

## Annexe 1

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

### Considérations d'ordre général

#### Glossaire

#### Première partie. Gestion et infrastructure

1. Organisation et gestion
2. Système de gestion de la qualité
3. Contrôle de la documentation
4. Enregistrements
5. Matériel de traitement des données
6. Personnel
7. Locaux
8. Équipements, instruments et autres dispositifs
9. Contrats

#### Deuxième partie. Produits, matériel, instruments et autres dispositifs

10. Réactifs
11. Substances et matériaux de référence
12. Étalonnage, vérification du fonctionnement et qualification du matériel, des instruments et des autres dispositifs
13. Traçabilité

#### Troisième partie. Méthodes de travail

14. Réception des échantillons
15. Fiche d'analyse
16. Validation des méthodes d'analyse
17. Analyse
18. Évaluation des résultats d'analyse
19. Certificat d'analyse
20. Conservation des échantillons

#### Quatrième partie. Sécurité

21. Règles générales

#### Références bibliographiques

#### Appendice

#### Matériel nécessaire à des laboratoires de contrôle de la qualité pharmaceutique de premier niveau et de taille moyenne

## Considérations d'ordre général

Le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques a adopté en 1999 les lignes directrices intitulées *Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires nationaux de contrôle pharmaceutique*, publiées en annexe 3 dans OMS, Série de Rapports techniques, N° 902, 2002. Comme les autres lignes directrices relatives à l'assurance de la qualité dans les laboratoires ont été actualisées et comme des inspections ultérieures portant sur l'application des lignes directrices concernant les règles de bonnes pratiques applicables par les laboratoires nationaux de contrôle pharmaceutique ont révélé que certaines sections devaient être améliorées et clarifiées, il a été jugé nécessaire de préparer une révision du texte.

Le présent texte donne un avis sur le système de gestion de la qualité devant encadrer l'exécution de l'analyse des principes actifs pharmaceutiques (PAP), des excipients et des produits pharmaceutiques pour démontrer l'obtention de résultats fiables.

L'application des recommandations incluses dans ces lignes directrices contribuera à promouvoir l'harmonisation internationale des pratiques des laboratoires et facilitera la coopération entre les établissements, ainsi que la reconnaissance mutuelle des résultats.

Il faut être particulièrement attentif à assurer un fonctionnement correct et efficace du laboratoire. La planification et les budgets futurs devraient garantir la disponibilité des ressources nécessaires, entre autres pour la maintenance du laboratoire, ainsi que pour des infrastructures suffisantes et l'approvisionnement en énergie. Des moyens et procédures doivent être en place (en cas de problèmes éventuels d'approvisionnement) pour assurer la poursuite des activités du laboratoire.

Le présent texte s'applique à tout laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique, qu'il soit national, commercial ou non gouvernemental. En revanche, il ne donne pas d'indications pour les laboratoires participant aux analyses des produits biologiques, par exemple des vaccins ou des produits sanguins. Il existe des textes distincts pour les laboratoires de ce type.

Le présent texte est conforme aux exigences énoncées dans les *Lignes directrices de l'OMS pour les bonnes pratiques de fabrication (1)*, à celles de la Norme internationale ISO/IEC 17025:2005 (2) et donne des orientations détaillées à l'intention des laboratoires procédant au contrôle de la qualité des médicaments. Les lignes directrices spécifiques pour les laboratoires de microbiologie se trouvent quant à elles dans le projet de document de travail intitulé *WHO guideline on good practices for pharmaceutical microbiology laboratories* (référence QAS/09.297).

Il faut considérer les bonnes pratiques décrites ci-après comme une orientation générale pouvant être adaptée aux besoins individuels dans la mesure où l'on atteint un niveau similaire d'assurance de la qualité. Les notes fournissent des éclaircissements sur le texte ou des exemples mais ne renferment pas d'exigences à satisfaire pour l'application des présentes lignes directrices.

Les analyses de contrôle qualité pharmaceutique consistent en général à faire des analyses répétitives d'échantillons de PAP ou d'un nombre limité de produits pharmaceutiques, alors que les laboratoires nationaux de contrôle qualité doivent pouvoir s'occuper d'un bien plus grand nombre de substances et produits pharmaceutiques et, donc, mettre en œuvre une plus grande variété de méthodes analytiques. Le texte qui suit traite des recommandations spécifiques pour les laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique. Une attention particulière est accordée aux pays qui ont des ressources limitées et souhaitent établir un laboratoire gouvernemental de contrôle qualité pharmaceutique, en ont créé un récemment ou prévoient de moderniser une structure existante.

Les laboratoires de contrôle qualité peuvent exécuter une partie ou l'ensemble des activités dans ce domaine, par exemple l'échantillonnage, les analyses des PAP, des excipients, des matériels de conditionnement et/ou des produits pharmaceutiques, les essais de stabilité, les analyses par rapport aux spécifications et les analyses d'investigation.

Pour pouvoir correctement évaluer la qualité d'un échantillon de médicament:

- La soumission au laboratoire, retenu en application des exigences nationales, d'un échantillon de PAP, d'excipient, d'un produit pharmaceutique ou d'une contrefaçon présumée devrait s'accompagner d'une déclaration précisant les raisons pour lesquelles l'analyse a été demandée.
- L'analyse doit être correctement planifiée et méticuleusement exécutée.
- Les résultats doivent être évalués avec compétence pour déterminer si l'échantillon répond aux spécifications ou à d'autres critères pertinents.

### ***Laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique***

Les pouvoirs publics, normalement par le biais de l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique (ANRP), peuvent créer ou assurer l'entretien d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique afin d'effectuer les tests et essais nécessaires pour vérifier que les PAP, les excipients et les produits pharmaceutiques satisfont bien aux spécifications prescrites. Les grands pays pourront avoir besoin de plusieurs de ces établissements appliquant la législation nationale, et les dispositions voulues doivent donc être en place pour contrôler qu'ils respectent bien un système de gestion de la qualité. Pendant tout le processus de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et de la surveillance post commercialisation, le ou les laboratoires travaillent en étroite collaboration avec l'ANRP.

En collaboration avec les services d'inspection de l'ANRP, un laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique apporte à celle-ci un appui efficace. Les résultats analytiques obtenus doivent décrire précisément les propriétés des échantillons de médicaments analysés, permettre de tirer les conclusions correctes sur leur qualité et apporter une base suffisante pour toute réglementation administrative ou action juridique ultérieure.

Les activités des laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique sont en général de deux types:

- tests de conformité des PAP, des excipients pharmaceutiques et des produits pharmaceutiques en appliquant des méthodes «officielles», dont celles prévues par une pharmacopée, des méthodes analytiques validées fournies par le fabricant et homologuées par l'autorité compétente pour l'autorisation de mise sur le marché ou des méthodes analytiques validées mises au point par le laboratoire;
- tests d'investigation pour des substances ou produits suspects, illégaux ou contrefaits, soumis à l'analyse par des inspecteurs médicaux, les douanes ou la police.

Pour garantir la sécurité des patients, le rôle du laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique doit être défini dans le cadre général de la législation pharmaceutique du pays, de façon à ce que les résultats qu'il donne puissent, le cas échéant, servir à faire appliquer la loi et à mener une action juridique.

## **Glossaire**

Les définitions qui suivent s'appliquent aux termes employés dans les présentes lignes directrices. Ils peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

### *autorisation de mise sur le marché (licence de produit, certification d'homologation)*

Document juridique délivré par les autorités de réglementation pharmaceutique compétentes et autorisant la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit pharmaceutique dans le pays concerné, après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Pour ce dernier point, ce document établit entre autres la composition détaillée et la formulation du produit pharmaceutique, ainsi que les exigences de qualité pour le produit en question et ses composants. On y trouve aussi des informations relatives au conditionnement, à l'étiquetage, aux conditions de conservation, à la durée de vie et aux conditions d'utilisation approuvées.

### *bonne pratique de fabrication (BPF)*

Partie de l'assurance de la qualité qui veille à ce que les substances pharmaceutiques soient régulièrement

produites et contrôlées en fonction des normes de qualité appropriées à l'usage auquel elles sont destinées et conformément à ce qu'exige l'autorisation de mise sur le marché (1).

*certificat d'analyses*

Liste des méthodes analytiques appliquées à un échantillon en particulier, avec les résultats obtenus, et les critères d'acceptation. Il indique si, oui ou non, l'échantillon répond bien à la spécification (3).

*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.

*critère d'acceptation pour un résultat analytique*

Indicateurs prédéfinis et documentés établissant qu'un résultat se trouve dans ou en dehors des limites indiquées dans la spécification.

*échantillon témoin*

Échantillon utilisé pour tester l'exactitude et la précision constantes de la méthode. Il devrait être composé d'une matrice semblable à celle des échantillons à analyser. Un titre lui est assignée, avec la marge d'incertitude qui s'y associe.

*essai de conformité du système*

Essai effectué afin de s'assurer que la méthode analytique satisfait aux critères d'acceptation fixés lors de la validation de la méthode. Cet essai est réalisé avant de mettre en route la méthode analytique et il est répété régulièrement, autant que nécessaire, pendant toute la procédure analytique pour vérifier que la performance du système est satisfaisante au cours de l'analyse.

*étalonnage*

Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un instrument ou un système de mesure (plus particulièrement de pesée), d'enregistrement et de contrôle, ou les valeurs représentées par une mesure matérielle, et les valeurs correspondantes connues d'un étalon de référence. Il convient d'établir des limites d'acceptation des résultats de la mesure (1).

*exactitude*

Degré de concordance des résultats de l'essai avec la vraie valeur ou proximité des résultats obtenus avec la procédure mise en œuvre par rapport à la vraie valeur (1).

*N.B.:* elle est établie normalement sur des échantillons du produit à examiner qui ont été préparés pour obtenir une exactitude quantitative. L'exactitude doit être établie sur l'ensemble de la gamme de valeurs spécifiée pour la méthode analytique. Il est en général acceptable d'utiliser un placebo «surchargé», contenant une quantité ou une concentration connue d'une substance de référence.

*examen de gestion*

Examen formel et documenté des principaux indicateurs de performance d'un système de gestion de la qualité, exécuté par l'équipe de direction.

*excipient pharmaceutique*

Substance autre que le principe actif pharmaceutique (PAP) dont l'innocuité a été correctement évaluée et qui fait partie de la system de délivrance des médicaments afin:

- d'aider dans le traitement du système de délivrance des médicaments en cours de fabrication;
- de protéger, de soutenir ou de renforcer la stabilité, la biodisponibilité ou la tolérance pour le patient;
- d'aider à l'identification du produit pharmaceutique; ou
- de renforcer toute autre caractéristique liée à l'innocuité et à l'efficacité générale du médicament en cours de stockage ou d'utilisation (6, 7).

*fabricant*

Société effectuant des opérations telles que la production, le conditionnement, les tests, le reconditionnement, l'étiquetage et/ou le ré-étiquetage de produits pharmaceutiques (1).

*fiche d'analyse*

Formulaire imprimé, carnet ou moyens électroniques (dossiers électroniques) pour enregistrer les informations sur l'échantillon, ainsi que sur les réactifs et solvants utilisés, les méthodes appliquées, les calculs effectués, les résultats et toute autre information ou observation pertinentes (voir troisième partie, section 15).

*incertitude de mesure*

Paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande (analyte), à partir des informations utilisées (4).

*incertitude type*

Incetitude du résultat d'une mesure exprimée sous la forme d'un écart type (4, 9, 10).

*lot*

Quantité définie de matériel de départ, de matériau d'emballage ou de produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Il est parfois nécessaire de diviser un lot en sous-lots, qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. En cas de stérilisation finale, la taille du lot est déterminée par la capacité de l'autoclave. En fabrication continue, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixe, soit par la quantité produite dans un intervalle de temps déterminé (1).

*manuel qualité*

Manuel décrivant les divers éléments du système de gestion de la qualité pour s'assurer de la qualité des résultats des tests produits par un laboratoire (voir première partie, sections 2.1-2.2).

*matériau de référence*

Matériau suffisamment homogène et stable en ce qui concerne des propriétés spécifiées, qui a été préparé pour être adapté à son utilisation prévue pour un mesurage (4).

*matériel de référence certifié*

Matériel de référence, caractérisé par une procédure de validation métrologique sur un ou plusieurs paramètres définis et s'accompagnant d'un certificat donnant la valeur du(des) paramètre(s) retenu(s), la marge d'incertitude qui s'y associe et une déclaration de traçabilité métrologique (4).

*numéro de lot*

Combinaison de chiffres et/ou de lettres distinctive permettant d'identifier précisément un lot, sur les étiquettes, les dossiers du lot et les certificats d'analyse correspondants (1).

