

MÉTHODOLOGIE DU CONTRÔLE DE QUALITÉ

Présenté le 25/02/20

par

Dr F.BENKAZA

Plan

Introduction

I. Référentiels

II. *Echantillonnage*

III. Stratégie de contrôle

1-Domaine

2-Méthodes d'analyse

3-Contrôle de Qualité des matières premières

4- Contrôles en cours de production (In Process Control)

5-Contrôle de Qualité des Produits finis

Conclusion

INTRODUCTION

Contrôle de la qualité:

Englobe l'ensemble des mesures prises (l'échantillonnage, les tests et 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 d'identification, de dosage et de pureté.

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

1. **M**ilieu adéquat (poussière, température inappropriée,...)
2. **M**ain d'œuvre (Manque de compétence, manque de communication, mauvaise formation,...)
3. **M**éthodes validées(procédures, mode opératoire, mauvaise consigne, planning mal rédigé,...)
4. **M**atériels qualifiés (mauvais réglage, outillages, problème avec le logiciel de la machine, ...)
5. **M**atières Conformes (qualité de la matière première,...)

Un système d'assurance qualité approprié à la fabrication médicamenteuse doit pouvoir garantir que :

- ✓ les médicaments sont développés et conçus en tenant compte des exigences des BPF et des BPL.
- ✓ les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les BPF adoptées.
- ✓ les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque.

- ✓ Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects.
- ✓ Tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations.

- ✓ Le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies.
- ✓ Les médicaments ne soient pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié chaque lot de production (fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'AMM et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments).

- ✓ Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité.
- ✓ Une procédure d'auto-inspection existe et que des audits de la qualité évaluent régulièrement l'application et l'efficacité du système d'assurance qualité.

I. RÉFÉRENTIELS

- Pharmacopée européenne (MP)
- United States Pharmacopoeia USP (MP/PF)
- British Pharmacopoeia (MP/PF)
- DMF (Drug Master File) /ASMF (Active Substance Master File) retraçant la traçabilité du princeps, il fait foie de sa qualité et est indispensable à l'AMM.
- CEP (Certificate of European Pharmacopoeia) édité par la DEQM, il représente un gage de qualité.
- Dossier technique
- Monographie Interne (In house) (MP/PF)

II- Echantillonnage:

- Les laboratoires de contrôle des fabricants sont chargés d'analyser afin d'autoriser ou de rejeter chaque arrivage de matières premières utilisées dans la fabrication d'un médicament.
- Pour cela ils doivent avoir des échantillons de chaque médicament ou d'excipient
- Ces échantillons peuvent être ensuite regroupés avant d'être soumis à une analyse complète.

II- Echantillonnage:

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

II- Echantillonnage:

La méthode d'échantillonnage devra être décrite sur un protocole écrit.

Cette méthode doit toujours être observée pour les PA, mais elle peut sembler superflue ou peu pratique pour certains excipients.

1. But de l'échantillonnage

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

2-Types d'échantillons:

Les échantillons se répartissent en deux catégories :

- échantillons de référence :

échantillons d'un lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produit fini, conservés pour être analysés autant que besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.

- échantillons modèles : échantillons d'unités dans leur conditionnement final issues d'un lot de produit fini. Ils sont conservés pour réaliser des contrôles d'identification (présentation du conditionnement, de la notice, de l'étiquetage, du numéro de lot ou de la date de péremption) autant que besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.

3- Les contrôles:

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

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

4- Les substances à échantillonner :

peuvent appartenir aux catégories suivantes:

- a) Substances en vrac, représentées par:
- * Les matières premières (substances pharmaceutiques et excipients) sous forme solide, liquide ou pâteuse.
 - * Les médicaments d'origine végétale, tels que feuilles, herbes, fleurs, grains, fruits, racines, rhizomes et écorces, entiers ou en morceaux.

- b)* Intermédiaires dans le processus de fabrication.
- c)* Médicaments (en cours de fabrication, avant conditionnement, après conditionnement)
- d)* Récipients, matériaux d'emballage, étiquettes

5- Précautions générales à observer au cours des opérations d'échantillonnage:

-Eviter toute contamination de l'échantillon par de la poussière ou d'autres substances étrangères qui risquent de compromettre la validité des analyses ultérieures

* Emballage et étiquetage des échantillons

-Le récipient utilisé pour conserver un échantillon ne doit pas interagir avec le matériel échantillonné ni permettre sa contamination.

- Il doit également protéger l'échantillon de la lumière, de l'air, de l'humidité, etc., selon les indications de stockage indiquées.
- D'une façon générale, le récipient devra être scellé et à l'épreuve de toute ouverture frauduleuse. Le récipient doit être convenablement étiqueté.

6- Taille des échantillons à prélever:

* Lot de taille raisonnable:

Pour les échantillon d'analyses prévues.

-La taille : déterminée par les besoins de la méthode d'analyse servant à approuver le produit(Les essais d'uniformité de poids, de volume ou de teneur, les essais de stérilité)

-unité d'échantillonnage : flacon, bocal individuel de comprimés, carton de flacons ou de bocaux.

*Lot de très grande taille :

- Cas de produit mal connu à échantillonner
- Deux analyses indépendantes par prudence (prélever deux échantillons finaux indépendants provenant d'unités d'échantillonnage différentes).

*Arrivage de taille moyenne:

- Plusieurs lots d'un même fabricant

- Un seul échantillon peut suffire lorsqu'il apparaît, d'après la date de péremption ou d'après d'autres informations, que les lots ont été fabriqués à peu près au même moment.

