

AFSSAPS

**Direction des Laboratoires et des
Contrôles**

**Mise en application de la Norme
ISO 17025 : exemple de la DLC**

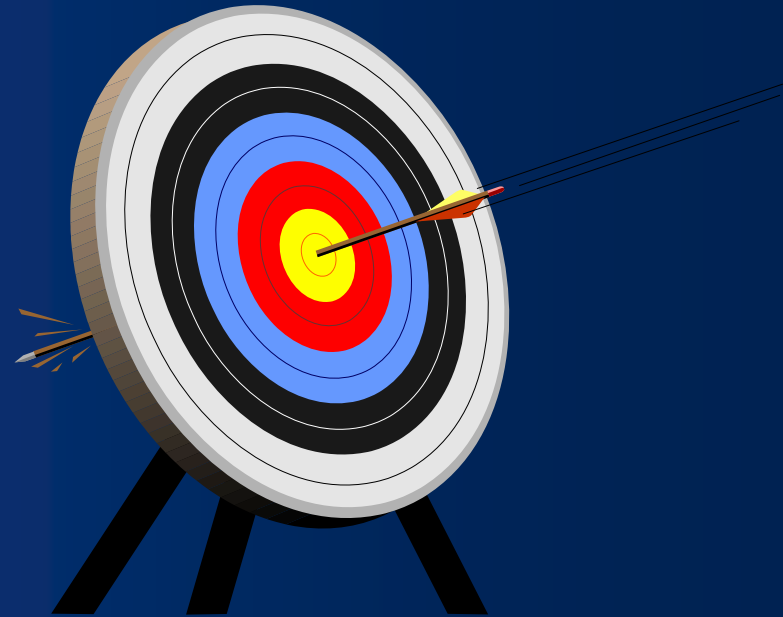
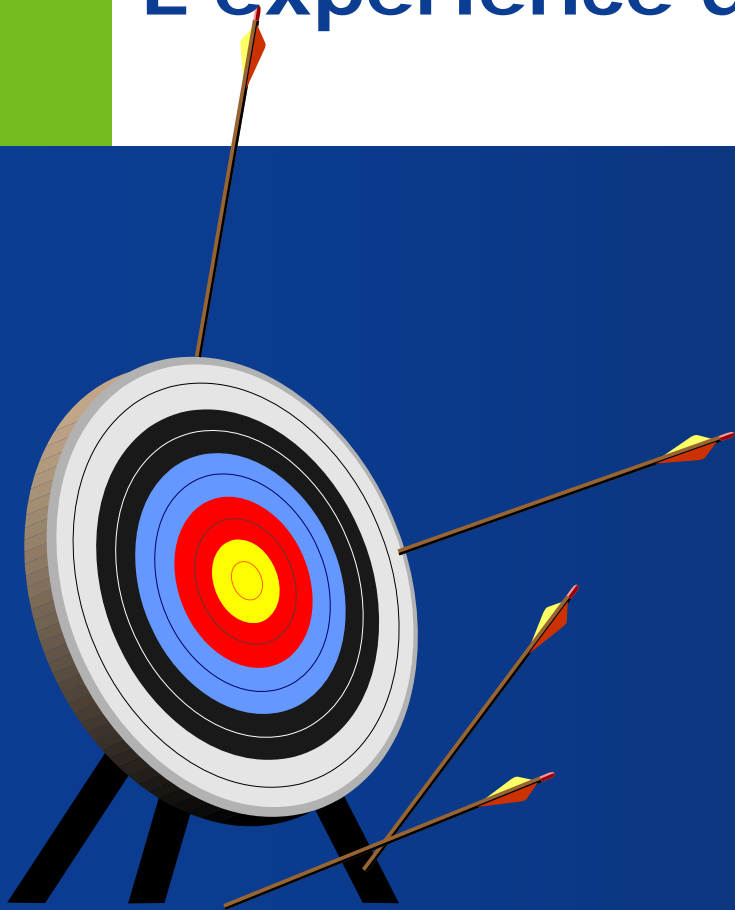
*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



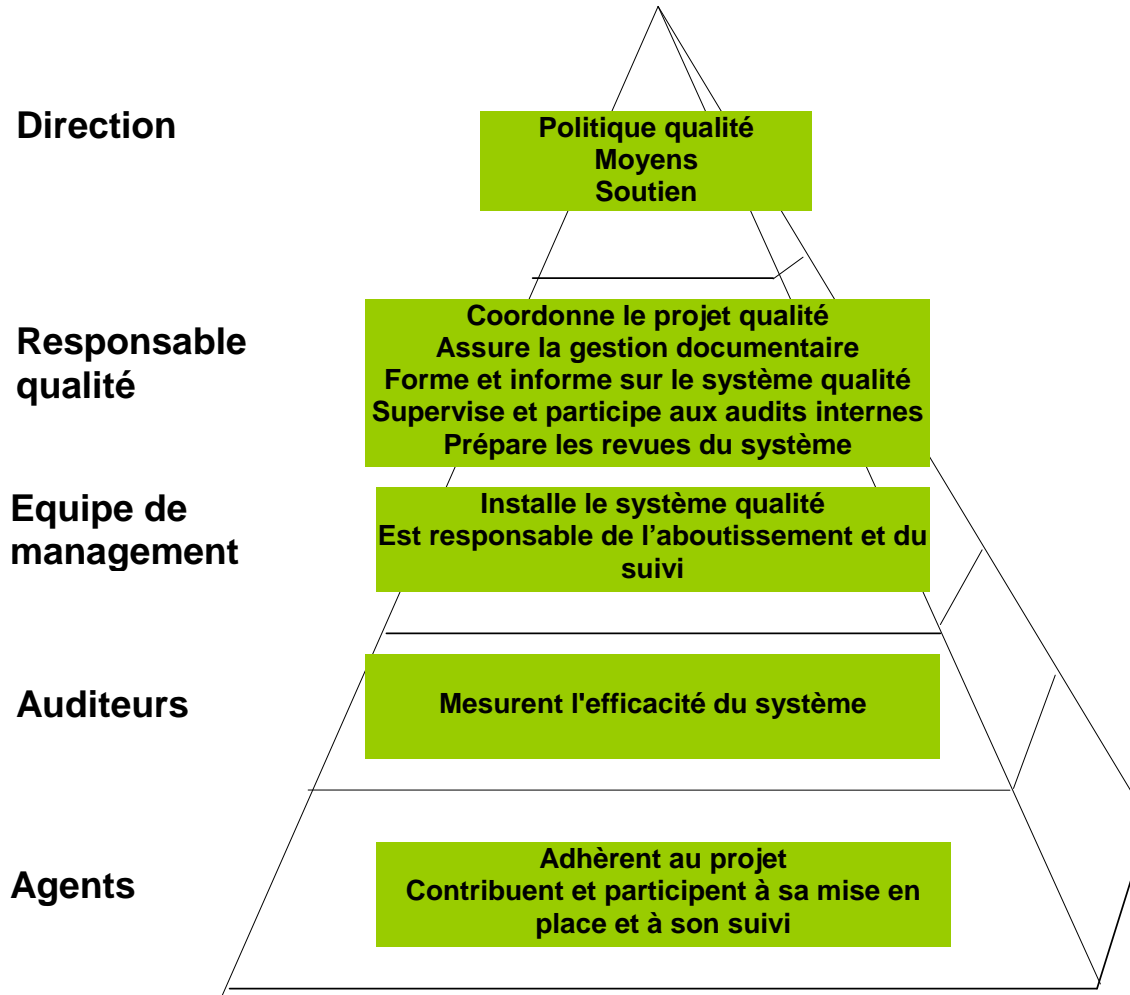
Pierre-Antoine BONNET Directeur du site de Vendargues pierre-antoine.bonnet@afssaps.sante.fr