*précision*

Degré de concordance entre des résultats individuels lorsque la méthode est appliquée de manière répétée à de multiples prélèvements sur un échantillon homogène. La précision, exprimée en général par l'écart type relatif, peut être envisagée à trois niveaux: répétabilité (précision dans les mêmes conditions d'opération sur une courte période), précision intermédiaire (variations au sein du laboratoire, jours, analystes ou matériel différents) et reproductibilité (précision d'un laboratoire à l'autre).

*principe actif pharmaceutique (PAP)*

Substance ou mélange de substances destiné à la fabrication d'une forme galénique et qui, utilisé de cette façon, devient un principe actif de cette forme galénique. Ces substances sont destinées à avoir une action pharmacologique ou tout autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à affecter la structure et le fonctionnement de l'organisme (1).

*procédure opératoire standard (POS)*

Procédure autorisée écrite donnant des instructions pour effectuer des opérations de caractère général ou spécifique.

*produit pharmaceutique*

Tout matériel ou produit à usage médical ou vétérinaire, présenté sous sa forme pharmaceutique finale ou comme matière de départ destinée à être utilisée tel une forme pharmaceutique, soumis à un contrôle du fait de

la législation pharmaceutique dans le pays exportateur et/ou dans le pays importateur (I).

*qualification de la conception (QC)*

Ensemble documenté d'activités définissant les spécifications fonctionnelles et opérationnelles de l'instrument et les critères de sélection du vendeur, sur la base de l'usage auquel l'instrument est destiné.

*N.B.:* la sélection et l'achat d'un nouvel instrument doivent se faire suivant un processus réfléchi de décision, fondé sur les besoins du encadrement technique. Au moment de concevoir un nouveau laboratoire, la spécification de la conception et les exigences de services devraient être fixées d'un commun accord entre l'équipe de gestion et les fournisseurs agréés et être documentées.

*qualification de l'installation (QI)*

Exécution de tests vérifiant que le matériel analytique utilisé dans un laboratoire est correctement installé et fonctionne conformément aux spécifications préétablies.

*qualification des performances (QP)*

Vérification documentée attestant que le matériel analytique fonctionne de manière régulière et donne des résultats reproductibles sur la base des spécifications et paramètres définis et sur une période prolongée.

*qualification du matériel*

Action prouvant et documentant que tout matériel analytique répond aux spécifications requises et fonctionne correctement pour l'usage voulu (voir deuxième partie, section 12).

*qualification opérationnelle (QO)*

Vérification documentée attestant que le matériel analytique fonctionne de la manière voulue sur toute la gamme d'exploitation prévue.

*rapport d'analyse*

En général, un rapport d'analyse comporte une description de la ou des méthodes mises en œuvre, les résultats de l'analyse, une discussion et les conclusions et/ou recommandations pour un ou plusieurs échantillons analysés (voir troisième partie, sections 18.7-18.11).

*responsable qualité*

Membre du personnel ayant une responsabilité définie et l'autorité pour veiller à ce que le système de gestion de la qualité soit appliqué et respecté en permanence (voir première partie, section 1.3.j)).

*résultat hors spécifications*

Tous les résultats de test se trouvant en dehors des spécifications ou des critères d'acceptation établis dans les dossiers de produits, le fichier permanent sur les produits pharmaceutiques, les pharmacopées ou par le fabricant (5).

*signature (signé)*

Enregistrement de la personne ayant accompli une action ou un examen en particulier. Il peut s'agir des initiales, de la signature manuscrite complète, d'un sceau personnel ou d'une signature électronique authentifiée et sécurisée.

*spécification*

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

*substance de référence (ou standard)*

Matériau uniforme, authentifié, destiné à être utilisé dans des tests chimiques et physiques spécifiés, au cours desquels ses propriétés sont comparées à celles du produit analysé, et qui possède un degré de pureté suffisant pour l'usage voulu (8).

*substance de référence primaire (ou standard)*

Substance largement reconnue comme ayant les qualités requises dans un contexte spécifique et dont la teneur assignée est acceptée sans avoir besoin d'une comparaison avec une autre substance chimique (8).

*N.B.:* on considère les substances chimiques de référence de la pharmacopée comme des substances de

référence primaires. En l'absence de substance de référence de la pharmacopée, un fabricant peut établir une substance de référence primaire.

*substance de référence secondaire (ou standard)*

Substance dont les caractéristiques sont fixées et/ou étalonnées en comparaison avec une substance de référence primaire. L'étendue de la caractérisation et des tests de la substance de référence secondaire peut être moindre à celle pour une substance de référence primaire (8).

*N.B.*: souvent appelée substance de travail «interne».

*système de gestion de la qualité*

Infrastructure appropriée, englobant la structure organisationnelle, les méthodes, les traitements, les ressources, et mesures systématiques prises pour avoir l'assurance suffisante qu'un produit ou un service satisfait aux normes de qualité données (voir première partie, section 2).

*test de conformité*

Analyse de principes actifs pharmaceutiques (PAP), d'excipients pharmaceutiques, de matériaux de conditionnement ou de produits pharmaceutiques selon les prescriptions d'une monographie de la pharmacopée ou d'une spécification dans une autorisation de mise sur le marché approuvée.

*traçabilité métrologique*

Propriété d'un résultat de mesure selon laquelle celui-ci peut être relié à une référence par l'intermédiaire d'une chaîne ininterrompue et documentée d'étalonnages dont chacun contribue à l'incertitude de mesure (4).

*unité(s) de qualité*

Unité organisationnelle, indépendante de la production, assumant à la fois les responsabilités de l'assurance et du contrôle de la qualité. Les deux, assurance et contrôle de la qualité, peuvent être séparés ou réunis en un seul individu ou groupe, selon la taille et la structure de l'organisation.

*validation d'une méthode analytique*

Processus documenté démontrant qu'une méthode (ou procédure) analytique convient bien à l'usage voulu.

*vérification de la performance*

Méthode d'essai appliquée régulièrement à un système (par exemple un système de chromatographie liquide) pour démontrer l'uniformité de la réponse.

*vérification d'une méthode analytique*

Processus démontrant qu'une méthode de la pharmacopée ou une méthode analytique validée convient bien pour l'analyse à effectuer.

## **Première partie. Gestion et infrastructure**

### **1. Organisation et gestion**

- 1.1 Le laboratoire, ou l'organisation dont il fait partie, doit être une entité légalement autorisée à fonctionner et qui peut être tenue pour juridiquement responsable.
- 1.2 Le laboratoire doit être organisé et doit fonctionner de manière à satisfaire aux normes exposées dans la présente directive.
- 1.3 Le laboratoire doit:
  - a) disposer d'un personnel d'encadrement et d'un personnel technique ayant l'autorité et les moyens nécessaires pour effectuer leurs tâches et repérer les cas où l'on s'écarte du système de gestion de la qualité ou des méthodes d'exécution des analyses et/ou des étalonnages, des validations et vérifications, et engager les mesures visant à prévenir ou à réduire au minimum de tels écarts;

- b) prévoir des dispositions pour veiller à ce que sa direction et son personnel soient à l'abri de toute pression commerciale, politique, financière et autre, ou de tout conflit d'intérêts qui pourrait être préjudiciable à la qualité de leur travail;
  - c) avoir mis en place une politique et une procédure garantissant la confidentialité
    - des informations contenues dans les autorisations de mise sur le marché,
    - des transmissions des résultats ou des rapports, et
    - la protection des données dans les archives (sur papier ou en version électronique);
  - d) définir, à l'aide d'organigrammes, la structure organisationnelle et gestionnaire du laboratoire, sa place dans l'organisation mère (par exemple le ministère ou l'ANRP s'il s'agit d'un laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique) et les rapports entre gestion, opérations techniques, services d'appui et système de gestion de la qualité;
  - e) préciser les responsabilités, la hiérarchie et les relations entre les différents membres du personnel d'encadrement, d'exécution, de vérification du travail touchant à la qualité des analyses et/ou des étalonnages, des validations et des vérifications;
  - f) veiller à répartir précisément les responsabilités, notamment pour la désignation d'unités spécifiques chargées de types de médicaments particuliers;
  - g) nommer des suppléants/adjoins pour le personnel essentiel d'encadrement et le personnel scientifique spécialisé;
  - h) assurer une supervision suffisante du personnel, y compris des stagiaires, par des personnes connaissant bien les méthodes et procédures d'analyses et/ou d'étalonnages, de validation et de vérification, ainsi que leur objectif et l'évaluation des résultats;
  - i) prévoir un encadrement ayant la responsabilité générale des opérations techniques et les moyens nécessaires pour assurer la qualité requise des opérations du laboratoire;
  - j) nommer, parmi les membres du personnel, un responsable qualité qui, indépendamment d'autres activités, veillera au respect du système de gestion de la qualité. Ce membre du personnel doit avoir directement accès à l'échelon le plus élevé de la direction auquel les décisions sont prises concernant les politiques ou les moyens du laboratoire;
  - k) veiller à la circulation suffisante des informations au sein du personnel à tous les niveaux. Le personnel doit être conscient de la pertinence et de l'importance de ses activités;
  - l) assurer la traçabilité des échantillons, de la réception à tous les stades de l'analyse, puis à l'exécution du rapport d'analyse;
  - m) conserver une collection actualisée de toutes les spécifications et documents y relatifs (sur papier ou en version électronique) appliqués au laboratoire;
  - n) définir les procédures de sécurité appropriées (voir quatrième partie).
- 1.4 Le laboratoire doit conserver un système d'enregistrement ayant les fonctions suivantes:
- a) recevoir, distribuer et superviser les envois d'échantillons dans les diverses unités;
  - b) tenir des dossiers sur tous les échantillons entrants et les documents associés.
- 1.5 Dans un grand laboratoire, la communication et la coordination doivent être garanties entre les différents membres du personnel analysant le même échantillon dans différentes unités.



## 2. Système de gestion de la qualité

- 2.1 La direction du laboratoire ou de l'organisation doit définir, mettre en œuvre et entretenir un système de gestion de la qualité approprié au champ de ses activités, y compris au type, à la gamme et au volume des activités d'analyse et/ou d'étalonnage, de validation et de vérification qu'il/elle entreprend. La direction du laboratoire doit veiller à ce que ses politiques, systèmes, programmes, méthodes et instructions soient décrites dans toute la mesure nécessaire pour permettre au laboratoire d'assurer la qualité des résultats d'analyse qu'il produit. La documentation employée dans ce système de gestion de la qualité doit être communiquée au personnel concerné, qui en dispose, la comprend bien et la met en œuvre. Les éléments de ce système doivent être documentés, par exemple sous la forme d'un manuel qualité, à l'intention de l'organisation dans son ensemble et/ou d'un laboratoire en son sein.

N.B: les laboratoires de contrôle qualité d'un fabricant peuvent avoir ces informations dans d'autres documents qu'un manuel qualité.