7- risque d'erreur pour le contrôle par échantillon:

Je souhaite que le risque soit inférieur à 5% que vous me refusiez mes lots de bonne qualité



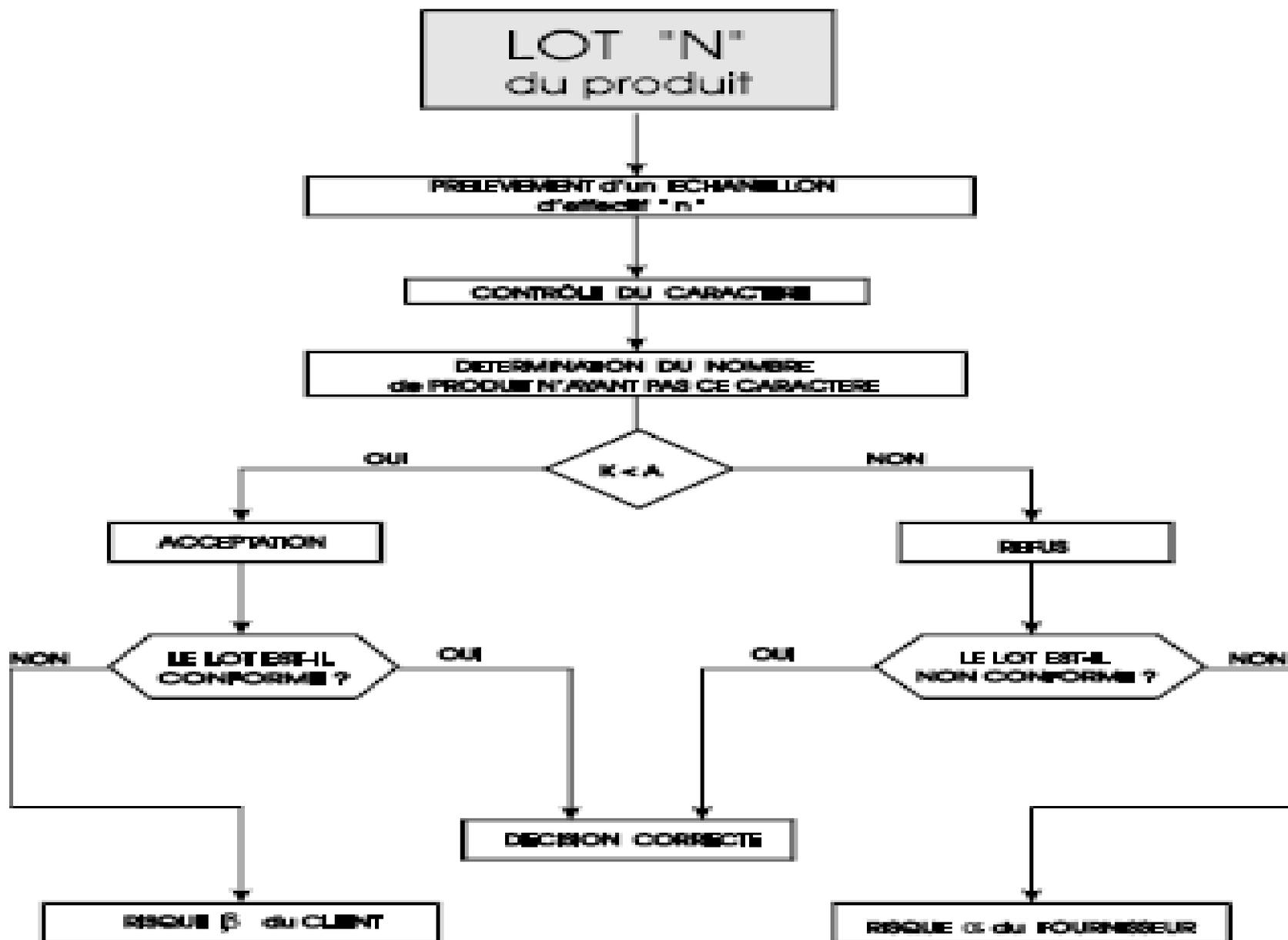
FOURNISSEUR

Je souhaite que le risque soit inférieur à 10% d'accepter des lots de mauvaise qualité



CLIENT

SCHEMA GENERAL



8- Procédé d'échantillonnage de la matière première:

***matériel considéré comme uniforme:**

l'échantillon prélevé dans n'importe quelle partie de l'arrivage.

***matériel n'est pas physiquement uniforme:**

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

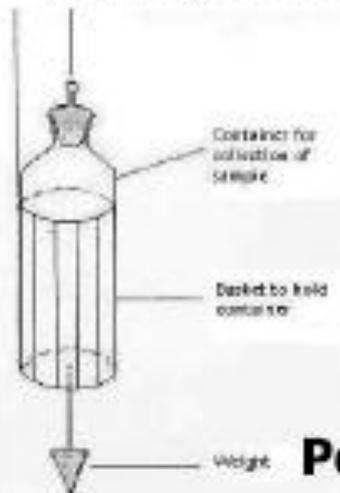
- Essayer de rétablir l'uniformité du produit avant de procéder à l'échantillonnage(remélanger un liquide séparé, ou dissolution du dépôt solide dans un liquide en chauffant légèrement et en agitant)
- Produits naturels (plantes séchées et leurs différentes parties, produits minéraux): procédés spéciaux (le prélèvement d'une fraction conique, l'échantillonnage par quarts et le traitement des fines particules...)

9- Ustensiles de prélèvement

OUTILS DE PRELEVEMENT



Formes solides



Pour réservoirs larges



tube pour liquides

A: Closed spear for sampling large grains such as maize



B: Closed spear for sampling small grains such as wheat



C: Open spear



D: Double-tube spear



Pour sacs

III.STRATÉGIE DE CONTRÔLE

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

Son application devrait faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

1-Domaine d'application

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

2-Méthodes d'analyse:

a) Méthodes d'identification:

○ Examen des caractères organoleptiques:

- L'aspect(limpidité, fluidité, homogénéité....)
- La couleur(différence de couleur entre produit pur et altéré)

III. STRATÉGIE DE CONTRÔLE

- La saveur (produits toxiques)
- L'odeur (surtout préparations naturelles)
- La vérification des solubilités (très solubles, peu, très peu...en fct de la Q du solvant)
- Détermination d'une constante physique ou pté chimique:
 - Le point de fusion (poudres, impures=changement du pt de F)

- Le pouvoir rotatoire (polarimètre, pour: AA,sucres,...)
- L'indice de réfraction (réfractomètre, pour: huiles...)
- La densité relative (pycnomètre)
- Les indices chimiques: (IA; IS; IP; pour corps gras)
- Le point d'ébullition (appareil de la pharmacopée)
- pH de la forme finale ou de sa solution

○ Les méthodes physico-chimiques:

- Les méthodes spectrales: UV; IR
- Les méthodes chromatographiques: CCM; HPLC

b) Critères de pureté:

S'assurer que la matière n'est pas contaminée :
(Résidus de synthèse, purification insuffisante,
Produits de dégradation, mauvaise conservation)

○ Méthodes:

- CCM (1 seul tache)
- Spectrophotométrie UV-Visible
- Perte de masse à la dessiccation (degré d'hydratation, présence de solvant volatils)
- Cendres sulfuriques (matières minérales dans une sub organique: catalyseurs)