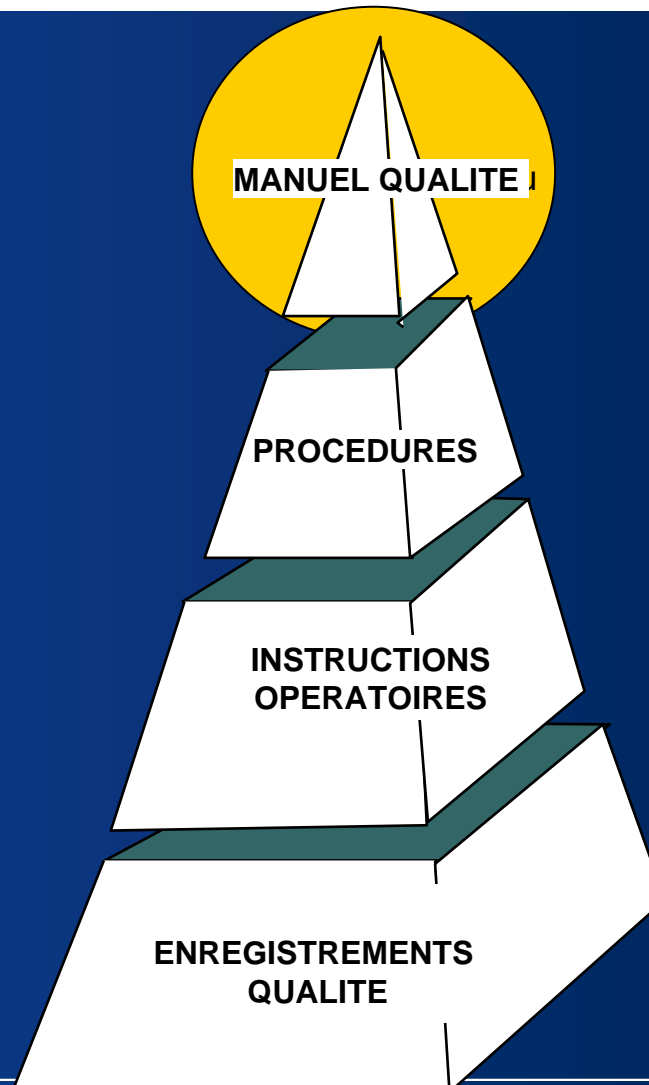
Sylvie LEFRANCOIS Responsable qualité du site de Vendargues sylvie.lefrancois@afssaps.sante.fr