- 2.2 Le manuel qualité doit comporter au minimum:

- a) une déclaration de principe relative à la qualité, comportant au moins:
  - i) une déclaration d'intention de la direction du laboratoire relative au niveau de service fourni,
  - ii) un engagement à définir, mettre en œuvre et maintenir un système efficace de gestion de la qualité,
  - iii) l'engagement de la direction du laboratoire en matière de bonnes pratiques professionnelles et de qualité des analyses, étalonnages, validations et vérifications,
  - iv) l'engagement de la direction du laboratoire à se conformer au contenu de la présente directive,
  - v) la nécessité pour tout le personnel concerné par les activités d'analyse et d'étalonnage au sein du laboratoire de bien connaître la documentation relative à la qualité et à la mise en œuvre des politiques et méthodes dans son travail;
- b) la structure du laboratoire (organigramme);
- c) les activités opérationnelles et fonctionnelles ayant trait à la qualité, de sorte que l'étendue et les limites des responsabilités soient clairement définies;
- d) la description de la structure de la documentation utilisée dans le système de gestion de la qualité du laboratoire;
- e) les procédures générales internes de gestion de la qualité;
- f) les références à des méthodes spécifiques pour chaque test;
- g) les informations sur les qualifications, l'expérience et les compétences appropriées exigées pour le personnel;
- h) les informations sur la formation initiale et continue du personnel;
- i) une politique sur les audits internes et externes;
- j) une politique sur l'application et la vérification de mesures correctives et préventives;
- k) une politique sur le traitement des plaintes/réclamations;
- l) une politique appliquée par la direction pour les études du système de gestion de la qualité;
- m) une politique de sélection, de définition et d'homologation des méthodes analytiques;
- n) une politique sur le traitement des résultats hors spécifications;

- o) une politique sur l'utilisation de substances et matériaux de référence appropriés;
  - p) une politique sur la participation à des systèmes appropriés pour tester les compétences, à des essais en collaboration et à l'évaluation des performances (applicable aux laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique, mais aussi éventuellement à d'autres laboratoires);
  - q) une politique de sélection des prestataires de services et des fournisseurs.
- 2.3 Le laboratoire doit définir, appliquer et maintenir des procédures opératoires standards (POS) autorisées et écrits couvrant, sans s'y limiter, les opérations administratives et techniques, telles que:
- a) les questions relatives au personnel, qualifications, formation, vêtements et hygiène;
  - b) le contrôle des changements;
  - c) les audits internes;
  - d) le traitement des plaintes;
  - e) l'application et la vérification des mesures correctives et préventives;
  - f) l'achat et la réception des produits (échantillons, réactifs, par exemple);
  - g) la fourniture, la préparation et le contrôle des substances et matériaux de référence (8);
  - h) l'étiquetage, la quarantaine et la conservation des produits en interne;
  - i) la qualification des équipements (11);
  - j) l'étalonnage des équipements;
  - k) l'entretien préventif et la vérification des instruments et équipements;
  - l) l'échantillonnage, s'il est fait par le laboratoire, et l'inspection visuelle;
  - m) les analyses des échantillons avec les descriptions des méthodes et des équipements utilisés;
  - n) les résultats hors spécifications et atypiques;
  - o) la validation des méthodes analytiques;
  - p) le nettoyage des installations du laboratoire, dont les paillasses, les équipements, les postes de travail, les salles blanches (aseptisées) et la verrerie;
  - q) la surveillance des conditions environnementales, température et humidité, par exemple;
  - r) la surveillance des conditions de conservation;
  - s) l'élimination des réactifs, des solvants, des échantillons;
  - t) les mesures de sécurité.
- 2.4 Les activités du laboratoire doivent être examinées systématiquement et périodiquement (audits internes et, le cas échéant, audits ou inspections externes) pour vérifier le respect des prescriptions du système de gestion de la qualité et appliquer, si nécessaire, des mesures correctives et préventives. Les audits doivent être faits par du personnel formé et qualifié, indépendant de l'activité à examiner. Le responsable qualité est chargé de planifier et d'organiser les audits internes portant sur tous les éléments du système de gestion de la qualité. Ces examens doivent être enregistrés, avec tous les détails des actions correctives et préventives prises éventuellement.
- 2.5 La direction doit examiner régulièrement (au moins tous les ans) les questions relatives à la qualité,

parmi lesquelles:

- a) les rapports des audits ou inspections internes et externes et le suivi requis éventuellement pour corriger toute défaillance;
- b) les résultats des investigations menées suite à la réception de plaintes, à des résultats douteux (atypiques) ou aberrants émanant d'essais en collaboration et/ou de tests de compétences;
- c) les actions correctives appliquées et les mesures préventives introduites à la suite de ces investigations.

### **3. Contrôle de la documentation**

3.1 La documentation est une partie essentielle du système de gestion de la qualité. Le laboratoire doit mettre en place et maintenir des procédures pour contrôler et examiner tous les documents (produits en interne et provenant de sources extérieures) qui font partie de la documentation qualité. Il convient de mettre en place et facilement à disposition une liste de contrôle des documents, avec identification du statut des versions et de la distribution.

3.2 Les procédures doivent veiller à ce que:

- a) chaque document, qu'il soit technique ou porte sur la qualité, ait un numéro unique d'identification, un numéro de la version et la date d'application;
- b) les procédures autorisée et appropriés soient disponibles dans tous les endroits nécessaires, par exemple à proximité des instruments;
- c) les documents soient tenus à jour et revus autant que nécessaire;
- d) tout document caduc soit retiré et remplacé par le document révisé et autorisé, avec effet immédiat;
- e) tout document révisé comporte des références à la version précédente;
- f) les documents caducs et anciens soient conservés dans les archives pour garantir la traçabilité dans l'évolution des méthodes; toutes les copies soient détruites;
- g) tout le personnel concerné soit formé aux procédures nouveaux et révisés;
- h) la documentation qualité, y compris les enregistrements, soit conservée au minimum pendant cinq ans.

3.3 Un système de contrôle du changement doit être mis en place pour informer le personnel des méthodes nouvelles ou révisées. Ce système doit veiller à ce que:

- a) les documents révisés soient préparés par l'initiateur, ou toute personne ayant la même fonction, revus et approuvés au même échelon que le document original, puis diffusés par le responsable qualité (unité de qualité);
- b) le personnel confirme, par signature, qu'il a bien pris connaissance des modifications applicables et de leur date de mise en œuvre.

### **4. Enregistrements**

4.1 Le laboratoire doit mettre en place et appliquer des procédures d'identification, de collecte, d'indexage, de recherche, de conservation, de mise à jour et d'élimination de tous les

enregistrements qualité et scientifiques/techniques.

- 4.2 L'ensemble des observations originales, calculs et données associées, dossiers d'étalonnage, de validation et de vérification et tous les résultats finaux doivent être conservés pendant une durée suffisante, conformément à la réglementation nationale et, le cas échéant, aux dispositions contractuelles, la plus longue des durées étant retenue. Les dossiers doivent comporter toutes les données enregistrées sur la fiche d'analyse par le technicien ou l'analyste sur des pages numérotées consécutivement et avec des références aux appendices donnant les enregistrements pertinents, chromatogrammes, spectres, par exemple. Les dossiers concernant chaque test doivent renfermer suffisamment d'informations pour, le cas échéant, permettre de répéter ces tests et/ou de recalculer les résultats. Ils doivent comporter l'identité du personnel chargé de l'échantillonnage, de la préparation et de l'analyse des échantillons. En cas de poursuite judiciaire, les dossiers des échantillons doivent être conservés conformément aux obligations légales applicables en la matière.

*N.B.*: il est recommandé d'appliquer le délai de garde généralement accepté, durée de conservation plus un an pour un produit pharmaceutique sur le marché et 15 ans pour un produit de recherche, sauf si la réglementation nationale est plus rigoureuse ou si des clauses contractuelles en disposent autrement.

- 4.3 Tous les dossiers qualité et scientifiques/techniques (dont les rapports d'analyse, les certificats d'analyse et les fiches d'analyse) doivent être lisibles, faciles à retrouver, conservés et gardés dans des installations offrant un environnement permettant d'éviter toute modification, dégradation, détérioration et/ou perte. Tous les dossiers originaux doivent être conservés dans des conditions garantissant la sécurité et la confidentialité. L'accès doit être réservé au seul personnel autorisé. On peut aussi faire appel à des méthodes électroniques de conservation et de signature, mais avec un accès restreint et conformément aux exigences applicables aux dossiers électroniques (12-16).
- 4.4 Les dossiers de gestion de la qualité doivent comporter les rapports des audits internes (et externes s'il y en a eu), les examens de la direction, ainsi que les dossiers sur les plaintes et investigations auxquelles elles ont donné lieu, avec les enregistrements des mesures correctives et préventives qui ont pu être prises.

## 5. Matériel de traitement des données

- 5.1 Le lecteur trouvera des recommandations détaillées à l'appendice 5 de l'annexe 4 du quarantième rapport du Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques (*Fortieth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems*) (12).
- 5.2 Pour les ordinateurs, les tests automatisés et le matériel d'étalonnage servant à la collecte, au traitement, à l'enregistrement, à la notification, à la conservation ou à la recherche des données d'analyse et/ou d'étalonnage, le laboratoire doit veiller à ce que:
- le logiciel mis au point par l'utilisateur soit documenté avec suffisamment de détails et convenablement validé ou vérifié pour l'usage auquel il est destiné;
  - des procédures soient mises en place et appliquées pour protéger l'intégrité des données. Ces procédures doivent comprendre, sans s'y limiter, des mesures pour garantir l'intégrité et la confidentialité de la saisie ou de la collecte des données, ainsi que la conservation, la transmission et le traitement de ces dernières. Il faut en particulier protéger les données électroniques des accès non autorisés et un suivi de vérification de toute modification devra être maintenue;
  - les ordinateurs et les appareils automatisés soient entretenus de manière à fonctionner correctement et fournis dans les conditions d'environnement et de fonctionnement voulues pour assurer l'intégrité des données d'analyse et d'étalonnage;

- d) des procédures soient établies et appliquées pour exposer comment les modifications sont apportées, documentées et contrôlées concernant les informations conservées dans les systèmes informatisés;
- e) les données électroniques soient sauvegardées à intervalles réguliers et suffisants selon une procédure documentée. Les données sauvegardées doivent pouvoir être retrouvées et conservées de manière à éviter leur perte.

*N.B.:* pour avoir d'autres orientations sur la validation des matériels de traitement des données, on peut se référer aux documents publiés par l'International Society for Pharmaceutical Engineering (13, 14), la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique (15), la Commission européenne (16) et le réseau des OMCL (Laboratoires officiels de contrôle des médicaments) du Conseil de l'Europe (17).

## 6. Personnel

- 6.1 Le laboratoire doit avoir un personnel suffisant, ayant le niveau d'études, la formation, les connaissances techniques et l'expérience voulus pour les différents postes assignés.
- 6.2 La direction technique doit veiller à la compétence de toutes les personnes chargées de faire fonctionner des appareils, instruments ou autres dispositifs particuliers, d'effectuer les analyses et/ou les étalonnages, les validations ou les vérifications. Leurs charges englobent aussi l'évaluation des résultats, ainsi que la signature des rapports d'analyse et des certificats d'analyse (voir troisième partie, sections 18.7-18.11 et 19).
- 6.3 Le personnel en cours de formation doit être correctement supervisé et évalué à la fin de la formation. Le personnel accomplissant des tâches particulières doit être qualifié pour cela et avoir le niveau d'études, la formation et l'expérience voulus.
- 6.4 Le laboratoire doit employer du personnel permanent ou sous contrat. Il doit veiller à ce que le personnel intérimaire technique et d'appui sous contrat soit supervisé et suffisamment compétent et qu'il travaille conformément au système de gestion de la qualité.
- 6.5 Le laboratoire doit tenir à jour les descriptions de postes pour tout le personnel participant aux analyses et/ou étalonnages, aux validations et aux vérifications. Il doit aussi tenir à jour les dossiers de tout le personnel technique, avec la description des qualifications, de la formation et de l'expérience.
- 6.6 Le laboratoire doit disposer du personnel d'encadrement et technique suivant:
  - a) un chef de laboratoire (superviseur), qui doit avoir les qualifications requises pour le poste, ainsi qu'une grande expérience de l'analyse des médicaments et de la gestion d'un laboratoire, acquise dans le cadre d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique dans le secteur réglementaire ou de l'industrie. Il est responsable du contenu des certificats d'analyse et des rapports d'analyse. Il est également chargé:
    - i) de veiller à ce que tous les membres clés du personnel du laboratoire aient les compétences requises pour l'exécution de leurs fonctions et occupent un poste de la catégorie correspondant à leurs responsabilités,
    - ii) de contrôler régulièrement que les effectifs, la gestion et les méthodes de formation sont suffisants,
    - iii) de superviser suffisamment l'encadrement technique;
  - b) un encadrement technique qui veille à ce que:
    - i) les méthodes d'étalonnage, de vérification et de (re)qualification des instruments, et celles de contrôle des conditions de l'environnement et de conservation soient en place et exécutées comme il se doit,
    - ii) des programmes réguliers de formation continue pour la remise à jour ou

- l'approfondissement des compétences des professionnels et des techniciens soient organisés,
- iii) toute matière soumise à la réglementation sur les substances toxiques ou au contrôle appliqué aux stupéfiants et aux psychotropes (voir première partie, section 7.12) soit conservée dans les conditions de sécurité nécessaires et gardée sur le lieu de travail sous la supervision d'une personne autorisée,
  - iv) les laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique participent régulièrement aux programmes de vérification des compétences et aux essais en collaboration qui conviennent pour évaluer les méthodes analytiques ou les substances de référence;
- c) des analystes, devant normalement être diplômés en pharmacie, chimie analytique, microbiologie ou toute autre discipline pertinente et posséder les connaissances, compétences et aptitudes nécessaires pour exécuter dans de bonnes conditions les tâches qui leur sont confiées par la direction et pour superviser le personnel technique;
  - d) un personnel technique, devant posséder des diplômes dans leurs domaines, obtenus dans des écoles techniques et professionnelles;
  - e) un responsable qualité (voir première partie, section 1.3.j)).