- Essai limite des métaux lourds (pharmacopée : 5 procédés pour métaux lourds)
- Recherche d'impuretés particulières (impuretés de fabrication, de dégradation)

c) Méthodes de Dosage:

- Méthodes électrochimiques: ampérométrie, potentiométrie

- Méthodes Spectrales:
 - Spectrofluorimétrie
 - Spectrométrie d'absorption atomique
 - Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-Visible

- Méthodes de séparation Chromatographiques:
 - Chromatographie en phase gazeuse
 - Chromatographie en phase liquide

- L'acidimétrie (Volumétrie):
 - En milieux aqueux
 - En milieux non-aqueux

d) Méthodes de pharmacotechnie :

- Désagrégation des comprimés et des capsules
- Désagrégation des suppositoires et des ovules
- Essai de dissolution des formes solides
- Friabilité des comprimés non enrobés
- Résistance à la rupture des comprimés



Friabilimètre



Duromètre



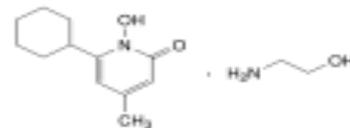
- Uniformité de masse des préparations unidoses
- Uniformité de teneur des préparations unidoses
- Classification granulométrique des poudres par tamisage
- Ecoulement

3-Contrôle de Qualité des matières premières

a) Contrôle qualité selon la Pharmacopée Européenne:

CICLOPIROX OLAMINE

Ciclopirox olaminum



$C_{12}H_{18}N_2O_3$
[41621-49-2]

M_r 268,4

DEFINITION

6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthylpyridin-2(1H)-one et 2-aminoéthanol.

Teneur :

- ciclopirox ($C_{12}H_{18}NO_3$; M_r 207,3) : 76,0 pour cent à 78,5 pour cent (substance desséchée).
- 2-aminoéthanol (C_2H_7NO ; M_r 61,1) : 22,2 pour cent à 23,3 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche à jaune pâle.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthyle, peu soluble dans l'acétate d'éthyle, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

Le ciclopirox olamine présente le phénomène du polymorphisme (5.9).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B.

A. Spectrophotométric d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : ciclopirox olamine SCR.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'acétate d'éthyle R, évaporez au bain-marie à sécherie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de ciclopirox olamine dans du méthanol R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de ciclopirox olamine SCR dans du méthanol R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Plaque : plaque au gel de silice F_{254} pour CCN R.

Lavez 2 plaques, avant utilisation, en laissant migrer un mélange de 10 volumes d'ammoniaque concentrée R, de 15 volumes d'eau R et de 75 volumes d'éthanol R, jusqu'à ce que le front du solvant atteigne le sommet des plaques. Laissez sécher les plaques à l'air pendant 5 min.

Phase mobile : ammoniaque concentrée R, eau R, éthanol R (10:15:75 V/V/V).

Dépôt : 10 μ l.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air pendant 10 min.

Détection A : en lumière ultraviolette à 254 nm.

Limites :

- impureté A à 220 nm : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- impuretés B, C à 298 nm : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- somme des impuretés autres que B à 298 nm : au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- limite d'exclusion à 298 nm : 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de ciclopirox saturé à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 1,5 pour cent déterminé dans un dessiccateur sous vide à 60 °C sur du pentaoxyde de diphosphore R sur 1,000 g de ciclopirox.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ciclopirox.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de ciclopirox dans 20 ml de méthanol R. Ajoutez 20 ml d'eau R et titrez par l'hydroxyde de sodium 0,1 N. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20). Effectuez un dosage à blanc.

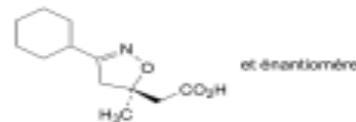
1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 N correspond à 20,73 mg de $C_{12}H_{18}NO_3$.

CONSERVATION

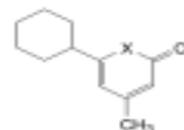
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. acide (R,S)-2-(3-cyclohexyl-5-méthyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)acétique,



B. X - O : 6-cyclohexyl-4-méthyl-2H-pyran-2-one,

C. X - NH : 6-cyclohexyl-4-méthylpyridin-2(1H)-one.

Résultat A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Détection B : pulvériser une des plaques avec de la solution de chlorure ferrique R3.

Résultat B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Détection C : pulvériser la seconde plaque avec de la solution de ninhydrine R. Chauffer à 110 °C jusqu'à apparition des taches.

Résultat C : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB, (2.2.2, Procédé II).

Dissolvez 2,0 g de ciclopirox olamine dans du méthanol R et complétez à 20 ml avec le même solvant.

pH (2.2.3) : 8,0 à 9,0.

Dissolvez 1,0 g de ciclopirox olamine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 100 ml avec le même solvant.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie liquide (2.2.29). Effectuez toutes les opérations en évitant l'exposition à la lumière actinique. Les substances telles que le produit de remplissage de la colonne, les réactifs, les solvants etc. en contact direct avec la substance à examiner, ne peuvent contenir que de très faibles quantités de cations métalliques extractibles.

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de ciclopirox olamine (équivalent à environ 30 mg de ciclopirox) dans un mélange de 20 µl d'acide acétique anhydre R, de 2 ml d'acétonitrile R et de 15 ml de phase mobile. Si nécessaire, traitez aux ultrasons. Complétez à 20,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 15,0 mg d'impureté A de ciclopirox SCR et 15,0 mg d'impureté B de ciclopirox SCR dans un mélange de 1 ml d'acétonitrile R et de 7 ml de phase mobile. Complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 ml de solution témoin (a) et complétez à 200,0 ml avec un mélange de 1 volume d'acétonitrile R et de 9 volumes de phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 ml de solution témoin (b) et complétez à 10,0 ml avec un mélange de 1 volume d'acétonitrile R et de 9 volumes de phase mobile.

Solution témoin (d). Mélangez 5 ml de solution témoin (a) et 5 ml de solution à examiner.

Colonne :

- dimensions : l = 80 mm, Ø = 4 mm,
- phase stationnaire : gel de silice nitrilé pour chromatographie R (5 µm).

Afin de garantir l'élimination des ions métalliques perturbateurs, chaque nouvelle colonne doit être rincée avec la solution de rinçage pendant au moins 15 h, puis avec la phase mobile pendant au moins 5 h à un débit de 0,2 ml/min.