L'expérience de la DLC



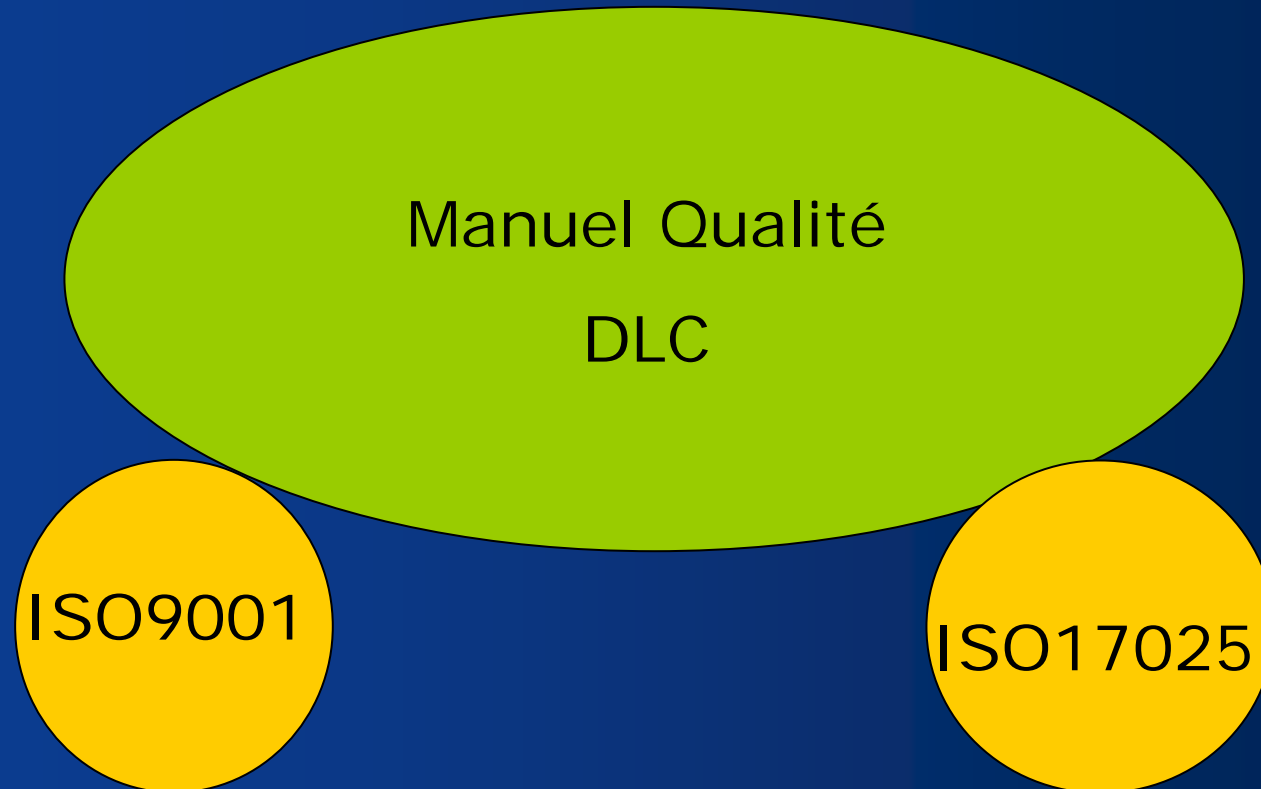
Engagements stratégiques





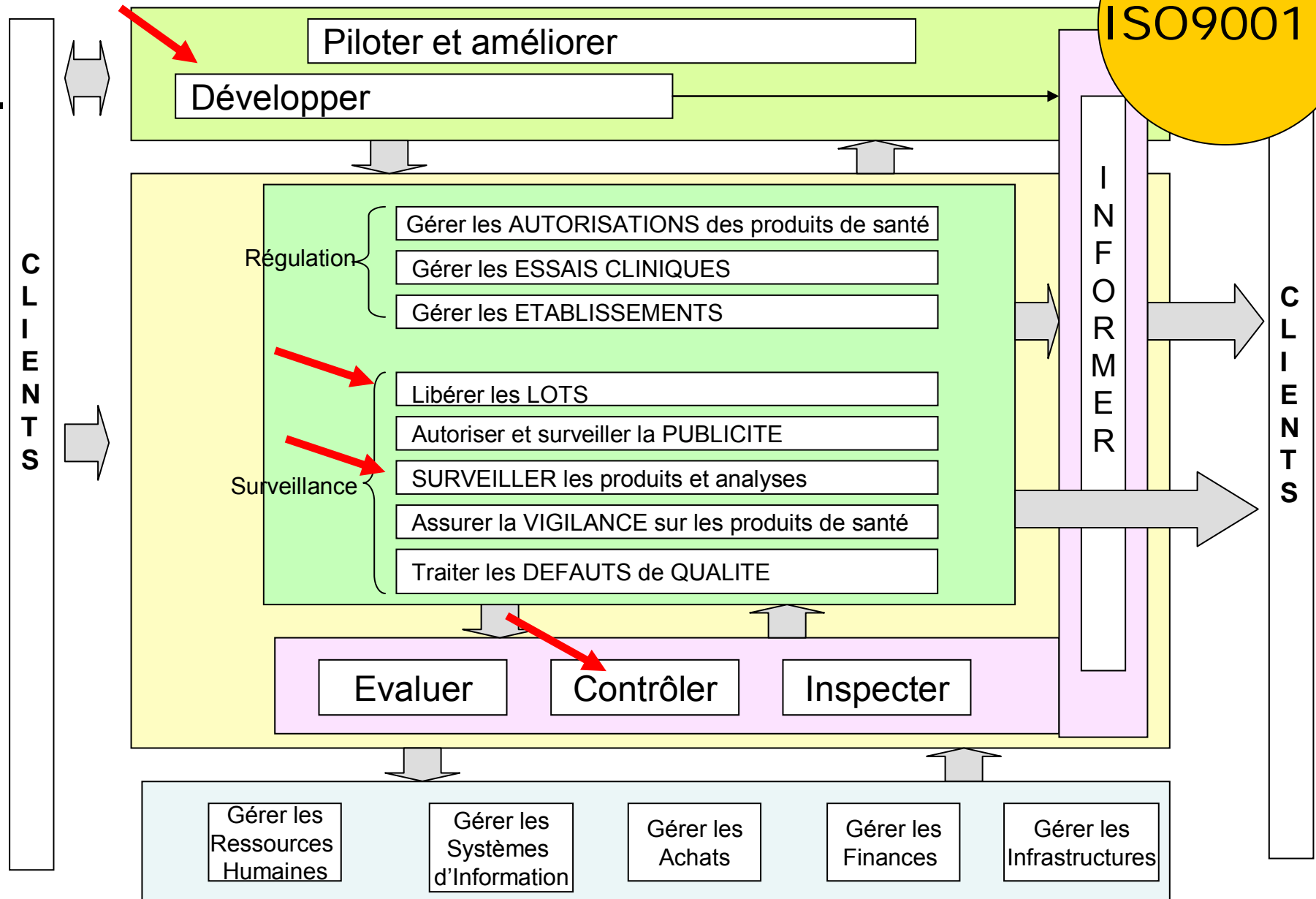
Manuel Qualité DLC

Lien ISO 9001 / ISO 17025



Cartographie des processus de l'Agence

ISO9001



- Partie organisation,
- Partie technique.



Manuel Qualité DLC

Lien ISO 17025



CHAPITRE	TITRE DU CHAPITRE	ISO 17025
1	INTRODUCTION	
1.1	Présentation et organisation de la DLC au sein de l'AFSSAPS	4.1
1.2	Les missions de la DLC	
1.3	Positionnement européen de la DLC	4.4 4.7
1.4	Positionnement international de la DLC	
1.5	Contextes dans lesquels s'effectuent les activités de la DLC	
2	RESPONSABILITE DE LA DIRECTION	
2.1	L'engagement de la Direction	
2.2	Vision et valeurs fondamentales	4.2 4.7 4.10
2.3	Planification et suivi	
2.4	Services au client	4.15
2.5	Revue de Direction	
3	SYSTEME DE MANAGEMENT	
3.1	Généralités	4.3 4.13
3.2	Exigences relatives à la documentation	

ISO17025

Manuel Qualité DLC

Lien ISO 17025




CHAPITRE	TITRE DU CHAPITRE	ISO 17025
4	MESURE, ANALYSE ET AMELIORATION	4.10
4.1	Anomalies et actions correctives	4.9 4.11
4.2	Réclamations	4.8
4.3	Risques d'anomalie et actions préventives	4.12
4.4	Audits internes	4.14
5	MANAGEMENT DES RESSOURCES SUPPORT	
5.1	Ressources humaines	4.1 5.2
5.2	Infrastructures et environnement de travail	5.3
5.3	Equipement	5.4.7 5.5 5.6
5.4	Achats de produits et matériels consommables	4.6
5.5	Echantillons présentés à l'essai	5.7 5.8

ISO17025

Manuel Qualité DLC

Lien ISO 17025



CHAPITRE	TITRE DU CHAPITRE	ISO 17025
6 	REALISATION DES CONTROLES	4.4 4.5 5.4 5.9 4.13 5.10
6.1	Traitement des demandes	
6.2	Méthodes d'essai	
6.3	Rapport sur les résultats	
7	ANNEXES	/
7.1	Liste des abréviations	/
7.2	Historique du manuel qualité	
7.3	Liste des procédures DLC en application	



ISO 17025 Exemple DLC

Points du MQ traités dans cet exposé



1. Responsabilité de la Direction
2. Mesure, analyse et amélioration
3. Management des ressources support
4. Réalisation des contrôles



1. Engagement de la Direction
2. Planification et suivi
3. Services au client
4. Revue de direction, bilans



1 - Engagement de la direction



Politique qualité :

Mise en œuvre et respect du système qualité décrit dans le Manuel.



1 - Engagement de la direction



La Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) est une direction de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Cette direction a pour mission de réaliser toutes les actions de contrôle en laboratoire des produits de santé et de participer à l'établissement de la Pharmacopée.

Pour mener à bien ces actions en matière de qualité, la Directrice des Laboratoires et des Contrôles déclare formellement sa volonté d'accorder les moyens et le soutien nécessaires pour mettre en place, gérer et développer un système de management applicable à l'ensemble des laboratoires de la DLC dans la logique de la stratégie qualité menée par la Direction Générale de l'AFSSAPS et la Direction Européenne de la Qualité du Médicament.

Son objectif est de garantir la fiabilité des contrôles faits par les laboratoires de l'AFSSAPS, de créer des méthodes de travail fondées sur des processus bien établis afin de faire reconnaître la compétence des laboratoires sur le plan national, européen et international. La reconnaissance mutuelle des contrôles faits par les laboratoires du réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments est un enjeu global de l'approche qualité.

Afin de satisfaire ces objectifs, je prend l'engagement :

- de m'appuyer sur le système qualité de la DLC,
- de motiver et de sensibiliser à la qualité l'ensemble du personnel scientifique, technique et administratif de la direction afin que les documents constituant le système qualité et en particulier le manuel qualité, soient connus et appliqués,
- d'optimiser au mieux les moyens : structures, méthodes de travail, en développant l'approche thématique et les processus afférents,
- de définir nos clients et leurs attentes,
- d'assurer le maintien de notre qualité au niveau requis pour les laboratoires officiels de contrôle des médicaments européens, sur la base du référentiel ISO 17025.

Je m'engage à faire appliquer cette politique et :

- je charge chaque directeur scientifique de site, chaque adjoint et responsable administratif, chaque responsable d'unité et chaque responsable qualité de site, de prendre toutes les dispositions nécessaires au niveau opérationnel pour mettre en œuvre et assurer le respect du système décrit dans le manuel qualité,
- Je m'appuie sur le coordinateur qualité de la direction, lui délègue la gestion quotidienne du système qualité, le charge de coordonner les objectifs en matière de qualité, de vérifier qu'ils sont atteints et en adéquation avec la stratégie qualité de l'AFSSAPS.

L'objectif principal est de maintenir, par la voie d'audits externes réguliers (DEQM, OMS...) sur nos trois sites, la reconnaissance de l'ensemble de nos compétences en matière de contrôle en laboratoire des produits de santé. La réussite de cet objectif passe par le développement des audits internes, la participation à des études collaboratives et l'utilisation d'indicateurs d'efficacité et de performance.