## 7. Locaux

- 7.1 Les dimensions, la construction et la situation des installations du laboratoire doivent être appropriées. Ces installations doivent être conçues pour convenir aux fonctions et aux opérations qui seront exécutées. Les salles pour le repos et les collations doivent être séparées des zones de travail du laboratoire. Les vestiaires et les toilettes doivent être facilement accessibles et d'une capacité suffisante pour le nombre des utilisateurs.
- 7.2 Les installations doivent avoir suffisamment d'équipements de sécurité disposés dans les endroits appropriés et des mesures doivent avoir été prises pour garantir un bon entretien ménager. Chaque laboratoire doit avoir des instruments et équipements en quantité suffisante, paillasses, postes de travail, hottes aspirantes, etc.
- 7.3 Les conditions environnementales, éclairage, sources d'énergie, température, humidité et pression de l'air, doivent convenir aux fonctions et opérations à exécuter. Le laboratoire doit veiller à surveiller, contrôler et documenter les conditions environnementales et à ce que celles-ci n'invalident pas les résultats ou n'influent négativement sur la qualité des mesures.
- 7.4 Des précautions spéciales doivent être prises et, le cas échéant, il faut prévoir une unité ou des équipements séparés et spécialement dédiés (par exemple isolateur, paillasse sous flux laminaire) pour traiter, peser et manipuler les substances hautement toxiques, y compris génotoxiques. Des procédures doivent être en place pour éviter les expositions et les contaminations.
- 7.5 Il convient de prévoir des installations d'archivage où conserver en lieu sûr et retrouver l'ensemble des documents. La conception de ces installations et les conditions qui y règnent doivent permettre de protéger leur contenu de toute détérioration. L'accès aux archives doit être réservé au personnel désigné.
- 7.6 Des procédures doivent avoir été prévues pour l'élimination sans danger de tous les types de déchets, déchets toxiques (chimiques et biologiques), réactifs, échantillons, solvants et filtres à air.
- 7.7 Les analyses microbiologiques, si réalisées, doivent se dérouler uniquement dans une unité de l'établissement spécialement conçue et construite à cet effet. Pour en savoir plus, consulter le projet de document de travail *WHO guideline on good practices for pharmaceutical microbiology laboratories* (référence QAS/09.297).

- 7.8 Si des analyses biologiques *in vivo* (essai de pyrogénicité chez le lapin, par exemple) entrent dans le champ des activités du laboratoire, l'animalerie doit être isolée des autres zones de l'établissement, avec entrée et système d'air conditionné séparés. Les directives et réglementations pertinentes en la matière s'appliquent alors (18).

### ***Installations de stockage du laboratoire***

- 7.9 Ces installations doivent être bien organisées pour le stockage correct des échantillons, réactifs et équipements.
- 7.10 Il faut prévoir des installations de stockage séparées pour entreposer sans risque les échantillons, les échantillons à conserver (voir troisième partie, section 20), les réactifs, les accessoires de laboratoire (voir deuxième partie, sections 10.13-10.14), les substances et les produits de référence (voir deuxième partie, section 11). Ces installations doivent être équipées pour conserver, le cas échéant, des produits réfrigérés (2-8 °C) ou congelés (-20 °C) et sous clé. Toutes les conditions de stockage spécifiées doivent être contrôlées, surveillées et les enregistrements conservés. L'accès doit être réservé aux membres désignés du personnel.
- 7.11 Il convient d'établir des règles de sécurité appropriées qui seront appliquées rigoureusement partout où des réactifs toxiques ou inflammables sont entreposés ou utilisés. Le laboratoire doit prévoir des salles ou zones séparées pour le stockage des substances inflammables, des acides fumants et concentrés, des bases concentrées, des amines volatiles et d'autres réactifs, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'ammoniaque et le brome. Il faut également conserver séparément les matières qui s'enflamment spontanément, sodium et potassium métalliques, par exemple. Les acides, bases et réactifs peuvent être stockés en petite quantité dans le lieu de stockage du laboratoire mais les stocks principaux pour ces articles devront de préférence être conservés dans un local séparé du bâtiment du laboratoire.
- 7.12 Les réactifs soumis aux réglementations sur les substances toxiques ou aux contrôles appliqués aux stupéfiants et aux psychotropes doivent être clairement étiquetés, conformément à la législation nationale. Ils doivent être conservés séparément des autres réactifs, dans des armoires fermées à clé. Un membre désigné du personnel doit être chargé de tenir un registre de ces substances. Le chef de chaque unité doit accepter d'engager personnellement sa responsabilité pour la détention sûre de tout réactif de cette catégorie sur le lieu de travail.
- 7.13 Les gaz doivent également être stockés dans un local spécifique, si possible isolé du bâtiment principal. Il faut éviter dans toute la mesure possible la présence de bouteilles de gaz dans le laboratoire et lui préférer l'alimentation à partir d'un local externe. Si des bouteilles de gaz sont présentes dans le laboratoire, elles doivent être fixées dans les règles de sécurité.

*N.B.*: il convient d'envisager l'installation de générateurs de gaz.

## **8. Équipements, instruments et autres dispositifs**

- 8.1 Les équipements, les instruments et autres dispositifs doivent être conçus, fabriqués, adaptés, situés, calibrés, qualifiés, vérifiés et entretenus comme l'exigent les opérations à effectuer dans l'environnement local. L'utilisateur doit acheter le matériel auprès d'un agent en mesure de lui fournir tout le soutien technique et l'entretien nécessaires au moment où il en a besoin.
- 8.2 Le laboratoire doit disposer du matériel d'analyse, des instruments ou autres dispositifs nécessaires à la bonne réalisation des analyses et/ou des étalonnages, des validations et des vérifications (y compris la préparation des échantillons et le traitement et l'analyse des données du test et/ou de l'étalonnage).
- 8.3 Les équipements, les instruments et autres dispositifs, y compris ceux utilisés pour l'échantillonnage, doivent satisfaire aux normes du laboratoire et être conformes aux spécifications standard en vigueur; ils doivent être vérifiés, qualifiés et/ou étalonnés régulièrement (voir deuxième

partie, section 12).

## 9. Contrats

### *Services d'achat et fournitures*

- 9.1 Le laboratoire doit avoir une procédure de sélection et d'achat des services et fournitures qu'il utilise et qui influent sur la qualité des analyses.
- 9.2 Le laboratoire doit évaluer les fournisseurs de produits consommables, fournitures et services essentiels pour la qualité des analyses, conserver les dossiers de ces évaluations et dresser une liste des fournisseurs agréés, qui ont apporté la preuve de prestations d'une qualité suffisante au regard des exigences du laboratoire.

### *Sous-traitance des analyses*

- 9.3 Lorsqu'un laboratoire sous-traite du travail, ce qui peut couvrir certaines analyses spécifiques, cela doit se faire avec des organismes agréés pour le type d'activité demandée. Le laboratoire a la responsabilité d'évaluer régulièrement la compétence du sous-traitant.
- 9.4 Lorsqu'un laboratoire fait des analyses pour un client et sous-traite une partie d'entre elles, il doit informer par écrit le client des dispositions prises et, le cas échéant, obtenir son approbation.
- 9.5 Il doit y avoir un contrat écrit qui établit clairement les devoirs et responsabilités de chaque partie, définit le travail faisant l'objet du contrat et les dispositions techniques prises en rapport avec ce travail. Le contrat devrait permettre au laboratoire de vérifier les installations et les compétences de l'organisme sous contrat et garantir l'accès du laboratoire aux dossiers et aux échantillons conservés.
- 9.6 L'organisme sous-traitant ne doit pas transmettre à un tiers le travail qui lui est confié sous contrat sans évaluation et approbation préalables de ces dispositions par le laboratoire.
- 9.7 Le laboratoire doit tenir un registre de tous les sous-traitants auxquels il a recours et un dossier d'évaluation de leurs compétences.
- 9.8 Le laboratoire assume la responsabilité de tous les résultats qu'il notifie, y compris ceux fournis par l'organisme sous-traitant.

## Deuxième partie. Produits, matériel, instruments et autres dispositifs

### 10. Réactifs

- 10.1 Tous les réactifs et produits chimiques, y compris les solvants et les produits utilisés dans les analyses et dosages, doivent être de qualité appropriée.
- 10.2 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.
- 10.3 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.

10.4 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.

10.5 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.

10.6 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.

10.7 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.

### ***Inspection visuelle***

10.8 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.

10.9 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.

### ***Eau***

- 10.10 L'eau doit être considérée comme un réactif. Il faut d'utiliser la qualité requise pour chaque analyse spécifique, telle que décrite dans les pharmacopées ou dans une méthode approuvée, lorsqu'il en existe une.
- 10.11 On prendra les précautions voulues pour éviter toute contamination au cours de l'approvisionnement, du stockage et de la distribution.
- 10.12 La qualité de l'eau doit être vérifiée régulièrement pour veiller à ce que les différentes catégories d'eau soient bien conformes aux spécifications appropriées.

### ***Stockage***

- 10.13 Les stocks de 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.
- 10.14 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.

## **11. Substances et matériaux de référence**

- 11.1 Des substances de référence (primaires ou secondaires (8)) sont utilisées pour l'analyse d'un échantillon.

*N.B.:* lorsqu'elles existent et conviennent pour l'analyse, les substances de référence pharmacopée doivent être utilisées. Lorsqu'une substance de référence de la pharmacopée n'a pas été définie, le fabricant doit alors utiliser sa propre substance de référence.

- 11.2 Des matériaux ou produits de référence peuvent être nécessaires pour l'étalonnage et/ou la qualification du matériel, des instruments ou autres dispositifs.

### ***Enregistrement et étiquetage***

- 11.3 Un numéro d'identification doit être attribué à toutes les substances de référence, à l'exception de celles fournies par la pharmacopée.
- 11.4 Un nouveau numéro d'identification doit être attribué à chaque nouveau lot.
- 11.5 Ce numéro doit figurer sur chaque flacon de la substance de référence.
- 11.6 Le numéro d'identification doit être reporté sur la fiche d'analyse à chaque fois que la substance de référence est utilisée (voir troisième partie, section 15.5). Dans le cas d'une substance de référence de la pharmacopée, le numéro du lot et/ou la déclaration de validité du lot utilisé, doit être joint à la fiche d'analyse.
- 11.7 Le registre de toutes les substances et des matériaux de référence doit être maintenu à jour et doit contenir les informations suivantes:
- a) le numéro d'identification de la substance ou du matériau;
  - b) la description précise de la substance ou du matériau;

- c) l'origine;
- d) la date de réception;
- e) la désignation du lot ou tout autre code d'identification;
- f) l'usage auquel la substance ou le matériau est destiné (par exemple substance de référence infrarouge, substance de référence des impuretés pour la chromatographie sur couche mince);
- g) le lieu de stockage dans le laboratoire et les conditions particulières de conservation;
- h) toute autre information éventuellement nécessaire (résultats des inspections visuelles, par exemple);
- i) la date de péremption ou la date de retest;
- j) le certificat (déclaration de validité du lot) d'une substance de référence de la pharmacopée et matériau de référence certifié indiquant l'usage, le contenu désigné, le cas échéant, et le statut (validité);
- k) dans le cas d'une substance de référence secondaire préparée et fournie par le fabricant, le certificat d'analyse.

11.8 Une personne doit être désignée responsable des substances et matériaux de référence.

11.9 Si le laboratoire national de contrôle de la qualité pharmaceutique est chargé de délivrer des substances de référence pour d'autres institutions, il doit alors créer une unité séparée pour la gestion de ces substances.

11.10 En plus, il faut conserver un fichier contenant tous les renseignements sur chaque substance de référence, y compris les fiches de sécurité.

11.11 Pour les substances de référence préparées au laboratoire, le fichier doit comprendre les résultats de toutes les analyses et les vérifications employées pour établir les substances de référence, ainsi que les dates de péremption ou de vérification; ces données doivent être signées par l'analyste responsable.

#### ***Tests de vérification (contrôle)***

11.12 Toutes les substances de référence préparées au laboratoire ou provenant de l'extérieur doivent être testées à intervalles réguliers de manière à s'assurer qu'aucune dégradation de la substance n'a eu lieu. L'intervalle dépend d'un certain nombre de facteurs, comme la stabilité du produit, les conditions de stockage appliquées, le type de récipient et l'intensité de l'utilisation (à quelle fréquence le récipient est ouvert et refermé). Pour en savoir plus sur la manipulation, la conservation et les tests de vérification pour les substances de référence, consulter la directive générale relative à la constitution, à la conservation et à la distribution des produits chimiques de référence (*WHO General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances*) (8).