Solution de rinçage : un mélange de 1 volume d'acide acétique anhydre R, de 1 volume d'acétylecétone R, de 500 volumes d'acétonitrile R et de 500 volumes d'eau R.

Phase mobile : un mélange de 0,1 volume d'acide acétique anhydre R, de 230 volumes d'acétonitrile R et de 770 volumes d'une solution d'édétate de sodium R à 0,96 g/l. Si le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne se situe pas entre 8 min et 11 min, ajuster en conséquence la proportion entre la solution d'édétate de sodium à 0,96 g/l et l'acétonitrile.

Débit : 0,7 ml/min.

Détection : un spectrophotomètre à longueur d'onde variable pouvant opérer à 220 nm et à 298 nm.

Injection : 10 µl ; injecter la solution à examiner et les solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du ciclopirox.

Rétention relative par rapport au ciclopirox :
impureté A – environ 0,5 ; impureté C – environ 0,9 ;
impureté B – environ 1,3.

Conformité du système :

- résolution : au minimum 2,0 entre les pics correspondant à l'impureté B et au ciclopirox dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
- rapport signal/bruit : au minimum 10 à 298 nm pour le pic correspondant à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
- facteur de symétrie : 0,8 à 2,0 pour le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limites :

- impureté A à 220 nm : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) à la même longueur d'onde (0,5 pour cent),
- toute impureté à 298 nm : au maximum la surface du pic correspondant à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) à la même longueur d'onde (0,5 pour cent),
- total à 298 nm en excluant l'impureté B : au maximum la surface du pic correspondant à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- limite d'exclusion à 298 nm : la surface du pic correspondant à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) à la même longueur d'onde (0,1 pour cent).

Métaux lourds (2.4.3) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de ciclopirox olamine satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin en utilisant 2 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sous vide poussé sur 1,000 g de ciclopirox olamine.

Cendres sulfureuses (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ciclopirox olamine.

DOSAGE

2-Aminoéthanol. Dissolvez 0,250 g de ciclopirox olamine dans 25 ml d'acide acétique anhydre R. Titrez par l'acide perchlorique 0,1 N. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 ml d'acide perchlorique 0,1 N correspond à 6,108 mg de C₁₂H₁₂NO.

b) Contrôle de qualité selon une méthode In-House

Méthodes doivent être validées ou accompagnées d'un support de validation (exp: Detensiel^R = Biprotens^R)

Annexe 4 : DMF/ASMF Bisoprolol Fumarate

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE BISOPROLOL FUMARATE		
Table of Contents		
Section	Contents	Pages
Volume – I of III		
3.2.S.1	General Information	1 – 3
	3.2.S.1.1 Nomenclature	1 – 1
	3.2.S.1.2 Structure	2 – 2
	3.2.S.1.3 General Properties	3 – 3
3.2.S.2	Manufacture	4 – 12
	3.2.S.2.1 Manufacturers	4 – 4
	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	5 – 10
	A. Brief Outline & Flow Diagram of Starting Material	5 – 7
	B. Brief Outline & Flow Diagram of Finished API	8 – 10
	3.2.S.2.4 Control of Critical steps and Intermediates	11 – 12
3.2.S.3	Characterization	13 – 75
	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics	13 – 60
	A. Evidence of Chemical Structure	13 – 37
	B. Potential Isomerism	38 – 38
	C. Potential Polymorphism	39 – 59
	D. Physico – Chemical Characteristics	60 – 60
	3.2.S.3.2 Impurities	61 – 75
3.2.S.4	Control of Drug Substance	76 – 387
	3.2.S.4.1 Specification	76 – 84

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE BISOPROLOL FUMARATE		
Table of Contents		
Sections	Contents	pages
	3.2.S.4.2 Analytical Procedures	85 – 117
	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	118 – 377
	A. Related Substances by HPLC Method A	123 – 161
Volume – II of III		
	B. Related Substances by HPLC Method B	162 – 220
	C. Determination of Assay by Potentiometric Titration Method	221 – 230
	D. Determination of Boron content by ICP Spectroscopy Method	231 – 248
	E. Contents of Fumaric acid by Potentiometric titration	249 – 258
	F. Residual solvents by Headspace GC Method	259 – 294
	G. Epichlorohydrin by Headspace GC Method	295 – 316
	H. Isopropylamine by GC Method	317 – 335
	I. Stability indicating Assay by HPLC Method	336 – 368
	J. The Analytical Method Validation Report for Limit of Detection and Limit of Quantitation for Oxirane (Bisoprolol Fumarate Stage – II)	369 – 377
Volume – III of III		
	3.2.S.4.4 Batch Analysis	378 – 384
	3.2.S.4.5 Justification of Specification	385 – 387

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE BISOPROLOL FUMARATE		
Table of Contents		
Section	Contents	Page
3.2.S.5	Reference Standard or Materials	388 – 472
3.2.S.6	Container Closure System	473 – 490
3.2.S.7	Stability	491 – 549
	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusion	491 – 493
	3.2.S.7.2 Stability Protocol and Stability Commitment	494 – 496
	3.2.S.7.3 Stability Data	497 – 549

Expression des résultats:

Certificat d'analyse d'une matière première

RPG LIFE SCIENCES LIMITED
 25, M.I.D.C Land, Thane - Belapur Road, Navi Mumbai 400 705, India
 Phones : 6795 5400 / 5555 / 5399 / 5398, Fax : 2767 2646 / 2763 1052



Feb 28, 2009

CERTIFICATE OF ANALYSIS RISPERIDONE B.P. / Pharm Eur

Batch No. : TRSPP18017
 D/Mfg. : Feb 2009
 D/Exp. : Jan 2013
 D/Analysis : 20.02.2009
 Standard : B.P. / Pharm Eur

TESTS	SPECIFICATIONS	OBSERVATIONS	REMARKS
Characters	A white or almost white powder.	A white powder.	Complies
Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in methylene chloride, sparingly soluble in ethanol (96%). It dissolves in dilute acid solutions. It shows polymorphism.	Complies	Complies
Identification	Infra-red spectrum is concordant with standard reference spectra.	Complies	Complies
Appearance of solution (0.1% w/v solution in 0.75% w/v solution of tartaric acid)	A solution is clear and not more intensely coloured than reference solution B _s .	A clear solution and less intensely coloured than reference solution B _s .	Complies
Loss on drying at 105°C for 4 hours	Maximum 0.5% (w/w)	0.26% (w/w)	Complies
Sulphated ash	Maximum 0.1% (w/w)	0.08% (w/w)	Complies
Related substances by HPLC	Single known impurity NMT 0.2% (Impurity A, B, C, D & E) Any other impurity NMT 0.1% (Including unsaturated Risperidone) Total impurities NMT 0.3%	Not detected 0.02% 0.03%	Complies Complies Complies
Assay (N)	99.0% to 101.0% (w/w) on dried basis.	99.63 %	Complies

.....2....