Marie-Hélène TISSIER
Directrice des Laboratoires et des Contrôles

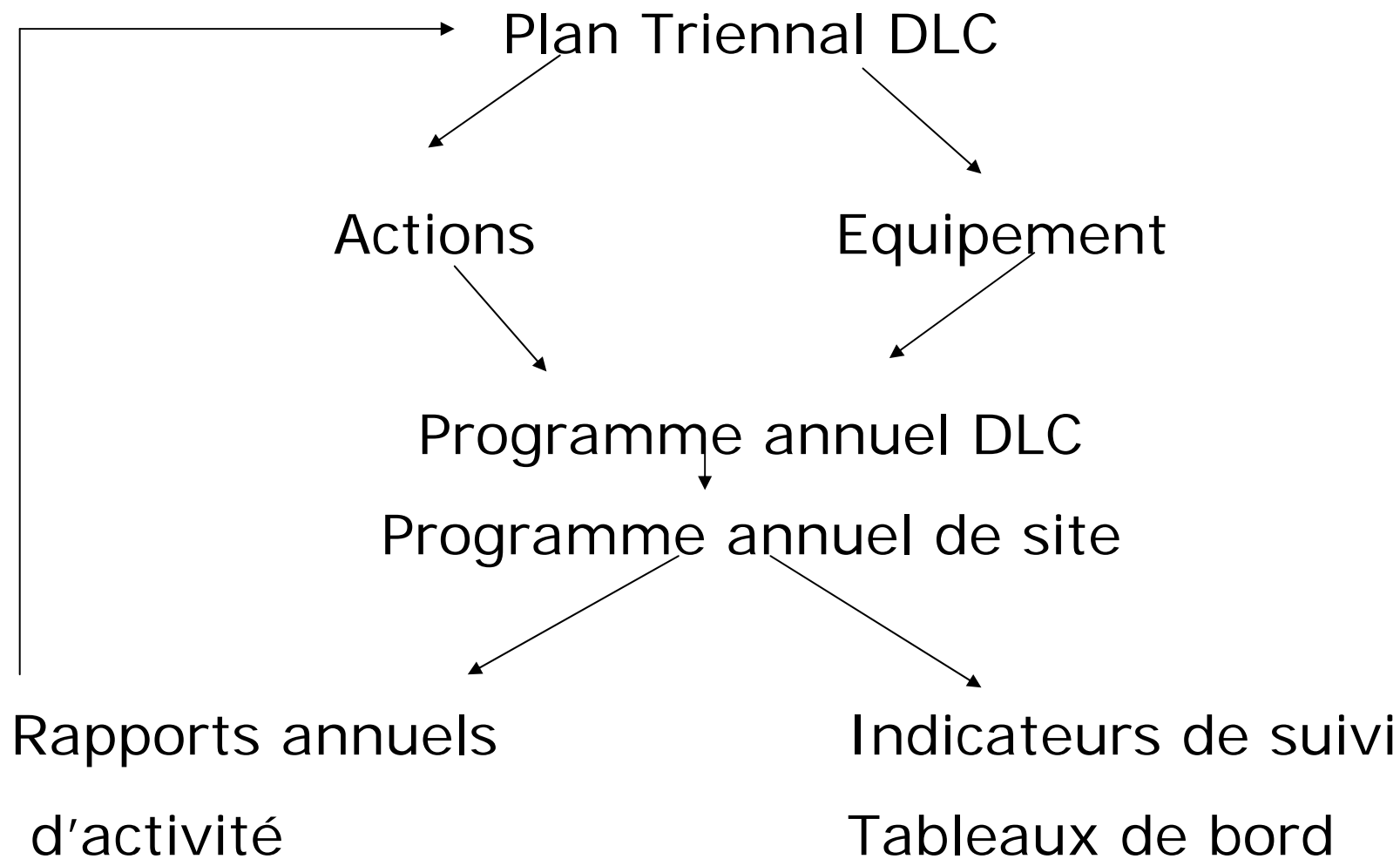
Contexte

Engagements
Moyens

Objectifs



2 - Planification et suivi





Programme d'activité Site de Montpellier



Programmes annuels d'activité Cadrage et orientations générales de la DLC

Cadrage quantitatif

2006: 1000 BA

Médicaments chimiques :	550 BA (220 génériques)
Matières premières:	180 BA
Cosmétiques:	150 BA
DM, Biocides, Tatouages:	100 BA
Divers:	20 BA



Programme d'activité Site de Montpellier



Cadrage qualitatif

Médicaments chimiques

- suivi des analyses non-conformes
- médicaments européens (CAP et MRP)
- enquêtes spécifiques (Analyse de risque)
anticancéreux, antirétroviraux...
- programmes de santé publique
Biotox, Piratox, Grippe aviaire...
- contrôle des génériques
- radiopharmaceutiques
- urgences (20 % environ)

Cosmétiques, Dispositifs médicaux, Biocides...

Programmes de R&D: Développements de méthodes



Bilan d'activité 2006

Site de Montpellier



1001 Bulletins d'Analyse

Médicaments chimiques	:	536 BA	351 Produits finis
Génériques	:	232	205
CAP / MRP	:	55	27

Matières premières:	162 BA	(125 génériques)
Cosmétiques:	129	
Encres de tatouage:	38	
Dispositifs médicaux:	64	
R & D:	39 protocoles d'étude	335 rapports d'essais



Bilan des activités: suivi par indicateurs (Exemple de suivi Janv – Sept 2007)



	MEDICAMENTS CHIMIQUES <u>NON</u> GENERIQUES	MP CHIMIQUES <u>NON</u> GENERIQUES	MEDICAMENTS CHIMIQUES GENERIQUES	MP CHIMIQUES GENERIQUES	TATOUAGES	COSMETIQUES
JAN.	2	0	11	0	0	0
FEV.	27	2	6	19	1	7
MARS	34	1	3	3	0	6
AVR.	12	0	31	2	0	11
MAI	3	2	10	25	0	7
JUIN	49	0	56	26	0	38
JUIL.	52	0	31	9	1	25
AOUT	56	0	28	21	0	85
SEPT.	16	2	46	9	0	69
	251	7	222	114	2	248



3 - Services au client

- Définir les clients et leurs attentes
- Communiquer et échanger pour apprécier leur satisfaction

SURVEILLANCE DU MARCHÉ

PRODUITS	CLIENTS	ATTENTES
<p>TOUS PRODUITS DE SANTE =</p> <p>MEDICAMENTS (chimiques, biotechnologiques, biologiques)</p> <p>COSMETIQUES</p> <p>DM</p> <p>PSL</p> <p>PLANTES</p> <p>NUTRITION</p> <p>HOMEOPATHIE</p> <p>BIOCIDES</p>	<p>INDUSTRIELS</p> <p>EFS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Expérience et technicité de haut niveau - Connaître les bases réglementaires - Connaître les programmes de contrôle - Connaître les résultats des contrôles - Connaître les protocoles de contrôle - Avoir un débat contradictoire en cas de non-conformité
	<p>AUTORITES NATIONALES</p> <p>HOPITAUX</p> <p>PRESCRIPTEURS</p> <p>PUBLIC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Faire des contrôles pour contribuer à vérifier la qualité et la sécurité d'emploi des produits - Cibler les contrôles en fonction de thèmes prioritaires de santé publique - Apporter dans des délais raisonnables une réponse aux demandes urgentes - Initier des mesures en cas de non-conformité - Informer sur les contrôles faits - Initier des alertes en cas de besoin
	DEQM	Participer aux contrôles coordonnés pour les produits ayant une AMM européenne (CAP/MRP) : contribuer à la surveillance du marché européen
		Contribuer aux travaux de la pharmacopée européenne : références, standards, méthodes ou commissions, groupes de travail
		Faciliter la reconnaissance mutuelle des contrôles : études collaboratives, audits, système qualité Participer aux activités du réseau des OMCLs
	<p>PAYS –TIERS</p> <p>OMS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Répondre à des demandes de contrôle ne pouvant être faites sur place - Former des cadres et techniciens - Faire des audits ou des visites techniques - Piloter la mise en place de réseaux de LNCQs
	Autres directions de l'AFSSAPS	<ul style="list-style-type: none"> - Répondre à leurs besoins de contrôle - Contribuer à la rédaction de textes - Apporter une expertise spécifique - Fournir des éléments d'action à l'inspection et à l'évaluation



4 - Revue de Direction

- Gestion documentaire
- Anomalies et actions correctives, actions préventives
- Réclamations clients
- Dérogations
- Audits internes
- Audits externes
- Essais collaboratifs
- Formations
- Recommandations pour l'amélioration





4 - Revue de direction réunions périodiques

- Point sur la gestion administrative
- Point sur le système de Management de la qualité
- Point sur les contrôles en cours [urgences]
- Etat d'avancement du programme d'activité
- Point sur les réunions Agence, Europe, International
- Formations réalisées et participation à des congrès
- Point de situation de chaque unité





4 - Revue de direction bilans d'activité

- Médicaments chimiques (MRP, CAP, Génériques, MSS, contrefaçons, préparations magistrales), Médicaments immunologiques...
- Matières premières
- Vérifications de monographies Ph Eur
- Essais collaboratifs
- Cosmétiques
- Dispositifs médicaux
- Encres de tatouage
- Qualité : constats de vérification interne
- Recherche et développement

mensuels



- 1. Anomalies (actions non conformes selon ISO17025) et actions correctives**
Traitement de l'anomalie,
Actions correctives,
- 2. Réclamations clients**
- 3. Risques d'anomalies et actions préventives**
- 4. Audits internes**
- 5. Audits externes**