11.13 Les résultats de ces tests doivent être consignés et signés par l'analyste responsable.

11.14 Au cas où le résultat du test de vérification d'une substance de référence n'est pas conforme, il faut procéder à une vérification rétrospective des analyses effectuées avec cette substance depuis le test précédent. Une analyse de risque pourra être effectuée pour évaluer les résultats des vérifications rétrospectives et envisager d'éventuelles actions correctives.

11.15 Les substances de référence des pharmacopées sont testées régulièrement et l'on retrouvera par divers moyens, sites Web ou catalogues par exemple, leur validité (statut actuel) dans la pharmacopée qui les publie. Le laboratoire n'a pas besoin de les tester de nouveau, dans la mesure où les substances de référence sont conservées conformément aux conditions de stockage

préconisées.

## 12. Étalonnage, vérification du fonctionnement et qualification du matériel, des instruments et autres dispositifs

- 12.1 Il doit y avoir, si possible, un moyen d'identification unique pour chaque élément du matériel, instrument ou autre dispositif utilisé pour les analyses, la vérification et/ou l'étalonnage.
- 12.2 Tout matériel, instrument et autre dispositif (par exemple verrerie volumétrique et distributeurs automatiques) nécessitant un étalonnage doit être étiqueté, codé ou répertorié par tout moyen que ce soit pour indiquer le statut de l'étalonnage et la date à laquelle il devra être de nouveau étalonné.
- 12.3 Le matériel de laboratoire doit passer les procédures de qualification de la conception, qualification de l'installation, qualification opérationnelle et qualification de la performance (voir les définitions de ces termes dans le glossaire) (11). Selon la fonction et le fonctionnement d'un instrument, on peut omettre la qualification de la conception pour un instrument standard du commerce, la qualification de l'installation, la qualification opérationnelle et la qualification de la performance pouvant être considérées comme des indicateurs suffisants d'une conception adaptée.
- 12.4 Selon le cas, les performances du matériel doivent être vérifiées à intervalles réguliers, conformément à un plan établi par le laboratoire.
- 12.5 Le matériel de mesurage doit être régulièrement étalonné selon un plan établi par le laboratoire (11).
- 12.6 Des procédures particulières doivent être fixées pour chaque type de matériel de mesurage, en tenant compte du type d'appareil, de la fréquence d'utilisation et des recommandations du fournisseur. Par exemple:
  - les pH-mètres sont vérifiés avec des solutions tampons certifiées avant utilisation;
  - les balances sont vérifiées chaque jour au moyen d'un étalonnage interne et en utilisant régulièrement des poids de contrôle adaptés, et l'on procède chaque année à la requalification à l'aide de poids de référence certifiés.
- 12.7 Seul le personnel autorisé peut faire fonctionner le matériel, les instruments et les autres dispositifs. Des procédures à jour sur l'utilisation, l'entretien, la vérification, la qualification et l'étalonnage du matériel, des instruments et des autres dispositifs (y compris tout manuel relatif fourni par le fabricant) doivent être facilement consultables par le personnel approprié du laboratoire, accompagnés d'un calendrier des dates auxquelles la vérification et/ou l'étalonnage devront être effectués.
- 12.8 Un dossier doit être établi pour chaque élément du matériel, instrument ou autre dispositif utilisé pour les analyses, les vérifications et/ou les étalonnages. Ces dossiers doivent renfermer au minimum les indications suivantes:
  - a) le nom de l'appareil, de l'instrument ou du dispositif;
  - b) le nom du fabricant, le modèle de l'appareil, le numéro de série ou tout autre moyen d'identification unique;
  - c) la qualification, la vérification et/ou l'étalonnage requis;
  - d) sa localisation actuelle, le cas échéant;
  - e) les instructions du fabricant, si elles sont disponibles, ou l'endroit où elles se trouvent;
  - f) les dates, les résultats et les copies des rapports, vérifications et certificats de tous les étalonnages, réglages, critères d'acceptation et la date prévue pour la prochaine qualification, vérification et/ou étalonnage;

- g) l'entretien effectué à ce jour et le plan d'entretien;
- h) un historique des détériorations, dysfonctionnements, modifications ou réparations.

Il est également recommandé de conserver la trace et les observations complémentaires concernant le moment auquel le matériel, les instruments ou les dispositifs ont été utilisés.

- 12.9 Les procédures doivent comporter des instructions pour la manipulation, le transport et le stockage du matériel de mesurage en toute sécurité. Au moment de le réinstaller, la requalification du matériel est requise pour garantir son bon fonctionnement.
- 12.10 Des procédures d'entretien doivent être établies, par exemple une équipe de spécialistes, en interne ou en externe, doit régulièrement faire l'entretien, qui sera suivi d'une vérification de la performance.
- 12.11 Le matériel, les instruments et autres dispositifs, qui ont été trop chargés ou mal manipulés, et qui ont donné des résultats suspects, défectueux ou en dehors des limites spécifiées, doivent être retirés du service et clairement étiquetés ou marqués. Dans la mesure possible, ils ne doivent pas être réutilisés avant d'avoir été réparés et requalifiés.
- 12.12 Quand, pendant un certain temps, le matériel, les instruments et autres dispositifs ne sont pas sous le contrôle direct du laboratoire ou qu'ils ont subi de grosses réparations, le laboratoire doit requalifier son matériel pour s'assurer qu'il convient à l'usage auquel il est destiné.

*N.B.*: pour en savoir plus sur l'étalonnage, la vérification des performances et la qualification du matériel, consulter:

- *Les méthodes de vérification et d'étalonnage des réfractomètres, des thermomètres utilisés dans la détermination des températures de fusion et des potentiomètres servant à la détermination du pH, de même que celles pour vérifier la fiabilité des échelles de longueurs d'onde des spectrophotomètres et spectrofluorimètres dans l'ultraviolet et l'infrarouge dans la Pharmacopée internationale (19);*
- *Les directives spécifiques pour la qualification du matériel, élaborées par le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (20);*
- *Le chapitre général de la Pharmacopée des États-Unis d'Amérique sur la qualification des instruments analytiques (21).*

## 13. Traçabilité

- 13.1 Le résultat d'une analyse doit pouvoir être rattaché, si nécessaire, en fin de chaîne à une substance de référence primaire.
- 13.2 Tous les étalonnages ou la qualification des instruments doivent pouvoir être rattachés à des matériaux de référence certifiés et à des unités SI (traçabilité métrologique).

## Troisième partie. Méthodes de travail

### 14. Réception des échantillons

Les sections 14.1 à 14.3 sont applicables aux laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique.

- 14.1 Un laboratoire peut recevoir des échantillons pour des essais de conformité ou des essais d'investigation. Dans le premier cas, il peut s'agir d'échantillons prélevés systématiquement pour le

contrôle, d'échantillons présumés non conformes aux spécifications ou d'échantillons dans le cadre de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. Il est important de travailler en étroite collaboration avec ceux qui fournissent les échantillons. Il faut en particulier que la taille de l'échantillon soit suffisante pour permettre, le cas échéant, de reproduire un certain nombre d'analyses (voir troisième partie, section 14.3) et d'en conserver une partie (voir troisième partie, section 20).

- 14.2 Lorsque des échantillons sont soumis dans le cadre d'investigations, ils peuvent avoir différentes origines: douanes, police, inspection pharmaceutique par exemple. Il peut s'agir de substances ou produits suspects, illégaux ou de contrefaçons. D'ordinaire, le principal objectif est alors d'identifier la substance ou un ingrédient dans le produit et, si l'on dispose d'une quantité suffisante de substance ou de produit, d'en estimer la pureté ou la teneur. Des méthodes de criblage bien documentées doivent avoir été mises en place, ainsi que des méthodes analytiques de confirmation pour une identification certaine de la substance ou d'un composant. S'il est nécessaire d'estimer la teneur d'un composant identifié, on applique alors une méthode d'analyse quantitative adaptée. La valeur obtenue doit être consignée avec, le cas échéant, une indication de l'incertitude de mesure (voir troisième partie, section 18.10).
- 14.3 Avant soumission au laboratoire, il est courant de diviser chaque échantillon prélevé en trois parties à peu près égales:
- une pour l'analyse immédiate;
  - une deuxième pour la confirmation de l'analyse, le cas échéant;
  - la troisième à conserver en cas de litige.
- 14.4 Si le laboratoire est chargé de l'échantillonnage des substances, matières ou produits pour l'analyse ultérieure, il doit alors avoir un plan et une procédure interne d'échantillonnage qui est mis à la disposition de tous les analystes et techniciens travaillant dans le laboratoire. Les échantillons doivent être représentatifs du lot à partir duquel ils sont prélevés et l'échantillonnage doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ou effet indésirable sur la qualité, ainsi que tout mélange des matières à analyser. Toutes les données pertinentes sur l'échantillonnage doivent être consignées.

*N.B.:* des directives pour l'échantillonnage des produits pharmaceutiques et des matières connexes ont été adoptées par le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques à sa trente-neuvième session (22).

### ***Demande d'analyse***

- 14.5 Un formulaire standard de demande d'analyse doit être rempli et doit accompagner chaque échantillon soumis au laboratoire. Dans le cas du laboratoire d'un fabricant de produits pharmaceutiques, les modalités à suivre peuvent se trouver dans le dossier principal de production.
- 14.6 Le formulaire de demande d'analyse doit fournir ou laisser des espaces pour les renseignements suivants:
- a) le nom de l'institution ou de l'inspecteur ayant fourni l'échantillon;
  - b) l'origine du produit;
  - c) une description complète du médicament, avec sa composition, sa dénomination commune internationale (DCI) (si elle est connue) et le(s) nom(s) de spécialité;
  - d) la forme galénique, la concentration ou le dosage, le fabricant, le numéro de lot (s'il est connu) et le numéro d'autorisation de mise sur le marché;
  - e) la taille de l'échantillon;
  - f) le motif de la demande d'analyse;
  - g) la date à laquelle l'échantillon a été recueilli;

- h) la taille du lot de livraison dans lequel il a été prélevé, le cas échéant;
- i) la date de péremption (pour les produits pharmaceutiques) ou la date de retest (pour les PAP et les excipients);
- j) la spécification à utiliser pour l'analyse;
- k) les observations complémentaires (par exemple des anomalies trouvées ou des dangers qui s'y associent);
- l) les conditions de stockage requises.

14.7 Le laboratoire doit examiner la demande d'analyse pour s'assurer que:

- a) les demandes sont correctement définies et que le laboratoire a la capacité et les ressources pour les satisfaire;
- b) les analyses et/ou méthodes appropriées sont sélectionnées et permettent de satisfaire les demandes du client.

Tout problème doit être résolu avec l'auteur de la demande d'analyse avant de commencer les essais et il convient de conserver la trace de cet examen.

#### ***Enregistrement et étiquetage***

14.8 Un numéro d'enregistrement doit être attribué à tous les échantillons nouvellement arrivés et les documents qui les accompagnent (demande d'analyse, par exemple). On attribue des numéros d'enregistrement différents aux demandes faisant référence à deux ou plusieurs médicaments, à différentes formes galéniques, à différents lots d'un même médicament ou à différentes origines pour un même lot. Le cas échéant, un numéro d'enregistrement unique est également attribué à tout échantillon qui sera conservé (voir troisième partie, section 20).

14.9 Une étiquette portant le numéro d'enregistrement doit être apposée à chaque récipient de l'échantillon en évitant de masquer d'autres inscriptions ou mentions.

14.10 Un registre doit être tenu, sous la forme d'un livre, d'un fichier ou d'un système de traitement des données, pour y consigner les renseignements suivants:

- a) le numéro d'enregistrement de l'échantillon;
- b) la date de réception;
- c) l'unité dans laquelle l'échantillon a été envoyé.

#### ***Inspection visuelle de l'échantillon soumis à l'analyse***

14.11 Le personnel du laboratoire doit immédiatement procéder à une inspection visuelle de l'échantillon reçu pour s'assurer de la conformité de l'étiquetage avec les renseignements figurant dans la demande d'analyse. Les résultats doivent être enregistrés, datés et signés. En cas d'anomalie ou d'échantillon manifestement endommagé, le fait doit être consigné sans retard sur le formulaire de demande d'analyse. Toute question doit être immédiatement transmise à celui qui a fourni l'échantillon.

#### ***Conservation***

14.12 L'échantillon avant analyse, l'échantillon conservé (voir troisième partie, section 20) et toute fraction de l'échantillon restant après l'exécution de tous les essais demandés, doivent être conservés en toute sécurité, en tenant compte des conditions de conservation (22, 23) indiquées pour l'échantillon.