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

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

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

Ces contrôles en cours permettent ainsi de s'assurer que la ligne sur laquelle se fait la production (peu importe le stade de production), ne subit aucune dérive ayant un impact sur la qualité du produit

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

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

Modes de contrôle existant

Les modalités de contrôle peuvent se diviser en 3 parties :

- La fréquence de contrôle
- Le déroulement du contrôle
- La démarche en cas d'anomalie

* La fréquence de contrôle

Sur chacune des lignes, le contrôle est effectué à raison d'un par palette. Dans la dernière palette de produit conditionné, un étui est prélevé.

- Conditionnement unitaire : 1 unité contrôlée / palette
- Conditionnement multiple x 10-20 : 10 unités contrôlées / palette
- Mise sous blister x 5 : 5 unités contrôlées / palette²

Les documents du contrôle

Le document à remplir se trouve dans le dossier de lot.
Chaque résultat y est consigné pour conserver sa traçabilité.

La feuille de contrôle *possède* :

- Heure du contrôle
- Liste des contrôles à effectuer : contrôle conforme doit être signalé par C en face de sa dénomination, contrôle non conforme doit être indiqué par NC.

-Renseignements sur la conformité globale du contrôle et le visa de l'opérateur.

* **Le déroulement du contrôle**

Le contrôle se fait du conditionnement tertiaire vers le conditionnement primaire.

Boîte Groupe - Etui - Notice - Blister/barquette -
Aiguilles – seringues – flacons –ampoules

In Process Control (ESA 1018)

Contrôle visuel d'un prélèvement

I. Flacon	1.Présence étiquette	
	2.Mentions repiquées (présence, exactitude)	
	3.Aspect (dégradation, drapeau, double étiquette)	
	4.Félure (avec ou sans perte d'intégrité) 5.Dégradation (tâches...)	
	6.Flip off (présence, dégradation)	

7. Capsule (présence, sertissage)



8. VVM (présence, conformité + étiquette)



II. Ampoule

1. Présence étiquette



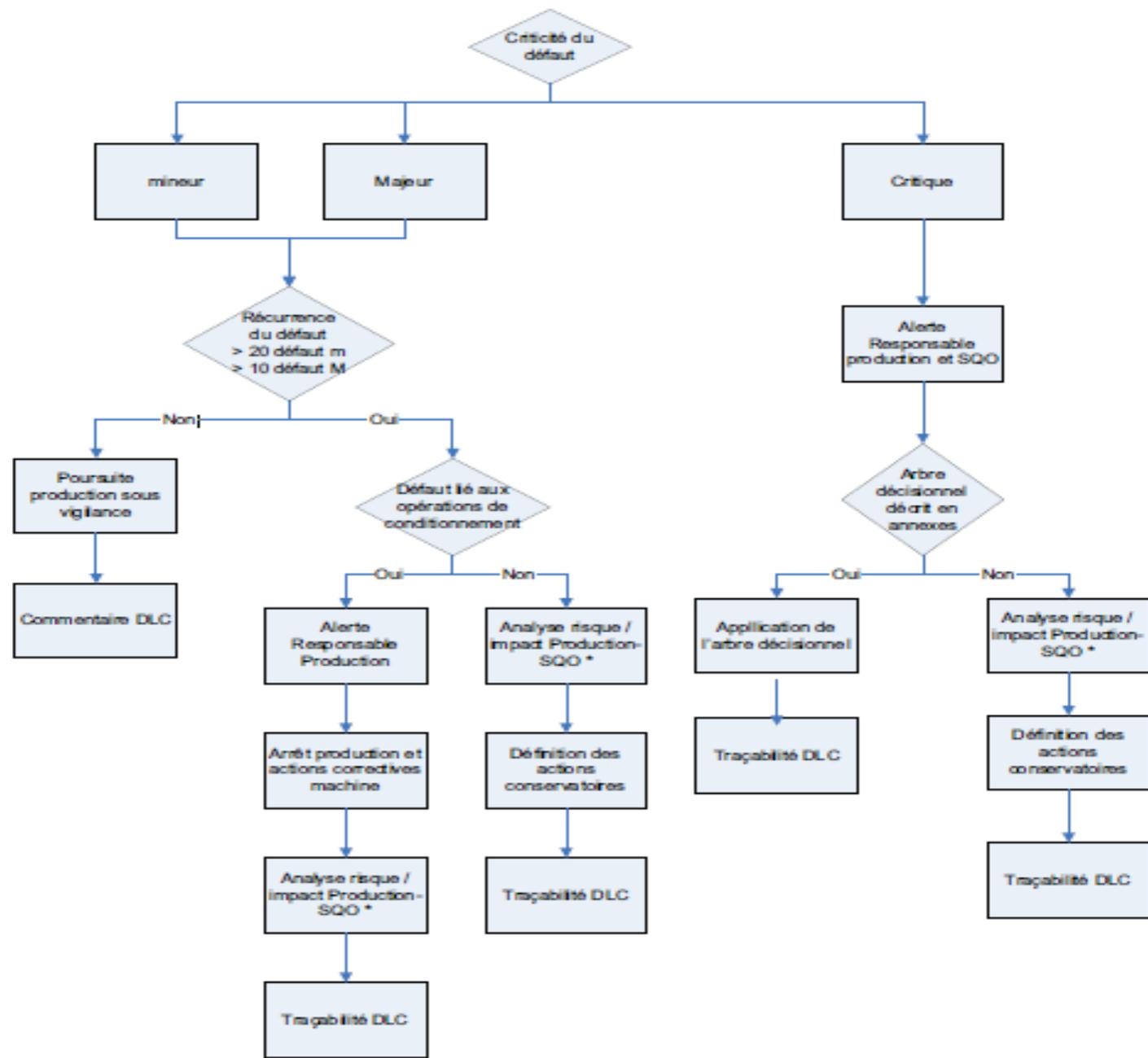
2. Mentions repiquées (présence, exactitude)