Anomalies =

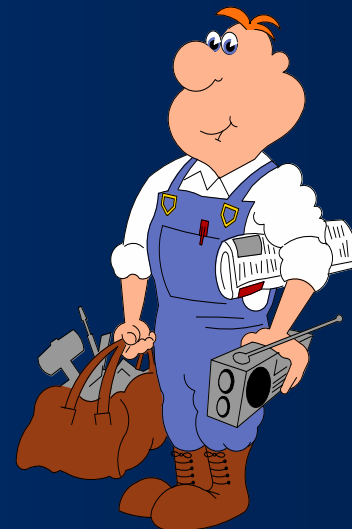
non conformité détectée lors d'un processus
mise en place d'actions correctives



Action corrective =

action visant à éliminer les causes d'une non-conformité ou d'une situation indésirable détectée

Traçabilité (enregistrement/suivi)





- Réunions régulières avec les autres directions de l'Agence (suivi de non-conformité)
- Réunions périodiques avec les partenaires extérieurs
- Contacts permanents avec le DEQM et l'OMS
- Enregistrement des réclamations et de leur traitement par le responsable qualité

3 – Actions préventives

Action préventive =
action visant à éliminer
les causes d'une non-
conformité potentielle
ou d'une situation
potentielle indésirable
(analyse de risque)

**Traçabilité :
enregistrement et
suivi**





4 - Audits internes

- l 'équipe d 'auditeurs
- le planning d 'audits
- les documents qualité d 'audit
- le suivi des audits
 - les actions correctives et préventives mises en place
 - le planning d 'audits de l'année à suivre



- Audits EDQM
- Audits OMS



1. Ressources humaines
2. Infrastructures et environnement de travail
3. Equipement
4. Achat de produits et matériels consommables
5. Echantillons présentés à l'essai



ISO 17025, 5.2 Personnel

La direction du laboratoire doit **assurer la compétence** de tous ceux qui :

- ✓ assurent le fonctionnement **d'appareils** spécifiques,
- ✓ effectuent des **essais**,
- ✓ évaluent les résultats et signent les **rapports d'essai**.



Un dossier pour chaque personne comprenant les informations suivantes

Fiche de poste décrivant (1) :

- Le libellé exact du poste.
- Le type de contrat.
- Le détail de chaque activité réalisée (principales et secondaires, également en tant que remplaçant).



Fiche de poste décrivant (2) :

- Les compétences requises ou les habilitations légales le cas échéant.
- Identification du responsable hiérarchique.
- Signature par le hiérarchique et la personne concernée.



Un dossier pour chaque personne comprenant les informations suivantes

- C.V. justifiant les études et/ou l'expérience nécessaires aux activités citées dans la fiche de poste.
- Diplômes, attestations de formations internes ou externes.
- Autres enregistrements en fonction du type de poste.



Procédure relative à la **politique de formation** du laboratoire expliquant les règles pour :

- **Evaluer les besoins** des personnes :
- Entretien annuel pour chaque personne
- Développer puis valider un **programme de formation** annuel pertinent avec les objectifs du laboratoire,
- Ordres de priorités en fonction du budget



Procédure détaillant l'accueil d'un nouvel arrivant :

- Informations générales et administratives
- Contexte réglementaire associé aux activités du laboratoire
- Système de management de la qualité
- Règles d'hygiène et de sécurité .../...



Procédure détaillant l'accueil d'un nouvel arrivant :

- Informations relatives à la métrologie : utilisation, qualification et maintenance des équipements
- Formations techniques et processus de qualification adaptés aux fonctions.

Traçabilité de la réalisation du processus d'accueil



2 - Infrastructures et environnement de travail

1. Description des locaux

2. Accès

3. Nettoyage

4. Hygiène et sécurité :

- ✓ Prévention des risques chimiques et biologiques
- ✓ Exercices d'évacuation
- ✓ Tri, stockage et évacuation des déchets de laboratoire.





2 - Infrastructures et environnement de travail

Procédure
illustrée sur
les déchets

Audits





- Enregistrement de chaque équipement : identité, fabricant, numéro de série, spécification(s), emplacement, référence aux instructions, dates et résultats des qualifications, programme de maintenance, dégâts/dysfonctionnements /réparations.
- Manutention, transport, stockage
- Identification des équipements hors service, Identification des statuts d'étalonnage, des fréquences et des dates des prochains.



Tous les équipements utilisés dans le laboratoire doivent être **conformes aux spécifications requises** pour leur utilisation, et régulièrement **maintenus** et **qualifiés** dans des conditions **adaptées à leur usage**.



Pour chaque équipement, une **fréquence** de qualification doit être définie en fonction des **exigences liées à l'essai**.

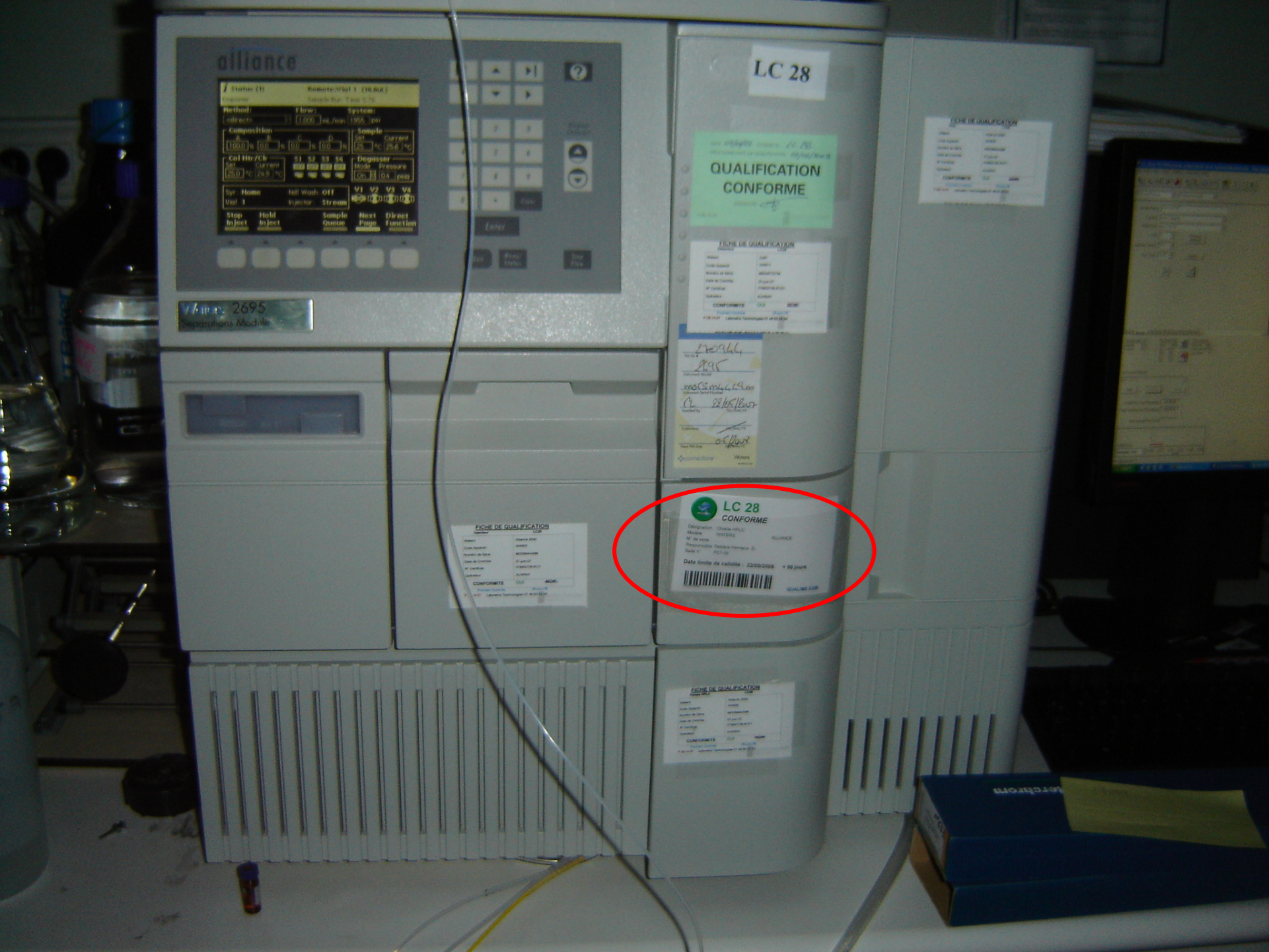
Il peut être également nécessaire de vérifier l'équipement suite à un **dysfonctionnement**, après **réparation** ou **maintenance**.