### ***Transmission pour analyse***

- 14.13 Le responsable détermine l'unité spécifique à laquelle l'échantillon est envoyé pour analyse.
- 14.14 L'examen d'un échantillon ne doit pas commencer avant d'avoir reçu la demande d'analyse correspondante.
- 14.15 L'échantillon doit être conservé dans de bonnes conditions jusqu'à ce que toute la documentation nécessaire ait été reçue.
- 14.16 Il ne peut y avoir acceptation verbale d'une demande d'analyse qu'en cas d'urgence. Tous les renseignements doivent être immédiatement consignés en attendant de recevoir la confirmation écrite.
- 14.17 Sauf utilisation d'un système informatisé, des copies ou des doubles de toute la documentation doivent accompagner chaque échantillon numéroté envoyé dans une unité donnée.
- 14.18 Les analyses doivent être effectuées comme indiqué dans la troisième partie, section 17.

## **15. Fiche d'analyse**

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

### ***Utilité***

- 15.2 La fiche d'analyse renferme les preuves justificatives:
- confirmant que l'échantillon a été examiné conformément aux exigences; ou
  - étayant un résultat hors spécifications (voir troisième partie, sections 18.1-18.3).

### ***Utilisation***

- 15.3 On utilise en général une fiche d'analyse séparée pour chaque échantillon ou groupe d'échantillons numéroté.
- 15.4 Les fiches d'analyses provenant de différentes unités pour un même échantillon doivent être réunies.

### ***Contenu***

- 15.5 La fiche d'analyse doit fournir les informations suivantes:
- a) le numéro d'enregistrement de l'échantillon (voir troisième partie, section 14.9);
  - b) la numérotation des pages, avec le nombre total de pages (annexes comprises);
  - c) la date de la demande d'analyse;
  - d) la date à laquelle l'analyse a été commencée et celle à laquelle elle a été terminée;
  - e) le nom et la signature de l'analyste;
  - f) une description de l'échantillon reçu;
  - g) les références aux spécifications et une description complète des méthodes d'analyse de l'échantillon, sans omettre les limites;
  - h) l'identification du matériel d'analyse utilisé (voir deuxième partie, section 12.1);
  - i) le numéro d'identification de toute substance de référence utilisée (voir deuxième partie,



section 11.5);

- j) s'il y a lieu, les résultats de l'essai de conformité du système;
- k) l'identification des réactifs et solvants utilisés;
- l) les résultats obtenus;
- m) l'interprétation des résultats et les conclusions finales (l'échantillon est-il conforme ou non aux spécifications), approuvées et signées par le superviseur;
- n) toutes les observations complémentaires, par exemple des informations à usage interne (voir troisième partie, section 17.1), ou des notes détaillées sur les spécifications retenues et les méthodes d'évaluation employées (voir troisième partie, section 15.9), ou tout écart par rapport à la méthode prescrite, qui doit être approuvée et notifiée, ou encore si et quand des fractions d'échantillon ont été transmises à d'autres unités pour des analyses particulières et la date à laquelle les résultats ont été reçus.

15.6 Toutes les valeurs obtenues pour chaque essai, y compris les résultats des blancs, doivent être immédiatement inscrites sur la fiche d'analyse et toutes les données graphiques, qu'elles soient obtenues à partir d'enregistreurs ou reportées à la main, doivent être jointes ou pouvoir être retrouvées dans un fichier ou document électronique où elles sont disponibles.

15.7 Une fois remplie, la fiche d'analyse est signée par le ou les analystes responsables, puis vérifiée, approuvée et signée par le superviseur.

15.8 Si une erreur est faite dans une fiche d'analyse ou s'il faut modifier des données ou du texte, les anciennes informations doivent être biffées en les rayant d'un seul trait (elles ne doivent être ni effacées, ni rendues illisibles) et les nouvelles informations inscrites à côté. La personne procédant à ces modifications doit les signer et inscrire la date à laquelle elles sont faites. Le motif du changement doit aussi être indiqué sur la fiche d'analyse (des procédures adaptées doivent être en place pour la modification des fiches électroniques).

#### ***Choix des spécifications à utiliser***

15.9 Les spécifications nécessaires pour évaluer l'échantillon peuvent se trouver dans la demande d'analyse ou le dossier principal de production. En l'absence d'instructions précises, on peut utiliser la spécification figurant dans une pharmacopée nationale officielle ou, à défaut, la spécification officiellement approuvée par le fabricant ou toute autre spécification reconnue au plan national. Si aucune méthode adaptée n'est disponible:

- a) la spécification figurant dans l'autorisation de mise sur le marché ou la licence du produit peut être demandée auprès du titulaire de l'autorisation ou du fabricant et vérifiée par le laboratoire;
- b) les exigences peuvent être fixées par le laboratoire lui-même sur la base des informations publiées et toute méthode employée doit être validée par le laboratoire d'analyse (voir troisième partie, section 16).

15.10 Pour les spécifications officielles, la version en vigueur de la pharmacopée applicable doit être disponible.

#### ***Archivage***

15.11 La fiche d'analyse doit être conservée à l'abri avec toutes les pièces jointes, dont les calculs et les enregistrements des appareils.

## 16. Validation des méthodes d'analyse

- 16.1 Toutes les méthodes d'analyses mises en œuvre doivent convenir à l'utilisation recherchée, ce que démontre la validation (24). Celle-ci sert aussi à établir les critères d'acceptation pour les essais de conformité du système, utilisés ensuite pour vérifier la méthode analytique avant l'analyse.
- 16.2 La validation doit se faire selon un protocole de validation couvrant les paramètres de performances analytiques à vérifier pour les divers types de méthodes analytiques. Le Tableau 1 donne une liste des paramètres typiques à étudier (dans la phase de mise au point d'une méthode analytique, la robustesse doit également être envisagée, c'est-à-dire la capacité de la méthode à donner des résultats d'une exactitude et d'une précision acceptables dans des conditions variées). Les résultats doivent être documentés dans le rapport de validation.

Tableau 1

### Paramètres à étudier pendant la validation des méthodes analytiques

Type de méthode analytique	Identification	Impuretés		Dosage • Dissolution (mesurage seulement) • teneur/activité
		Tests quantitatifs	Tests limites	
Caractéristiques				
Exactitude	–	+	–	+
Fidélité				
Répétabilité	–	+	–	+
Précision intermédiaire <sup>a</sup>	–	+	–	+
Spécificité	+	+	+	+
Limite de détection	–	– <sup>b</sup>	+	–
Limite de quantification	–	+	–	–
Linéarité	–	+	–	+
Gamme	–	+	–	+

– Paramètre qui n'est pas évalué normalement; + paramètre à évaluer normalement.

<sup>a</sup> Dans les cas où une étude de reproductibilité a été faite, la précision intermédiaire n'est pas nécessaire.

<sup>b</sup> Parfois nécessaire dans certains cas.

- 16.3 On considère que les méthodes de la pharmacopée sont validées pour l'usage voulu telles que prescrites dans la ou les monographies. Toutefois, le laboratoire doit aussi confirmer que, par exemple, pour un produit pharmaceutique fini (PPF) particulier examiné pour la première fois, aucune interférence n'apparaît du fait des excipients présents ou que, pour un PAP, les impuretés provenant d'une nouvelle voie de synthèse sont suffisamment différenciées. Si la méthode de la pharmacopée est adaptée à un autre usage, elle doit alors être validée pour une telle utilisation afin de démontrer qu'elle est adaptée au but qui lui est assigné.
- 16.4 Les essais de conformité du système font partie intégrante de nombreuses méthodes analytiques. Ils se fondent sur le fait que le matériel, l'électronique, les opérations analytiques et les échantillons à analyser contribuent au système. La nature des essais de conformité du système à mettre en œuvre dépend du type de méthode utilisée. Ces essais sont utilisés pour la vérification des méthodes de la pharmacopée ou des méthodes analytiques validées et doivent être réalisés avant l'analyse. Dans la mesure où les critères de conformité du système sont satisfaits, on considère que la méthode ou la procédure convient bien à l'usage auquel elle est destinée.

*N.B.*: si on analyse un grand nombre d'échantillons en série, des essais appropriés de conformité du système doivent être effectués pendant toute la série pour apporter la preuve que la méthode donne des résultats satisfaisants.

La vérification n'est pas indispensable pour les méthodes de base de la pharmacopée telles que (liste non exhaustive) la mesure du pH, la perte à la dessiccation ou les méthodes chimiques par voie humide.

16.5 Une modification majeure de la méthode analytique, de la composition du produit testé ou de la synthèse du PAP nécessite la revalidation de la méthode analytique.

*N.B.:* pour en savoir plus sur la validation des méthodes analytiques, on peut consulter:

- la directive élaborée par la Conférence internationale sur l'harmonisation des normes techniques pour l'homologation des médicaments destinés à l'usage humain (ICH) (25);
- la directive élaborée par le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) (26);
- les chapitres généraux de la *Pharmacopée des États-Unis d'Amérique* sur la validation des méthodes officielles et sur la vérification des méthodes officielles (27).

## 17. Analyse

17.1 L'échantillon doit être analysé conformément au programme de travail du laboratoire après achèvement des étapes préliminaires. Si cela est impossible, il faut indiquer pourquoi, par exemple sur la fiche d'analyse (voir troisième partie, section 15), et conserver l'échantillon sous clé dans un endroit spécial (voir troisième partie, section 14.12).

17.2 Il arrive que certains tests exigés doivent être effectués par une autre unité ou service ou par un laboratoire extérieur spécialisé (voir première partie, section 9). La personne responsable doit préparer la demande et organiser le transfert du nombre requis d'unités (bouteilles, flacons, comprimés) de l'échantillon. Le numéro correct d'enregistrement doit être apposé sur chacune de ces unités. Lorsque le rapport d'analyse contient des résultats de tests exécutés par des sous-traitants, ceux-ci doivent être identifiés en tant que tels.

17.3 Les indications détaillées sur les exigences officielles de la pharmacopée figurent habituellement dans les prescriptions générales et les monographies spécifiques de la pharmacopée concernée. Les méthodes d'analyse doivent être décrites en détail et donner suffisamment d'informations pour permettre à un analyste correctement formé de réaliser l'analyse de manière fiable. Lorsque des critères de conformité du système sont définis dans la méthode, ils doivent être remplis. Tout écart de la méthode d'analyse doit être approuvé et documenté.

## 18. Évaluation des résultats d'analyse

18.1 Les résultats doivent être examinés et, le cas échéant, évalués statistiquement après que toutes les analyses aient été faites pour déterminer s'ils sont compatibles entre eux et s'ils satisfont aux spécifications. L'évaluation doit tenir compte des résultats de toutes les analyses (l'ensemble des données des tests). Chaque fois que l'on obtient des résultats douteux (atypiques), il faut faire une investigation. On vérifie alors l'ensemble de la méthode d'analyse, conformément au système interne de gestion de la qualité (voir aussi première partie, section 2).

18.2 Quand un résultat douteux (préssumé hors spécifications) a été trouvé, le superviseur doit entreprendre, avec l'analyste ou le technicien, un examen des différentes méthodes appliquées pendant tout le processus avant d'autoriser à recommencer l'analyse. Il faut alors suivre les étapes suivantes:

- a) confirmer avec l'analyste ou le technicien que la ou les méthodes appropriées ont bien été appliquées et suivies correctement;

- b) étudier les données brutes pour repérer d'éventuelles divergences;
  - c) vérifier tous les calculs;
  - d) vérifier que le matériel utilisé a bien été qualifié et étalonné et que les tests de conformité du système ont bien été exécutés et étaient satisfaisants;
  - e) s'assurer que ce sont bien les réactifs, solvants et substances de référence indiqués qui ont été utilisés;
  - f) confirmer que c'est bien la verrerie correcte qui a été utilisée;
  - g) veiller à ce que les préparations d'origine des échantillons ne soient pas jetées avant d'avoir terminé les investigations.
- 18.3 L'identification d'une erreur ayant provoqué un résultat aberrant invalide le résultat et l'échantillon devra être de nouveau analysé. On ne peut exclure les résultats douteux que s'ils sont clairement dus à une erreur qui a été identifiée. Il arrive parfois que les résultats des investigations ne soient pas concluants, aucune cause évidente n'ayant pu être identifiée, auquel cas il faut faire une détermination de confirmation par un autre analyste, qui doit être au moins aussi expérimenté et compétent pour la méthode analytique que le premier analyste. L'obtention d'une valeur semblable indique un résultat hors spécifications. Toutefois, une nouvelle confirmation, au moyen d'une autre méthode validée s'il en existe, peut être souhaitable.
- 18.4 Une procédure doit avoir été mise en place pour les investigations sur un résultat hors spécifications. Il doit indiquer clairement combien de fois il faut refaire les analyses (sur la base de principes statistiques solides). Toutes les investigations et leurs conclusions doivent être consignées. En cas d'erreur, toute mesure corrective ou préventive prise doit être enregistrée et mise en œuvre.
- 18.5 Il faut **reporter** de tous les résultats individuels (toutes les données de test) avec leurs critères d'acceptation.
- 18.6 Toutes les conclusions doivent être inscrites sur la fiche d'analyse (voir troisième partie, section 15) par l'analyste et signées par le superviseur.
- N.B.:* pour en savoir plus sur l'évaluation et les comptes rendus des résultats d'analyse, on peut consulter:
- la directive élaborée par la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique (5);
  - la directive élaborée par le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) (28).