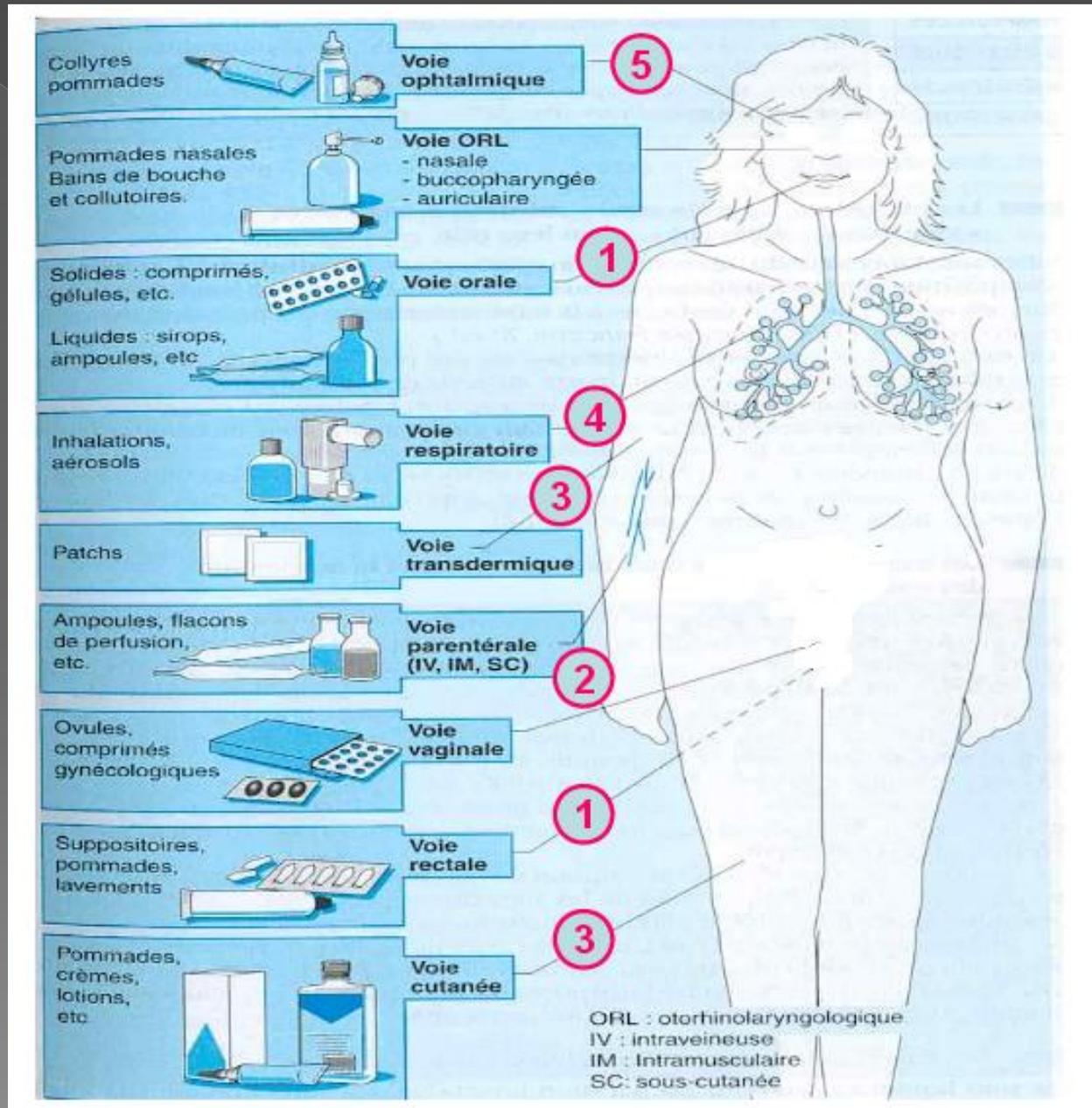
3. Aspect (dégradation, drapeau, double étiquette)



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



5-Contrôle de Qualité des Produits finis



Analyse de MP ou PF : différences

Matière premières

Substance pure

Pas d'interférence

Contrôle de différenciation

Pas d'analyse Quantitative

Produit fini

Matrice complexe

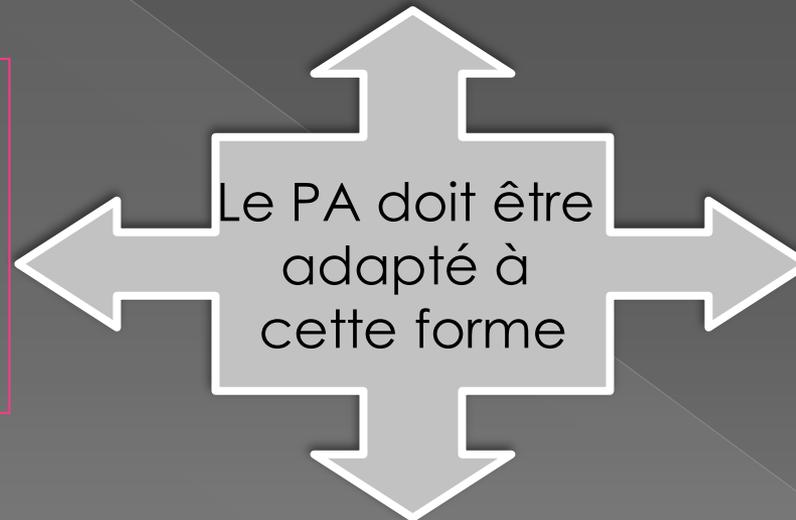
Présence de multiples interférents (excipients et adjuvants)

Analyse quantitative : teneur en PA

a) Formes solides

bon écoulement
Poudre : faible pouvoir électrostatique
granulométrie homogène
peu hygroscopique

Comprimés :
Bon écoulement
Aptitude à compression
Peu abrasif



Granulés :
Bon écoulement
Peu hygroscopique
Peu T°sensible

Gélules : bon écoulement
aptitude au tassement

* Méthodes de contrôle

Écoulement

Volume apparent
Avant & après tassement

Distribution granulométrique
tamissage

Résistance
Force d'écrasement

Friabilité
Pour comprimés non enrobés

Uniformité des masses

Surface Spécifique
poudre

Dissolution

Uniformité de teneur
Vérif de teneur en PA

Désagrégation
Comprimés & Capsules

2.9.6. UNIFORMITÉ DE TENEUR DES PRÉPARATIONS UNIDOSES

L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

L'essai n'est pas exigé pour les préparations de polyvitamines et d'oligo-éléments et dans d'autres cas justifiés et autorisés.

