques permettez nous ceci de dire que n'y a pas de pire des cas pour cette famille, tous les réactifs sont équivalents.

Tableau 24: Classification des réactifs: Solvants organique et calcul du risque global

| Catégorie | Désignation | L | Hg | Ox | Ph | Th | q | R | U | v | w | RG | D |
|-----------|-------------------|------|----|----|----|----|---|------|---|-----|---|-----|------|
| Solvants | Acétonitrile | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | THF | 2,75 | 1 | 30 | 30 | 1 | 1 | 16,5 | 2 | 2,5 | 1 | 227 | 0,28 |
| | 1-butanol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Hexane | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Heptane | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Ether de pétrole | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Ethanol Absolu | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | 2-Butanol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Propanol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | n-tétra décane | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Toluène | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Ethyle acétate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Cyclohexane | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acétone | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Chloroforme, HPLC | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | 2-Propanol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Méthanol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Dichloro méthane | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Méthanol HPLC | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | 1,4 dioxane | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Cyclo hexanone | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |

Interprétation :

D'après le calcul du risque systémique et du risque intrinsèque pondère, ceci nous permet de minimiser le nombre des réactifs à un réactif (Tétrahydrofurane) cette gestion sera confirmée et validé par un calcul de risque d'utilisation et des études de stabilité.

Tableau 25: Classification des réactifs: compose organique; fonction amine et calcul du risque global

| Catégorie | Désignation | L | Hg | Ox | Ph | Th | q | R | U | v | w | RG | D |
|----------------|-----------------------------------|------|----|----|----|----|---|------|-----|-----|----|------|------|
| Fonction amine | Triéthylamine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | 2-benzoylpyridine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Triéthanolamine | 2,75 | 30 | 30 | 1 | 1 | 1 | 16,5 | 1,8 | 1,8 | 1 | 147 | 0,44 |
| | Hydroxyde tetrabutylammonium | 2,75 | 1 | 30 | 1 | 1 | 1 | 9,3 | 2 | 2,5 | 1 | 127 | 0,50 |
| | 2-benzoylpyridine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Pyridine | 2,75 | 30 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9,3 | 2 | 2,5 | 1 | 127 | 0,50 |
| | Pyrolidine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Diéthanolamine | 2,75 | 30 | 30 | 1 | 1 | 1 | 16,5 | 2 | 2,5 | 1 | 226 | 0,28 |
| | Diphenylamine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | EDTA | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | 4-Aminophénol | 2,75 | 1 | 30 | 30 | 1 | 1 | 16,5 | 2 | 2,5 | 1 | 226 | 0,28 |
| | 1-Naphtylamine | 2,75 | 1 | 30 | 30 | 1 | 1 | 17 | 2 | 2,5 | 1 | 226 | 0,28 |
| | Phenylhydrazine hydrochloride | 2,75 | 1 | 30 | 30 | 1 | 1 | 16,5 | 2 | 2,5 | 1 | 226 | 0,28 |
| | Diphenylcarbazine réactifs chrome | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Rhodamine B | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 | |

Interprétation :

D'après le calcul du risque systémique et du risque intrinsèque pondère, ceci nous permet de minimiser le nombre des réactifs à 4 réactifs cette gestion sera confirmée et validée par un calcul de risque d'utilisation afin de sélectionner le pire des cas.

Tableau 26: Classification des réactifs: compose organique, indicateur coloré et calcul du risque global.

| Catégorie | Désignation | L | Hg | Ox | Ph | Th | q | R | U | v | w | RG | D |
|-------------------|------------------------------|------|----|----|----|----|---|---|---|-----|---|----|------|
| Indicateur coloré | Dithizone | 2,75 | 5 | 5 | 5 | 5 | 1 | 6 | 2 | 2,5 | 1 | 83 | 0,78 |
| | Amidon Soluble | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Rouge de phénole | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Phénolphtaléine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Blue-noie Eriochrome | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Blue de thymol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Thymolphtaliene | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Orange d' Xylenol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Blue bromothymol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Blue de méthylène trihydrate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | vert de bromocresol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Rouge de chlorophénole | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Rouge de méthyle | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |

Interprétation :

D'après le calcul du risque systémique et du risque intrinsèque pondère permettez nous ceci de minimiser le nombre des réactifs à un réactif cette gestion sera confirmé et validé par un calcul de risque d'utilisation et des études de stabilité.

Tableau 27: Autres compose organique et calcul du risque global

| Catégorie | Désignation | L | Hg | Ox | Ph | Th | q | R | U | v | w | RG | D |
|---------------------------|--------------------------|------|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-------|------|------|
| Autres composés organique | 2,7-dihydroxynaphtaleine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acétique anhydride | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Acétate de vinyle | 2,75 | 1 | 1 | 30 | 1 | 1 | 9,3 | 2 | 2,5 | 1 | 128 | 0,50 |
| | Formamide | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Formaldéhyde | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Naphtol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Ninhydrine | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | 2-nitrobenzylaldehyde | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Glucose anhydre | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Benzoate de sodium | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Sodium décane sulfonate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Sodium hexane sulfonate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Sodium octane sulfonate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Sodium Pentane sulfonate | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | Salicylaldehyde | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| | 4-Nitrophénol | 2,75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2,5 | 1 | 28 | 2,33 |
| Anhydride Phtalique | 2,75 | 30 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9,3 | 2 | 2,5 | 1 | 127,8 | 0,50 | |

Interprétation :

D'après le calcul du risque systémique et du risque intrinsèque pondère, ceci nous permet de minimiser le nombre des réactifs à 2 réactifs cette gestion sera confirmée et validée par un calcul de risque d'utilisation afin de sélectionner le pire des cas parmi les deux réactifs (Acétate de vinyle, Anhydride Phtalique).