Les maintenances **préventives** seront effectuées avant qualification.



3 - Equipement

Etiquetage approprié de chaque équipement ou autre système d'identification assurant un **statut d'utilisation clair** pour les utilisateurs et évitant toute confusion avec un équipement non qualifié.



343874 - 23340
CONFORME

Désignation	BALANCE LEDALE	MO 210 P
Modèle	SAINT-LOUIS	
N° d'inscr.	11 3032 09	
Précision	0,1g	
Date limite de validité	26/12/2007 + 60 jours	

Barcode

QUALITE EQM



3 - Equipement

Procédures décrivant clairement les qualifications et les **spécifications** à vérifier et **disponibles** auprès des utilisateurs.

Application des procédures de qualification aux fréquences préconisées.

Enregistrement de chaque activité (traçabilité).



3 - Equipement

Des **procédures** décrivant la réalisation des qualifications doivent être rédigées. Ces documents doivent indiquer **comment** réaliser les qualifications, à **quelle fréquence** elles sont nécessaires et la conduite à tenir en cas de **résultat non conforme**.

TITRE : CONSTAT DE VERIFICATION DES BALANCES (AQM/MET/101)
N° matricule :

Unité : Pièce : N° d'inventaire :
Balance : Perce max : g
Modèle : Echelon : mg
Classe de précision : Echelon réel d : mg

Contrôle de Fidélité :

Valeur de la charge de contrôle à Max/2 : g
Tolérance : à mg

Max	Indication relevée	Erreur	Ecart maximal * mg
Poids 1	g	mg	
Poids 2	g	mg	
Poids 3	g	mg	
Poids 4	g	mg	
Poids 5	g	mg	
Poids 6	g	mg	

* : différence entre les deux valeurs extrêmes

Fidélité correcte : oui non



Répetabilité :

	Moyenne	Ecart type g
Données constructeur	mg	mg
Données pesées	mg	mg

Contrôle de charges excentrées :

Valeur de la charge proche de Max/5 : g
Tolérance : à mg

N° de position	1	2	3	4
Poids relevé	g	g	g	g
Erreur	mg	mg	mg	mg

Disposition de la charge de contrôle sur la balance

Excentration correcte : oui non

Contrôle de justesse :

	Poids en charge rééquilibrée				Poids en charge déséquilibrée			
Poids étalon	g	g	g	g	g	g	g	g
Poids relevé	g	g	g	g	g	g	g	g
Erreur	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Tolérance	g	mg	g	mg	g	mg	g	mg

Linéarité :

Justesse correcte : oui non

Linéarité constructeur : mg Linéarité pesées : mg

Remarques sur l'appareil contrôlé :
Date du contrôle : Nom de l'opérateur :
N° du certificat d'étalonnage des masses :
Date du certificat d'étalonnage des masses :

Conforme à la procédure "....." version N° : oui non
Signature : Opérateur Responsable Appareil Responsable Unité



Décisions et actions :

- ✓ **Conformité** => mise ou remise en service
- ✓ **Non conformité** =>
 - Ajustement
 - Réparation
 - Déclassement
 - Hors service



Consommables :

- Expression des besoins
- Réception, stockage

Réactifs préparés au labo:

- Identification, date limite d'utilisation
- Traçabilité : composition, nature et quantité des composants, date de préparation, visa du préparateur



URAN inside

10 ml

343284

KF 01

TitroLine alpha

TM 125

CEC

HYDRANAL TITRANT 2

Riedel de Haën 34811

Lot: R073 B exp 02/2008



- ~~Echantillonnage~~
- Réception, enregistrement
- Stockage avant analyse
- Distribution aux unités
- Stockage après analyse

Procédures
Traçabilité



5 -Echantillons présentés à l'essai



N°

FORMULAIRE DE RECEPTION ECHANTILLONS

DATE DE RECEPTION DU COLIS : N° COURRIER :

EXPEDITEUR :

BORDEREAU D'ENVOI : oui ☐ non ☐

CONFORMITE BORDEREAU D'ENVOI / ECHANTILLONS : oui ☐ non ☐
Si réponse non, préciser la non conformité :

BON ETAT DES ECHANTILLONS : oui ☐ non ☐
*Si non, préciser : échantillon cassé ☐ rupture de la chaîne du froid ☐
autre (préciser) ☐*

CONFORMITE A LA COMMANDE DE LA DLC : (le cas échéant) oui ☐ non ☐
Si réponse non, préciser la non conformité :

IDENTIFICATION DU CONTENU DU COLIS :

<input type="checkbox"/> Urgence	<input type="checkbox"/> Surveillance de Marché	<input type="checkbox"/> Génériques	<input type="checkbox"/> Médicaments Chimiques	<input type="checkbox"/> MRP	<input type="checkbox"/> CAP
<input type="checkbox"/> PTS	<input type="checkbox"/> Subst. Efférence ou Monographie	<input type="checkbox"/> Mat. premières	<input type="checkbox"/> Vaccins, Sérons	<input type="checkbox"/> Cosmétiques	<input type="checkbox"/> Dispositifs Médicaux
<input type="checkbox"/> Autres (préciser) _____					

INFORMATIONS NECESSAIRES AUX ESSAIS : présentes ☐ incomplètes ☐ absentes ☐

ELEMENTS COMPLEMENTAIRES DEMANDES A L'EXPEDITEUR :

REMARQUES

VISA DU RESPONSABLE DE LA RECEPTION :

ECHANTILLONS RECUS : acceptés ☐ refusés ☐

NUMERO D'ENREGISTREMENT DES ECHANTILLONS RECUS ET ACCEPTES: inscrire le premier numéro d'enregistrement et le dernier numéro d'enregistrement donnés aux échantillons reçus

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ACCEPTABILITE DE LA DEMANDE D'ESSAI :
oui ☐ non ☐
Si réponse non, expliquer pourquoi :

VISA LOGISTIQUE :

AFSSAPS - DLC - ELOG/001 version 07 - édition du 10/01/2007
Validé par F. Lozano Enregistré par S. Lefrançois

page 1 / 1

Année

Contexte de travail

Type de produit

Site porte d'entrée

Numéro

Site qui a effectué l'analyse



afssaps

2007/MN/MG/20704

30



comp
à libér
prolon
VOIE

ALFUZOSINE
ratiopharm®

LP 10 mg

MATIN	MIDI	SOIR	DURÉE
COMPRIMÉ(S)	COMPRIMÉ(S)	COMPRIMÉ(S)	

CE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE REMPLACE

QUI VOUS A ÉTÉ PRESCRIT

2007/MN/MG/20706

afssaps



* 3 7 0 4 4 8 6 *

Lait M

24h
N

Huile de
&

Pea

GENEES



Réalisation des contrôles



- Méthodes d'essai
- Rapports sur les résultats
exemples de BA CA et codes
conclusion



1 - Méthodes d'essai

Procédures
Traçabilité

- Méthodes du dossier d'AMM, des Pharmacopées, des SRT OMS, des normes...
- Critères de validité
- Critères de conformité
- Estimation de l'incertitude de mesure
- Critères de re-test
- Essais inter-laboratoires



1 - Méthodes d'essai

AFSSAPS		DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES		
ENREGISTREMENT QUALITE		N° EPCM/400	Version: 05	page 1 / 1
Edition du : 25/04/2007		TITRE : ORGANISATION DES CONTROLES : GENERIQUES		

MOLECULE :						
DENOMINATION	Présentation	N° enregistrement	NL	Lot	Péremption	Réception PC
TOTAL						