Mode opératoire. Prélevez au hasard 10 unités de la préparation à examiner et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée.

Utilisez les critères d'évaluation de l'essai A, de l'essai B ou de l'essai C selon les spécifications de la monographie de la forme pharmaceutique considérée.

ESSAI A

ESSAI A

Dans le cas des comprimés, des poudres pour usage parentéral, des inserts ophtalmiques et des suspensions injectables, la préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85 pour cent et 115 pour cent de la teneur moyenne. Elle ne satisfait pas à l'essai si la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne.

Si la teneur individuelle d'une seule unité n'est pas comprise entre 85 pour cent et 115 pour cent mais qu'elle est comprise entre 75 pour cent et 125 pour cent de la teneur moyenne, prélevez au hasard 20 autres unités et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles. La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus dans les 30 unités se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne.

Tableau 2.9.5.-1

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unidoses)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5
Poudres pour usage parentéral (en unidoses)*	plus de 40 mg	10
Suppositoires et ovules	sans distinction de masse	5
Poudres pour collyres et poudres pour solutions pour lavage ophtalmique (en unidoses)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

* Lorsque la masse moyenne est égale ou inférieure à 40 mg, la préparation n'est pas soumise à l'essai d'uniformité de masse, mais à l'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses (2.9.6).

b) Formes liquides

- Composants solubles entre eux
- Un des composants non soluble

→ **solution**

→ **Mélange non-homogène dispersion**

+ : Simple, stable, filtrable

Émulsions:
dispersion d'1 phase continue dans l'autre
Phase discontinue
Huile dans eau ou eau dans huile

Suspensions:
dispersions de fines particules
Obtenues par micronisation

+ : simple, utilisée quand
PA non soluble

*Contrôle des formes liquides

Contrôles In process

vérification des valeurs
physique les appareils
(vitesse, durée, T°, pression)

Contrôles visuels

vérification de dissolution
homogénéité
coloration

Contrôles physico-chimiques

pH, viscosité
T°, densité, indice de réfraction

c) Formes semi solides

Destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses

Pommades

PA dispersé dans
un corps gras

Pâtes

Dispersion dans un
excipient épais
(dentifrices)

Gels

Base aqueuse,
alcoolique ou
huileuse

Crèmes

Émulsion H/E

Laits

crèmes plus
fluides

Contrôle de qualité d'un Produit Fini (Comprimé) selon l'USP

Exemple :

Bisoprolol Fumarate en comprimé (USP) Princeps : Detensiel 10mg

Essais principaux selon la monographie de **l'USP**

1. Définition

2. Identification

3. Dissolution

4. Uniformité de teneur

5. Dosage du principe actif (Bisoprolol fumarate) dans le produit fini

Essais supplémentaires selon **le Fabricant**

1. Aspect : forme, dimension, sécabilité, couleur.

2. Uniformité de masse

3. Essai de désintégration

4. Résistance à la rupture (dureté)

5. Friabilité

Annexe 5: Bisoprolol Fumarate Tablets

» Bisoprolol Fumarate Tablets contain not less than 90.0 percent and not more than 105.0 percent of the labeled amount of bisoprolol fumarate [(C₁₈H₃₁NO₄)₂·C₄H₄O₄].

Packaging and storage— Preserve in tight, light-resistant containers, and store at controlled room temperature.

Labeling— when more than one Dissolution test is given, the labeling states the Dissolution test used only if Test 1 is not used.

USP Reference standards [11](#) — [USP Bisoprolol Fumarate RS](#)

Thin-layer chromatographic identification test [201](#) —

Test solution— Finely powder not fewer than 5 Tablets, and transfer an accurately weighed portion of the powder, equivalent to about 40 mg of bisoprolol fumarate, to a 50-mL flask. Add about 20 mL of a mixture of dichloromethane and methanol (70:30), shake for 30 minutes, centrifuge, and use the clear solution.

Application volume: 20 µL.

Developing solvent system— Prepare a mixture of dichloromethane, methanol, and ammonia TS, stronger (70:10:0.8).

Procedure— Proceed as directed in the chapter, except to develop the chromatogram until the solvent front has moved about two-thirds of the length of the plate and to dry the plate in a current of cold air.

Dissolution [711](#) — test 1—

Medium: water; 900 mL.

Apparatus 2: 75 rpm.

Time: 20 minutes.

Determine the amount of $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ dissolved by employing the following method.

Diluent— Prepare a mixture of methanol, water, triethylamine, and phosphoric acid (160:35:5:2.5).

Mobile phase— Mix 20 mL of triethylamine with 1000 mL of water and 680 mL of methanol, adjust with phosphoric acid to a pH of 4.0 ± 0.1 , and mix.

Standard stock solution— Quantitatively dissolve an accurately weighed quantity of USP Bisoprolol Fumarate RS in water to obtain a solution having a known concentration of about twice the concentration of bisoprolol fumarate in the Test solution.

Standard solution— Dilute an accurately measured volume of Standard stock solution with an equal accurately measured volume of Diluent.

Test solution— Withdraw a portion of the solution under test, filter, dilute with an equal volume of Diluent, and mix.

Chromatographic system (see Chromatography 621)— The liquid chromatograph is equipped with a 227-nm detector and a 4.6-mm \times 33-cm column that contains packing L7. The flow rate is about 1 mL per minute. Chromatograph the Standard solution, and record the peak responses as directed for Procedure: the relative standard deviation for replicate injections is not more than 2.0%.

Procedure— Separately inject equal volumes (about 50 μL) of the Standard solution and the Test solution into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the peak areas for bisoprolol. Calculate the quantity, in mg, of bisoprolol fumarate $[(\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4]$ dissolved.

Tolerances— Not less than 80% (Q) of the labeled amount of $(\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ is dissolved in 20 minutes.

test 2— If the product complies with this test, the labeling indicates that it meets USP Dissolution Test 2.

Medium: 0.5 M sodium chloride; 900 mL.

Apparatus 2: 75 rpm.

Time: 20 minutes.

Determine the amount of $(\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ dissolved by employing the chromatographic method described in Test 1.

Tolerances— Not less than 80% (Q) of the labeled amount of $(\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ is dissolved in 20 minutes.

Uniformity of dosage units [905](#) : meet the requirements.

Assay—

Diluent— Prepare a mixture of water and acetonitrile (65:35).