CONCLUSION

Actuellement, les laboratoires d'analyse se retrouvent dans une course. Comme vous connaissez, Les réactifs sont reçus par le laboratoire d'analyse pour des utilisations différentes. Ils sont stockés dans des récipients appropriés à leur conservation, jusqu'à une date limite d'utilisation avant ouverture, garantie ou non par le fournisseur. À l'utilisation dans les laboratoires, les récipients sont ouverts plusieurs fois, il convient d'évaluer l'impact sur leur intégrité, leur fiabilité et leur stabilité.

Cependant, une date scientifiquement argumentée par des études de stabilités validées n'a pas encore abordé. Ainsi, la faible part du marché de réactifs pour usage analytique n'a pas incité les fournisseurs à s'accorder sur une définition harmonisée de la date de péremption après ouverture.

Il est difficilement envisageable pour le laboratoire de tester chaque réactif. Des études de stabilité individuelles par réactif seraient trop coûteuses et complexes.

Pour assurer un suivi dans le temps, il est également conseillé de noter la date de réception et de première ouverture sur les flacons. En effet, à chaque ouverture de flacon, le réactif est exposé à différents facteurs extérieurs qui peuvent altérer son intégrité. Il est recommandé d'appliquer la règle du « premier produit réceptionné, premier produit utilisé » et de limiter autant que possible les quantités afin de diminuer les durées de stockage.

C'est dans ce cadre que se suite notre travail, à la société MC PHARMA Cooper Pharmaceuticals Group, où nous avons effectué la validation de la conformité des réactifs après ouverture. Ce travail nous amené tout d'abord à :

- Rédiger le plan directeur et le protocole de la validation de la validité des réactifs après ouverture conformément au guide de rédaction et aux procédures internes de MC PHARMA.
- Rassembler les données afin de faire une étude concernant les approche de validation
- Rédiger la documentation (fiche d'analyse et procédure opératoire standard) et la soumettre au comité de validation pour approbation.

Nous avons défini après les réactifs pires des cas à partir d'une approche en interne rationnel et scientifique conformément au donnée de l'ICHQ9 en se basant sur les éléments de SFSTP puis nous avons contrôlé ces pires des cas suit aux tests décrit par la pharmacopée européenne et/ou les données fournisseur.

Nous avons pu alors valider (confirmé) la formule de calcul de la date de conformité (validité) qui à été élaboré par le laboratoire MC PHARMA. Sans justification scientifique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pharmacopée européenne en vigueur.
- [2] <https://www.sigmaaldrich.com/european-export.html> FSD
- [3] <http://www.lobachemie.com/laboratory-chemicals/coa-product.aspx?other=1> FSD
- [4] <https://us.vwr.com/store/> FSD
- [5] <http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?> Fiche technique réactifs
- [6] OMS, Série de Rapports techniques, N° 902, 2002 Annexe 3 REGLES DE BONNE PRATIQUE APPLICABLES PAR LES LABORATOIRES NATIONAUX DE CONTRÔLE PHARMACEUTIQUE
- [7] http://training.itcilo.it/actrav_cdrom2/fr/osh/ic/alfamain.html
- [8] www.chemsuisse.ch/files/155/FR_Notices_d_information_par.../Notice_C01.pdf
- [9] www.ich.org/products/guidelines.html
- [10] www.picscheme.org/publication.php
- [11] STP PHARMA PRATIQUE-volume 23-N6 novembre-décembre2013
- [12] <https://euw.merch.riotgames.com/fr/> FSD
- [13] <http://www.riedel.com/> FSD
- [14] <http://www.sdfine.com/home.aspx> FSD
- [15] www.picscheme.org
- [16] http://www.apps.who.int/prequal/info_general/documents/.../TRS957_annex1_FRENCH.pdf
- [17] aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/8cacd753-6679-4a0c-be88.../P20113317.pdf
- [18] <http://www.ressuage-magnetoscopie-penetranttesting-magnetic-testing-dpc.info/site/fr/dpc-news/2010/151-dpcnews-028-les-dates-de-peremption-des-produits-ptmt>

[19] <http://www.globe-network.org/modules-elearning/resaolab/assurance-qualite-au-laboratoire-de-biologie/CHAPITRE/chapitre05.swf>

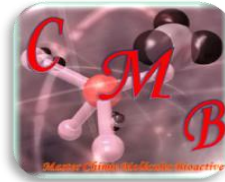
[20] <http://canadiensante.gc.ca/eating-nutrition/healthy-eating-saine-alimentation/safety-salubrite/tips-conseils/label-etiquetage-fra.php>

[21] <http://gpp.oiq.qc.ca/accueil.htm>

[22] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q9-step4etape-fra.php>.



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



Nom : AITSBAA

Prénom: Abdellah

Année Universitaire : 2015/2016

Validation de la conformité des réactifs après ouverture

Résumé

Dans ce travail, nous avons réalisé la validation de la conformité des réactifs utilisés au laboratoire après ouverture par un combinaison de la technique [Pire des cas](#) et une approche par l'[analyse de risque](#) lié à la qualité en interne conformément aux données d'ICHQ9 en se basant sur des données de STPPHARMA édition 2013 afin de prouver cette approche par des tests décrits de la pharmacopée européenne, Ce travail nous amené tout d'abord à :

- Rédiger le plan directeur et le protocole de la validation de la conformité des réactifs après ouverture conformément au guide de rédaction et aux procédures internes de MC PHARMA.
- Rassembler les données afin de faire une étude concernant les approche de validation
- Rédiger la documentation (fiche d'analyse et procédure opératoire standard) et la soumettre au comité de validation pour approbation.

Mots clés: Réactif, Péremption, pire cas, Analyse de risque.