ETALON :						
Titre / Teneur en eau						

ESSAIS	TECHNIQUES	Opérateur	Visa
Aspect / Essai de désagréation / Sécabilité			
Masse moyenne / Uniformité de masse			
Identification			
Dosage			
Substances apparentées			
Solvants résiduels			
Autre / spécifique forme galénique			
Précautions particulières de manipulation :			

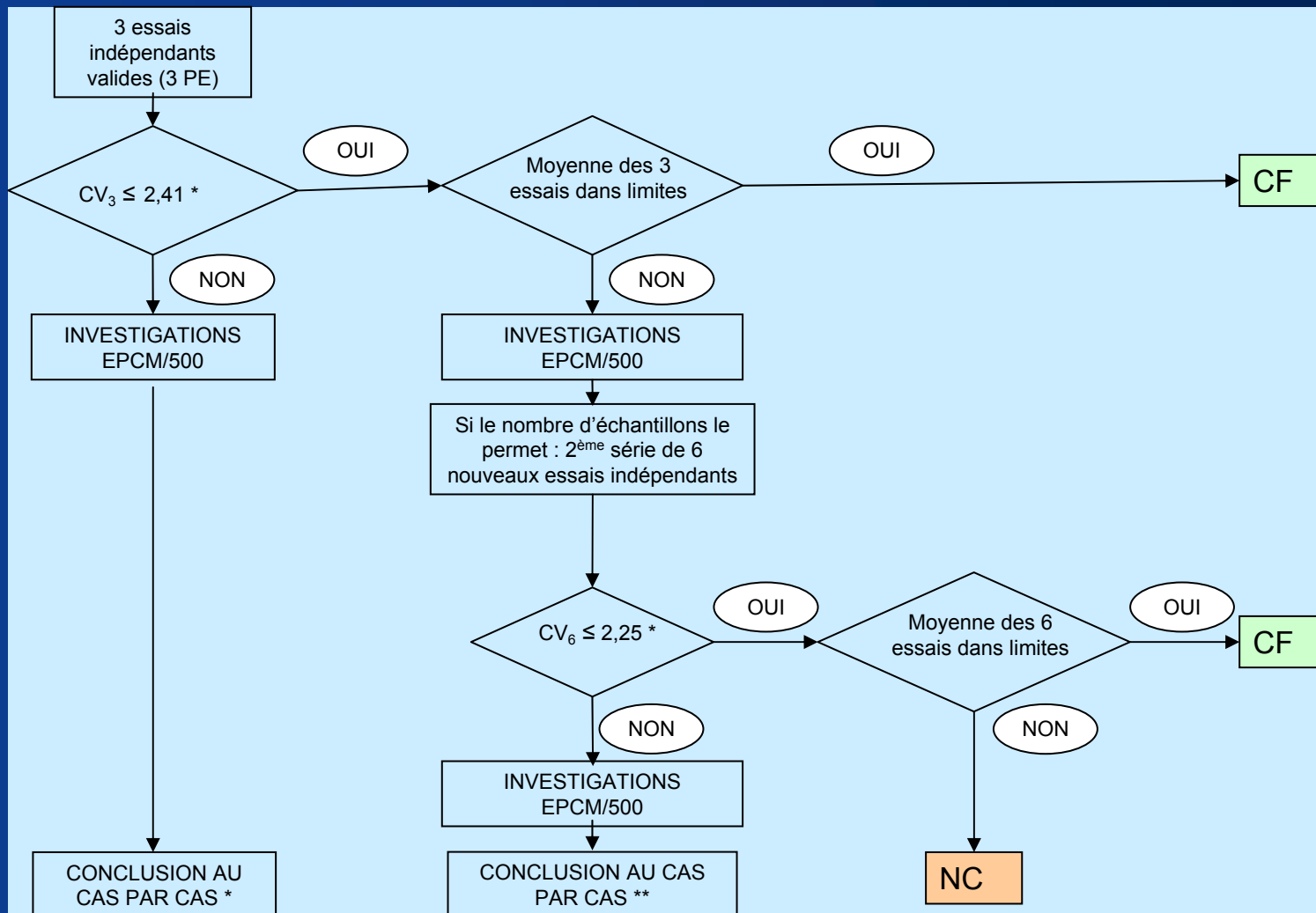
Visa Responsable d'Unité :
Date :

Visa Responsable de Pôle ou des Essais :
Date :

Validé par N. GRABY Enregistré par S. LEFRANCOIS



Exemple : dosage d'un principe actif avec référentiel





2 - Rapport sur les résultats

Enregistrement et validation des données brutes

PRODUIT:	Inegy 10/20 mg
N° enregistrement :	2007/MR/MC/20176

Dosage par HPLC : simvastatine
selon PCM/TEC/818 (base sur une spécialité de poids moyen)
(adapter en fonction du nombre de spécialités et de la forme pharmaceutique de la série: les cellules ne sont pas volontairement bloquées; utiliser la formule de calcul proposée)

Titre étalon sur tel que (%) =	99,40	pour cent
Teneur en eau étalon (%) =	0,00	pour cent
Volume de dilution étalon (ml) =	500	
Volume de dilution dosage (ml) =	1000	
Poids moyen (g) =	1	

	Masse (g)	Aire	F.R.	Teneur (mg/unité)	C.V. (%)	F.R. %
Etalon 1	0,05029	5472401	106816882			100,5%
07/MR/MC/20176/1	5	5212742		19,05		
Etalon 2	0,04980	5453317	106504357		0,38	99,4%
07/MR/MC/20176/2	5	5205809		18,90		
Etalon 3	0,05024	5495589	106388724			100,1%
07/MR/MC/20176/3	5	5215837		18,96		

FORMULE DE CALCUL
$$\frac{\text{aire dosage}}{\text{aire étalon précédent}} \times \frac{\text{prise essai étalon}}{\text{prise essai dosage}} \times \frac{\text{titre étalon}}{100} \times \frac{(100 - \text{teneur eau})}{100} \times \frac{\text{volume dilution dosage}}{\text{volume dilution étalon}} \times \text{poids moyen} \times 1000$$

Vérification des Facteurs de Réponse en pour cent (FR %) des étalons:
vérifier 98,0 % < FR % < 102,0 % sur les 2 FR % les plus éloignés

Commentaires ou précisions

Teneur

Théorie (mg/unité) =	20,00	
Erreur maximum tolérée =	-8,0	5,0 pour cent
Limite inférieure =	18,40	
Limite supérieure =	21,00	

Teneur (mg/unité) =	18,97
---------------------	-------

Résultat : Conforme

Poste de travail :	LC32	Date :	25/05/2007
Opérateur :	S.ESTEVE	Visa :	SE
Vérificateur :	D.CHAUVEY	Visa :	DC



2 - Rapport sur les résultats

Codes conclusion :

CF	conforme
NC	non conforme
RS	résultats satisfaisants
AR	analyse avec remarque
DP	analyse conforme remarque sur le dossier
AN	analyse non effectuée



2 - Rapport sur les résultats

BULLETIN D'ANALYSE N° 2007/MN/MG/20514/M/ AR

Dénomination : NEURONTIN 600 mg
Forme : Comprimé pelliculé
Laboratoire : PFIZER

N° de lot : 0715048
Date de réception : 03/2008
Conditionnement : Soles de 90 comprimés
Fabricant : PFIZER ODECKE (Allemagne)
Date de réception : 18/03/2007
Date de notification : 29 JUIN 2007

Demandeur : AGENCE
Motif de l'analyse : Echantillons transmis par les laboratoires PFIZER à la demande de la DLG. Surveillance du marché des génériques. Matières premières (gabapentine correspondante) - voir BA 2007/20496 et 2007/20497.
Ce Bulletin d'Analyse ne concerne que les échantillons soumis à l'essai.

CONCLUSION(S)

Sur le plan Physico-Chimique :
Sur les échantillons analysés, les résultats des essais réalisés concernant le profil chromatographique comparatif de la spécialité et des deux lots de matières premières associées amènent la remarque suivante :
Présence d'un pic inconnu (Rétention relative 3.0) à une teneur de l'ordre de 0.29 % dans la spécialité.
La présence de ce pic à RR = 2.9 avait déjà été observé lors de la première analyse sur le lot de spécialité n° 0703085 (cf BA n° 2006/PMG/20063/SP).
Ce pic n'a pas été retrouvé dans les deux matières premières associées au lot n° 0715048 analysé.
Il est à noter que le fabricant signale dans sa réponse la présence de ce pic inconnu dans la spécialité comme étant d'origine excipientaire (pic retrouvé dans le placebo).