Mobile phase— To a 1-L portion of Diluent add 5 mL of heptafluorobutyric acid, 5 mL of diethylamine, and 2.5 mL of formic acid. Mix, filter, and degas. Make adjustments if necessary (see System Suitability under [Chromatography](#) [621](#)).

System suitability solution— Prepare a solution in Diluent having a concentration of 0.5 mg of propranolol hydrochloride per mL and 1.0 mg of bisoprolol fumarate per mL.

Standard preparation— Quantitatively dissolve an accurately weighed quantity of [USP Bisoprolol Fumarate RS](#) in [Diluent](#) to obtain a solution having a known concentration of about 1 mg per [mL](#).

Assay preparation— Weigh and finely powder not fewer than 20 Tablets. Transfer an accurately weighed portion of the powder, equivalent to about 25 mg of [bisoprolol fumarate](#), to a 25-mL volumetric flask. Add 10 [mL](#) of [Diluent](#), and [sonicate](#) for 10 minutes. Cool, dilute with [Diluent](#) to volume, and mix. Centrifuge for 20 minutes, and use the clear supernatant.

Chromatographic system (see [Chromatography 621](#))— The liquid [chromatograph](#) is equipped with a 273-nm detector and a 4.6-mm × 12.5-cm column that contains packing L7. The flow rate is about 1 [mL](#) per minute. Chromatograph the System suitability solution, and record the peak areas as directed for Procedure: the resolution, R, between [bisoprolol](#) and [propranolol](#) is not less than 7.0. Chromatograph the Standard preparation, and record the peak areas as directed for Procedure: the tailing factor for the [analyte](#) peak is not more than 2.0; and the relative standard deviation for replicate injections is not more than 2.0%.

Procedure— [Separately](#) inject equal volumes (about 10 μ L) of the Standard preparation and the Assay preparation into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the areas for the major peaks. Calculate the quantity, in mg, of [bisoprolol](#)

fumarate [(C₁₈H₃₁NO₄)₂·C₄H₄O₄] in the portion of Tablets taken by the formula:

$$\frac{25C}{rU / rS}$$

in which C is the concentration, in mg per mL, of USP Bisoprolol Fumarate RS in the Standard preparation; and rU and rS are the peak responses obtained from the Assay preparation and the Standard preparation, respectively.

Auxiliary Information— Please check for your question in the FAQs before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	<u>Sujatha Ramakrishna, Ph.D.</u> Scientist 1-301-816-8349	(MDCV05) Monograph Development- Cardiovascular
Reference Standards	<u>Lili Wang, Technical Services</u> Scientist 1-301-816-8129 <u>RS Tech@usp.org</u>	
711	<u>Margareth R.C. Marques, Ph.D.</u> Senior Scientist 1-301-816-8106	(BPC05) Biopharmaceutics05

Annexe 6 : Monographie Dossier Technique Irbesartan Comprimé

3.2.P.5.2 ANALYTICAL PROCEDURES

Irbesartan 75 mg, 150 mg and 300 mg film-coated tablets are analysed using validated analytical test methods. The standard test procedures (STP) used for the analysis of irbesartan 75 mg, 150 mg and 300 mg film-coated tablets are enclosed herewith.

Product name STP No.*

Irbesartan 75 mg film-coated tablets FP032

Irbesartan 150 mg film-coated tablets FP033

Irbesartan 300 mg film-coated tablets FP034

*Current version of applicable test procedures will be used only at the time of analysis.

References of analytical procedures:

Description	In house
Identification	
Water (By semi micro-determination; Method A)	Ph Eur
Dissolution (By UV)	Ph Eur. & In-house
Uniformity of dosage units (By mass variation) (By HPLC)	Ph.Eur. & In-house
Related substances (By HPLC) In-house Assay (By HPLC)	In House
Microbial Limits	Ph.Eur

The general test procedures employed are as per current edition of Ph.Eur. The following GTPs (mentioned in below table) used for the analysis of irbesartan 75 mg, 150 mg and 300 mg film-coated tablets are enclosed hereafter.

Test Parameters	GTP No.*
Determination of Description	GTP- QC- 001
Uniformity of dosage units	GTP- QC- 023
System suitability	GTP- QC- 027
Test for aerobic microbial count	GTP- MI- 002
Test for <i>Escherichia Coli</i>	GTP- MI- 003

*Current version of applicable GTP will be used at the time of testing.

Annexe 7 : CERTIFICAT D'ANALYSE PRODUIT FINI

Expression des résultats:
Certificat d'analyse d'un produit fini

Produit /DCI : BISOPROLOL FUMARATE	Conditionnement :
Code :	Date de Fabrication :
N° du lot interne :	Date de péremption :
Monographie : USP	Taille du lot :
N° DPA :	Date de Contrôle :
Date de prélèvement :	N° DCQ :

Analyse	Norme	Résultat
<u>ASPECT</u>	<u>comprimé pelliculé, rond, sécable, blanc, inodore</u>	
<u>IDENTIFICATION</u> CCM	La tache obtenue avec la solution à examiner est semblable quant à son rapport frontal (R_f) à la tache obtenue avec la solution témoin	
<u>ESSAIS</u> Dissolution Uniformité de teneur 10mg ±15 % (< 8,5mg -> 11,5 mg) 10mg ±25 % (< 7,5mg -> 12,5 mg) <u>Masse moyenne</u> <u>Uniformité de masse</u> ± 7,5 % (< 157.25 -> 182.75 mg) ± 15 % (< 144.50 mg et > 195.50 mg) <u>Temps de désintégration</u> <u>Dureté</u>	≥ 80 % libéré en 20 min. 1 comprimé 0 comprimé <u>170 ± 5 % (182.75mg – 157.25 mg)</u> <u>Max 2</u> <u>0</u> <u>Inferieure ou égale à 30 min</u> <u>[40 N – 80N]</u>	
<u>DOSAGE ET IDENTIFICATION/COMPRIME-</u> <u>HPLC</u> Identification Bisoprolol fumarate (mg) Bisoprolol fumarate (%)	Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin [9,0 mg – 10,5 mg) [90% - 105%]	

- Conforme**
- Non Conforme**

Pharmacien Responsable Contrôle Qualité

Conclusion

L'analyse pharmaceutique du médicament (MP,PF) permet de garantir la qualité des médicaments administrés aux patients en se basant sur une méthodologie bien rodée elle-même basée sur les BPF ainsi que l'ICH qui sont des outils de référence indispensables au pharmacien lui permettant de conclure à la conformité ou non des produits.