### ***Rapport d'analyse***

- 18.7 Ce rapport est une compilation des résultats et indique les conclusions de l'examen d'un échantillon. Il doit être:
- (a) préparé par le laboratoire;
  - (b) basé sur la fiche d'analyse (voir troisième partie, section 15).
- 18.8 Toute modification du rapport original nécessite de produire un nouveau document corrigé.
- 18.9 Les limites de concentration sont fixées dans la pharmacopée en tenant compte de l'incertitude de mesure et il convient de définir au préalable la capacité de production et les critères d'acceptation d'un résultat analytique. Selon les réglementations actuelles, ni les pharmacopées, ni les ANRP n'exigent d'exprimer les valeurs trouvées avec l'incertitude qui s'y associe pour les tests de conformité. En revanche, quand on donne les résultats d'analyses d'investigation et bien que le principal objectif soit d'identifier une substance dans l'échantillon, une détermination de la

concentration pourra être demandée, auquel cas il faut également mentionner l'estimation de l'incertitude.

18.10 On peut estimer l'incertitude de mesure de différentes manières, par exemple:

- a) en préparant un bilan d'incertitudes pour chaque élément d'incertitude repéré dans une méthode analytique (approche ascendante);
- b) à partir des données de la validation et des cartes de contrôle (29);
- c) à partir des données obtenues avec les tests de performance ou les essais collaboratifs (approche descendante).

*N.B.:* diverses directives donnent davantage de détails à ce sujet (9, 10, 30, 31, 32).

### ***Contenu du rapport d'analyse***

18.11 Il doit fournir les renseignements suivants:

- a) le numéro d'enregistrement de l'échantillon au laboratoire;
- b) le numéro du rapport donné par le laboratoire;
- c) le nom et l'adresse du laboratoire analysant l'échantillon;
- d) le nom et l'adresse du demandeur de l'analyse;
- e) le nom, la description et le numéro de lot de l'échantillon, le cas échéant;
- f) une introduction donnant le contexte et la finalité de l'investigation;
- g) une référence aux spécifications utilisées pour analyser l'échantillon ou une description détaillée des méthodes employées (échantillon pour une analyse d'investigation), avec les limites;
- h) les résultats de tous les tests effectués ou les résultats numériques avec l'écart type pour tous les tests effectués (selon le cas);
- i) une discussion des résultats obtenus;
- j) une conclusion établissant si le ou les échantillons s'inscrivent ou non dans les limites fixées par les spécifications utilisées ou, pour un échantillon analysé à des fins d'investigation, la ou les substances ou composants identifiés;
- k) la date d'exécution et d'achèvement des tests;
- l) la signature du chef de laboratoire ou d'une personne habilitée;
- m) le nom et l'adresse du fabricant d'origine et, le cas échéant, du reconditionneur et/ou du négociant;
- n) la conformité (ou la non-conformité) du ou des échantillons aux normes;
- o) la date de réception de l'échantillon;
- p) la date de péremption ou la date de retest;
- q) une déclaration indiquant qu'il est interdit de reproduire le rapport d'analyse, dans son intégralité ou en partie, sans l'autorisation du laboratoire.

## 19. Certificat d'analyse

19.1 On prépare un certificat d'analyse pour chaque lot d'une substance ou d'un produit et il donne en général les informations suivantes:

- a) le numéro d'enregistrement de l'échantillon;
- b) la date de réception;
- c) le nom et l'adresse du laboratoire analysant l'échantillon;
- d) le nom et l'adresse du demandeur de l'analyse;
- e) le nom, la description et le numéro de lot de l'échantillon, le cas échéant;
- f) le nom et l'adresse du fabricant d'origine et, le cas échéant, ceux du reconditionneur et/ou du négociant;
- g) la référence de la spécification utilisée pour l'analyse de l'échantillon;
- h) les résultats de tous les tests effectués (moyennes et écart type, le cas échéant) avec les limites autorisées;
- i) une conclusion établissant si, oui ou non, l'échantillon se trouvait dans les limites fixées par la spécification;
- j) la date de péremption ou la date de retest, le cas échéant;
- k) la date à laquelle les tests ont été achevés;
- l) la signature du responsable du laboratoire ou d'une personne habilitée.

*N.B.:* le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques a adopté à sa trente-sixième réunion une directive sur le certificat d'analyse modèle (*Guideline on model certificate of analysis*) (3).

## 20. Conservation des échantillons

20.1 Les échantillons doivent être conservés conformément aux prescriptions de la législation ou du demandeur de l'analyse. L'échantillon doit être conservé en quantité suffisante pour permettre de refaire au moins deux fois les analyses. L'échantillon doit être conservé dans son emballage définitif.

## Quatrième partie. Sécurité

### 21. Règles générales

21.1 Les instructions générales et particulières relatives à la sécurité et conformes au risque identifié doivent être à la disposition de chaque membre du personnel et complétées régulièrement comme il convient (instructions écrites, affiches, supports audiovisuels, par exemple, et parfois séminaires).

21.2 Les règles générales de la sécurité au travail, conformes à la réglementation nationale et aux procédures, comprennent normalement:

- a) la mise à disposition des fiches de sécurité pour le personnel avant l'exécution des analyses;
  - b) l'interdiction de fumer, de manger et de boire dans le laboratoire;
  - c) une bonne connaissance, par le personnel, de l'utilisation du matériel de lutte contre les incendies, extincteurs, couvertures, masques à gaz, etc.;
  - d) le port de blouses de laboratoire ou d'autres vêtements protecteurs, y compris de protections oculaires;
  - e) les précautions particulières qui conviennent pour la manipulation, par exemple, des substances très actives, infectieuses ou volatiles;
  - f) la manipulation des échantillons très toxiques et/ou génotoxiques dans une installation spécialement conçue à cet effet pour éviter le risque de contamination;
  - g) l'étiquetage complet de tous les récipients de produits chimiques comprenant des mises en garde bien visibles («Poison», «Inflammable», «Produit radioactif», etc.) à chaque fois que nécessaire;
  - h) l'isolement électrique suffisant et des systèmes anti-étincelle pour tout le câblage et le matériel électrique, y compris les réfrigérateurs;
  - i) l'observation des règles de sécurité lors de la manipulation des bonbonnes de gaz comprimé et la bonne connaissance, par le personnel, des codes couleurs d'identification;
  - j) la nécessité, bien présente à l'esprit du personnel, d'éviter de travailler seul dans le laboratoire;
  - k) la fourniture du matériel de premiers secours et la formation du personnel aux techniques de premiers secours, aux soins d'urgence et à l'utilisation des antidotes.
- 21.3 Des vêtements protecteurs doivent être disponibles, notamment des protections oculaires, des masques et des gants. Des douches de sécurité doivent être installées. On utilisera des poires en caoutchouc sur les pipettes et les siphons manuels. Le personnel doit savoir manipuler en toute sécurité la verrerie de laboratoire, les réactifs corrosifs et les solvants, et plus particulièrement savoir utiliser les collecteurs ou conteneurs de sécurité pour éviter tout déversement accidentel. On fera des mises en garde et on donnera des instructions et précautions d'utilisation lorsque le travail implique des réactions violentes, incontrôlables ou dangereuses, dues à la manipulation de réactifs spécifiques (par exemple le mélange d'eau et d'acides, d'acétone-chloroforme et d'ammoniaque), de produits inflammables, d'agents oxydants ou radioactifs et, surtout, de produits biologiques, comme des agents infectieux. On utilisera des solvants sans peroxyde. Le personnel doit connaître les méthodes pour éliminer sans danger les produits indésirables corrosifs ou dangereux, en les neutralisant ou en les désactivant, ainsi que l'élimination complète et sans danger du mercure et de ses sels.
- 21.4 Les produits toxiques ou dangereux doivent être signalés et étiquetés correctement, mais aucun autre produit chimique ou biologique ne doit être considéré à priori comme sûr. Il faut éviter tout contact inutile avec des réactifs, en particulier les solvants et leurs vapeurs. L'utilisation de produits cancérigènes et mutagènes connus doit être limitée ou totalement exclue si la réglementation nationale l'exige. Le remplacement des solvants et réactifs toxiques par des produits moins toxiques ou la limitation de leur utilisation doit toujours être l'objectif, en particulier lorsqu'on met au point de nouvelles techniques.

## Références bibliographiques

1. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007.
2. Organisation internationale de normalisation. *Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais.* ISO/IEC 17025: 2005.
3. Model certificate of analysis. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002, annexe 10 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 902).
4. Vocabulaire international de métrologie – Concepts fondamentaux et généraux et termes associés. *VIM 3<sup>e</sup> édition, Comité commun pour les guides en métrologie (JCGM) 200: 2008* ([http://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM\\_200\\_2008.pdf](http://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf)).
5. *Guidance for industry – Investigating out-of-specification test results for pharmaceutical production.* US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October 2006 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070287.pdf>).
6. Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999, annexe 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 885).
7. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999, annexe 5 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 885).
8. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007, annexe 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 943).
9. Organisation internationale de Normalisation. *Lignes directrices relatives à l'utilisation d'estimations de la répétabilité, de la reproductibilité et de la justesse dans l'évaluation de l'incertitude de mesure. 2004 (ISO Guide 21748).*
10. Organisation internationale de Normalisation/Commission électrotechnique internationale. *Incertitude de mesure – Partie 3: Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM: 1995) 2008 (ISO/IEC Guide 98-3).*
11. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Qualification of systems and equipment. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, annexe 4, appendice 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937).
12. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, annexe 4, appendice 5 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937).
13. Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: Validation of laboratory computerized systems. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2005.
14. Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: *Electronic data archiving.*



- International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2007.
15. *Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11): Electronic records; electronic signatures.* US Food and Drug Administration. The current status of 21 CFR Part 11 Guidance is located under Regulations and Guidance at: <http://www.fda.gov/cder/gmp/index.htm> - see background: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03-4312.pdf>.
  16. Computerized systems. In: *The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4. Good manufacturing practice (GMP) guidelines.* Annex 11 (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx11en.pdf>).
  17. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité: PA/PH/OMCL (08) 69 3R – *Validation of computerised systems – core document* ([http://www.edqm.eu/site/Validation\\_of\\_Computerised\\_Systems\\_Core\\_Documentpdf-en-8390-2.html](http://www.edqm.eu/site/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Documentpdf-en-8390-2.html)) and its annexes:
    - PA/PH/OMCL (08) 87 2R – Annex 1: Validation of computerised calculation systems: example of validation of in-house software ([http://www.edqm.eu/site/NEW\\_Annex\\_1\\_Validation\\_of\\_computerised\\_calculationpdf-en-8391-2.html](http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculationpdf-en-8391-2.html)),
    - PA/PH/OMCL (08) 88 R – Annex 2: Validation of Databases (DB), Laboratory Information Management Systems (LIMS) and Electronic Laboratory Notebooks (ELN) ([http://www.edqm.eu/site/NEW\\_Annex\\_2\\_Validation\\_of\\_Databases\\_DB\\_Laboratory\\_pdf-en-8392-2.html](http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_pdf-en-8392-2.html)),
    - PA/PH/OMCL (08) 89 R – Annex 3: Validation of computers as part of test equipment ([http://www.edqm.eu/site/NEW\\_Annex\\_3\\_Validation\\_of\\_computers\\_as\\_part\\_of\\_tespdf-en-8393-2.html](http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tespdf-en-8393-2.html)).
  18. *Lignes directrices pour les bonnes pratiques de laboratoire et lignes directrices pour les essais de produits chimiques.* Organisation de Coopération et de Développement économiques (OCDE), Direction de l'Environnement, Sécurité des Produits chimiques. ([http://www.oecd.org/document/63/0,3343,en\\_2649\\_34381\\_2346175\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/63/0,3343,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,00.html)).
  19. *La Pharmacopée internationale*, Quatrième édition (avec premier supplément, en anglais seulement). Vol. 2. Methods of analysis. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (<http://www.who.int/phint>).
  20. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité:
    - PA/PH/OMCL (08) 73 – Qualification of equipment ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW\\_Qualification\\_of\\_equipment\\_core\\_document.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Qualification_of_equipment_core_document.pdf)),
    - PA/PH/OMCL (07) 17 DEF – Annex 1: Qualification of HPLC equipment ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex\\_1\\_Qualification\\_of\\_HPLC\\_Equipment.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_1_Qualification_of_HPLC_Equipment.pdf)),
    - PA/PH/OMCL (06) 86 DEF – Annex 2: Qualification of GC equipment ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex\\_2\\_Qualification\\_of\\_GC\\_equipment.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_2_Qualification_of_GC_equipment.pdf)),
    - PA/PH/OMCL (07) 11 DEF CORR – Annex 3: Qualification of UV-visible spectrophotometers ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex\\_3\\_Qualification\\_of\\_UV\\_Visible\\_spectrophotometers.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_3_Qualification_of_UV_Visible_spectrophotometers.pdf)),
    - PA/PH/OMCL (07) 12 DEF CORR - Annex 4: Qualification of IR spectrophotometers ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex\\_4\\_Qualification\\_of\\_IR\\_spectrophotometers.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_4_Qualification_of_IR_spectrophotometers.pdf)),
    - PA/PH/OMCL (07) 108 3R – Annex 5: Qualification of automatic titrators ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW\\_Annex\\_5\\_Qualification\\_of\\_Automatic\\_Titrators.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_5_Qualification_of_Automatic_Titrators.pdf)).
  21. *US Pharmacopeia*, 32nd ed. General chapters: <1058> Analytical instrument qualification. Rockville, MD, 2009.
  22. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005, annexe 4 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 929).
  23. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. In: *WHO*

*Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-third report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009, annexe 2 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 953).

24. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Analytical method validation. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, annexe 4, appendice 4 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937).
25. Guideline of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q2(R1): Validation of analytical procedures: text and methodology (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>).
26. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité: PA/PH/OMCL (05) 47 DEF – Validation of analytical procedures ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation\\_of\\_Analytical\\_Procedures.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Analytical_Procedures.pdf)).
27. *The US Pharmacopeia, 32nd ed.* General chapters: <1225> Validation of compendial procedures and <1226> Verification of compendial procedures. Rockville, MD, 2009.
28. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité: PA/PH/OMCL (07) 28 DEF CORR – Evaluation and reporting of results ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Evaluation\\_Reporting\\_of\\_Results.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Evaluation_Reporting_of_Results.pdf)).
29. *Cartes de contrôle de Shewhart.* Organisation internationale de normalisation, 1991 (ISO 8258).
30. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité:
  - PA/PH/OMCL (05) 49 DEF CORR – Uncertainty of measurement – Part 1: General OMCL policy for implementation of measurement uncertainty in compliance testing ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty\\_of\\_Measurements\\_Part\\_I\\_Compliance\\_testing.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_I_Compliance_testing.pdf)),
  - PA/PH/OMCL (07) 106 DEF – Uncertainty of measurement – Part 2: OMCL policy on the estimation and application of uncertainty in analytical measurement ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty\\_of\\_Measurements\\_Part\\_II\\_Other\\_than\\_compliance\\_testing.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_II_Other_than_compliance_testing.pdf)).
31. EURACHEM/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Quantifying uncertainty in analytical measurement, 2nd ed*, EURACHEM/CITAC, 2000.
32. EURACHEM/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Use of uncertainty information in compliance assessment*, EURACHEM/CITAC, 2007 (<http://www.measurementuncertainty.org/>).

## Appendice

**Matériel nécessaire à des laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique de premier niveau et de taille moyenne**

Le tableau ci-après donne une liste du matériel considéré par le Comité comme suffisant pour un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique de premier niveau ou de taille moyenne. Dans le cas des laboratoires de taille moyenne, des sections spéciales ont été incluses pour les services de microbiologie et les services de pharmacognosie/phytochimie. Pour un laboratoire de premier niveau analysant des produits de phytothérapie, le tableau précise le matériel supplémentaire préconisé.

Cette liste ne représente pas des normes à satisfaire pour respecter les présentes lignes directrices. Les ANRP ou les laboratoires souhaitant faire des analyses pharmaceutiques pourront étudier la liste qui suit au moment d'établir ou de renforcer leurs installations d'analyse. Pour des raisons budgétaires, il est nécessaire, en dehors du coût du matériel, de tenir compte des dépenses en produits de référence, réactifs, solvants, verrerie, autres articles de laboratoire et personnel. L'expérience a montré que pour assurer la pérennité d'un laboratoire, il faut prévoir une marge de 10 à 15 % par an des dépenses en achats de matériel pour couvrir les coûts d'entretien.

Tableau

**Matériel nécessaire à des laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique de premier niveau et de taille moyenne**

<b>Laboratoire de premier niveau</b>	
<i>Matériel et instruments principaux</i>	<i>Quantité</i>
Balance à plateau supérieur	1
Balance analytique (1/100 <sup>e</sup> de milligramme)	1 ou 2
Appareil pour points de fusion	1
pH-mètre (avec différentes électrodes)	1
Microscope	1
Polarimètre	1
Appareil de chromatographie liquide haute performance (CLHP) avec détecteur d'UV	2
Spectrophotomètre UV/visible	1
Spectrophotomètre infrarouge avec presse à pastilles	1
Appareil de Karl Fischer (détermination semi-micro-volumétrique de l'eau)	1
Mortier en agate avec pilon	1
Appareil de chromatographie sur couche mince	1
«Spotter» pour chromatographie sur couche mince	1
Chambres de développement	6 + 1 <sup>a</sup>
Atomiseurs	6
Lampe UV	1
Appareillage pour essai de désagrégation (1 panier pour 6 comprimés)	1
Appareil de dissolution	1
Appareil d'extraction Soxhlet (60 ml)	3 + 1 <sup>a</sup>
«Palmer» (micromètre)	1
Pycnomètre	2
Burettes/pipettes (10 ml et 25 ml/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 ml)	3 de chaque
Dessiccateur	1 + 1 <sup>a</sup>
Centrifugeuse (de table, rotor à 4 positions)	1
Bain-marie (20 litres)	1
Plaques chauffantes avec agitateurs magnétiques	3
Pompe à vide (rotative, à huile)	1
Étuve de séchage (60 litres)	1
Étuve à vide (17 litres)	1
Four à moufle	1

<b>Laboratoire de premier niveau (suite)</b>	
Réfrigérateur (antidéflagration)	1
Appareil de distillation de l'eau (8 litres/heure)	1
Dé-ioniseur d'eau (10 litres/heure)	1
Déshumidificateur (s'il est nécessaire)	1
Hotte de laboratoire	1
<b>Matériel facultatif</b>	
Microbalance analytique	1
Photomètre de flammes (avec compresseur d'air)	1
Réfractomètre	1
Viscomètre	1
Agitateur-mélangeur Vortex	1
Agitateur oscillant («wrist-action»)	1
Rince-pipettes	1
Bain-marie à température constante	1
Laveur à ultrasons (5 litres)	1
<b>Laboratoire de taille moyenne</b>	
<b>Matériel et instruments principaux</b>	<b>Quantité</b>
Balance à plateau supérieur	1 ou 2
Balance analytique (1/100 <sup>e</sup> de mg)	2
Microbalance analytique	1
Microscopes	1 ou 2
Appareil de chromatographie sur couche mince	1
«Multispotter» pour chromatographie sur couche mince	1
Chambres de développement	6
Atomiseurs	6
Lampe UV	1
Titrimètre potentiométrique	1
Micro-matériel de Kjeldahl (avec fioles à bouchon)	1
Appareils d'extraction Soxhlet (60 ml)	3
Pycnomètres	2
Burettes/pipettes (10 ml et 25 ml/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 ml)	6 de chaque
«Palmer» (micromètre)	1
Chauffe-ballons (différentes tailles: 50, 200 et 2000 ml)	6
Tamis (différentes tailles)	1 jeu
Centrifugeuse (modèle au sol)	1
Agitateur oscillant («wrist-action»)	1
Agitateurs-mélangeurs Vortex	2
Bain-marie (électrique, 20 litres)	2 ou 3
Plaques chauffantes avec agitateurs magnétiques	3 ou 4
Pompes à vide (rotative, à huile)	2
Évaporateur sous vide, rotatif	1
Étuves de séchage (60 litres)	2 ou 3
Four à moufle (23 litres)	1
Étuve à vide (17 litres)	1
Dessiccateurs	2
Réfrigérateur (antidéflagration)	2
Congélateur	1
Laveurs à ultrasons (5 litres)	2
Autolaveur pour verrerie de laboratoire	1
Appareil de distillation de l'eau (8 litres/heure)	1
Dé-ioniseur d'eau (10 litres/heure)	1
Hottes de laboratoire	2

<b>Laboratoire de taille moyenne (suite)</b>	
Appareils pour points de fusion	1
Polarimètre	1
pH-mètres (avec différentes électrodes)	2
Appareil de chromatographie liquide haute performance (CLHP) avec détecteur multi-longueurs d'ondes UV/visible	3 ou 4
Spectrophotomètre UV/visible, double faisceau	1
Spectrophotomètre infrarouge avec presse à pastille	1
Mortier en agate avec pilon	1
Appareil de chromatographie en phase gazeuse (ionisation de flamme, dosage direct, espace de tête statique)	1
Réfractomètre	1
Appareils de Karl Fischer (1 semi-micro-volumétrie et 1 coulométrique pour la micro-détermination de l'eau)	2
Appareil de combustion dans l'oxygène en vase clos	1
Appareillage pour l'essai de désagrégation (1 panier pour 6 comprimés)	1
Appareillage pour l'essai de dissolution (pour 6 comprimés/gélules)	1
<b>Matériel facultatif</b>	
Spectrophotomètre d'absorption atomique	1
Spectrofluorimètre	1
Détecteurs pour la chromatographie liquide haute performance (CLHP):	
– fluorescence	1
– à barrettes de diodes	1
– réfractomètre	1
– évaporatif à diffusion de la lumière (DEDL)	1
– d'aérosols chargés (CAD)	1
– spectrométrie de masse	1
Détecteurs pour la chromatographie en phase gazeuse:	
– conductivité	1
– azote-phosphore (NPD)	1
– spectrométrie de masse	1
Appareil à électrophorèse capillaire	1
Scanner pour chromatographie sur couche mince	1
Appareil de contrôle de la résistance à l'écrasement (duromètre)	1
Appareil pour test de friabilité	1
Viscomètre	1
Machine à glace	1
Appareil de récupération de solvants	1
<b>Matériel destiné à un service de microbiologie</b>	
pH-mètre	1
Spectrophotomètre UV/visible, à faisceau unique	1
Microscopes (pour la bactériologie)	2
Appareil de filtration sur membrane pour les tests de stérilité	1
Compteur de colonies avec loupe	1
Hotte à flux laminaire	1
Stérilisateur à air chaud	1
Étuves, 60 litres	2 ou 3
Jarre anaérobie	1
Lecteur de bandes	1
Centrifugeuse	1
Bain-marie (avec contrôle thermostatique)	2
Autoclaves (100 litres, à chargement par le haut)	2
Réfrigérateurs (340 litres)	2
Surgélateur	1

<b>Laboratoire de taille moyenne (suite)</b>	
Autolaveur pour la verrerie de laboratoire	1
<b>Matériel destiné à un service de pharmacognosie/phytochimie</b>	
Concasseur/broyeur (pour la préparation des échantillons de matières végétales)	1
Balance à plateau supérieur	1
Tamis	1 jeu
Microscope <sup>b</sup>	1
Appareils d'extraction Soxhlet	2 ou 3
Bain-marie	1
Chauffe-ballons	1 ou 2
Plaques chauffantes avec agitateurs magnétiques	2
Appareil de chromatographie sur couche mince	1 ou 2
Chambres de développement	3 ou 4
Dessiccateurs	2
Appareil à vide avec système rotatif	1
Appareil de distillation	1
Percolateurs coniques	2 ou 3
Appareil pour le dosage de l'eau par distillation azéotropique <sup>b</sup>	1
Appareil de détermination des huiles essentielles <sup>b</sup>	1
Appareil pour l'essai limite de l'arsenic <sup>c</sup>	1

<sup>a</sup> Nécessaire dans le cas où l'on analyse aussi des produits de phytothérapie.

<sup>b</sup> *Quality control methods for medicinal plant materials*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998.

<sup>c</sup> *WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006.