CONCLUSION GENERALE

AR : Analyse avec Remarque(s)

Date : 29 JUIN 2007

Par le Directeur Général et par délégation :
Professeur P.A. BONNET
Directeur scientifique du site de Montpellier-Vendargues
635, rue de la Garennie - 34790 VENDARGUES
Téléphone : 04 67 81 39 01 - Télécopie : 04 67 87 38 42

Ce Bulletin d'Analyse est accompagné de 1 Certificat(s) d'Analyse(s).

La reproduction de ce document n'est autorisée que sous forme de fac-similé photographique intégral.

afssaps - DLG - ES/C088 version 02 du 14/08/08
Imprimé par le Directeur des Laboratoires et des Contrôles

afssaps - DLG - ES/C088 version 02 du 14/08/08
Imprimé par le Directeur des Laboratoires et des Contrôles

CERTIFICAT D'ANALYSE N° 2007/MN/MG/20514/M/ AR

Dénomination : NEURONTIN 600 mg
Forme : Comprimé pelliculé
Principe actif : Gabapentine
Dossier n° : NL 23316
Laboratoire : PFIZER

N° de lot : 0715048
Date de réception : 03/2008
Fabricant : Pfizer Odecke Allemagne
Origine principe actif : Pfizer Pays-Bas
CEP n° : /
Pôle : MG

Page PCM1 : 1 / 2

Ce certificat d'analyse ne concerne que les échantillons soumis à l'essai.

Motif de l'analyse : échantillons transmis par les Laboratoires Pfizer à la demande de la DLG, suite à une non-conformité sur un autre lot (2006/PMG/20063/SP, lot 0703085 ; présence d'un pic inconnu (RR = 2.9) à une teneur de 0.30 %).

Comparaison des profils chromatographiques du lot de spécialité 0715048 et de ceux des matières premières associées 2007/MN/PG/20496 et 2007/MN/PG/20497.

CONCLUSION

Sur le plan physico-chimique :
Sur les échantillons analysés, les résultats des essais réalisés concernant le profil chromatographique comparatif de la spécialité et des deux lots de matières premières associées amènent la remarque suivante :
Présence d'un pic inconnu (Rétention relative 3.0) à une teneur de l'ordre de 0.29 % dans la spécialité. Ce pic n'a pas été retrouvé dans les deux matières premières associées.
La présence de ce pic avait déjà été observée lors de la première analyse sur le lot de spécialité n° 0703085 (cf BA n° 2006/PMG/20063/SP).
Il est à noter que le fabricant indique dans un courrier en date du 20 octobre 2006, la présence de ce pic inconnu dans la spécialité comme étant d'origine excipientaire (pic retrouvé dans la spécialité et le placebo).

Vendargues le : 29/06/07

Nicole GRAEY
Responsable de l'Unité Physico-Chimie 1

La reproduction de ce document n'est autorisée que sous forme de fac-similé photographique intégral.

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTRÔLES - Site de MONTPELLIER-VENDARGUES - 635, rue de la Garennie - 34790 VENDARGUES
afssaps - DLG - ES/C088 version 02 du 14/08/08
Imprimé par le Directeur des Laboratoires et des Contrôles

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTRÔLES - Site de MONTPELLIER-VENDARGUES - 635, rue de la Garennie - 34790 VENDARGUES
afssaps - DLG - ES/C088 version 02 du 14/08/08
Imprimé par le Directeur des Laboratoires et des Contrôles

CERTIFICAT D'ANALYSE : N°2007/MN/MG/20514/M/ page PCM1- 2 / 2
Dénomination : NEURONTIN 600 mg
Pérémission : 03/2008
Lot n° : 0715048

Analyses (technique / méthode)	Normes Fabricant	Résultats Agence
Formule	Indiquée à la formule du dossier remis	Conforme
Caractéristiques		
Description - Présentation	Comprimé pelliculé blanc, de forme ovale, marqué « NEURONTIN 600 » sur une face.	Conforme
Identification		
Gabapentine	CLHP selon dossier Fabricant	Positive
Substances apparentes	CLHP selon dossier Fabricant	
Profil chromatographique : Impureté individuelle inconnue	Absence de norme	Présence d'un pic inconnu * = 0.29 % (RR = 3.0)

* Remarque : le pic inconnu (RR = 0.30) n'apparaît pas dans les matières premières associées 2007/MN/PG/20496 et 2007/MN/PG/20497.

Date de mise en analyse : 16 mai 2007
Visa et responsabilité des essais : [Signature]

Date : 29/06/07

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTRÔLES - Site de MONTPELLIER-VENDARGUES - 635, rue de la Garennie - 34790 VENDARGUES
afssaps - DLG - ES/C088 version 02 du 14/08/08
Imprimé par le Directeur des Laboratoires et des Contrôles

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTRÔLES - Site de MONTPELLIER-VENDARGUES - 635, rue de la Garennie - 34790 VENDARGUES
afssaps - DLG - ES/C088 version 02 du 14/08/08
Imprimé par le Directeur des Laboratoires et des Contrôles



2 - Rapport sur les résultats



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES

BULLETIN D'ANALYSE N° 2007/MN/MG/20514/M/

AR

Dénomination :	NEURONTIN 600 mg	N° de lot :	0715046
Forme :	Comprimé pelliculé	Date de péremption :	03/2008
Laboratoire :	PFIZER	Conditionnement :	boite de 90 comprimés
		Fabricant :	PFIZER GÖDECKE (Allemagne)
Numéro du Dossier :	NL 23316	Date de réception :	19/03/2007
		Date de notification :	29 JUIN 2007

Demandeur : AGENCE

Motif de l'analyse : Echantillons transmis par les laboratoires PFIZER à la demande de la DLC . Surveillance du marché des génériques . Matière première Gabapentine correspondante : voir BA 2007/20496 et 2007/20497 .

Ce Bulletin d'Analyse ne concerne que les échantillons soumis à l'essai.

CONCLUSION(S)

Sur le plan Physico-Chimique :

Sur les échantillons analysés, les résultats des essais réalisés concernant le profil chromatographique comparatif de la spécialité et des deux lots de matières premières associées amènent la remarque suivante :

Présence d'un pic inconnu (Rétention relative 3,0) à une teneur de l'ordre de 0,29 % dans la spécialité.

La présence de ce pic à RR ~ 2,9 avait déjà été observé lors de la première analyse sur le lot de spécialité n° 0763085 (cf BA n° 2006/P/MG/20063/SP).

Ce pic n'a pas été retrouvé dans les deux matières premières associées au lot n° 0715046 analysé.


Il est à noter que le Fabricant signale dans sa réponse la présence de ce pic inconnu dans la spécialité comme étant d'origine excipiendaire (pic retrouvé dans le placebo.)

CONCLUSION GENERALE

AR : Analyse avec Remarque(s)

Date : 29 JUIN 2007

Pour le Directeur Général et par délégation


Professeur P.A. BONNET
Directeur scientifique du site de Montpellier-Vendargues
635, rue de la Garene 34740 VENDARGUES
Téléphone : 04 67 91 39 01 - Télécopie : 04 67 87 38 44



Rapport sur les résultats

Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

CERTIFICAT D'ANALYSE : N°2007/MN/MG/20514/M/

Dénomination : NEURONTIN 600 mg

page PCM1- 2 / 2

Lot n° : 0715046

Péréemption :
03/2008

Analyses (technique / méthode)		Normes Fabricant	Résultats Agence
Formule		Identique à la formule du dossier AMM	Conforme
Caractères			
Description - Présentation		Comprimé pelliculé blanc, de forme ovale, marqué « NEURONTIN 600 » sur une face.	Conforme
Identification			
Gabapentine	CLHP selon dossier Fabricant	Positive	Positive
Substances apparentées	CLHP selon dossier Fabricant		
Profil chromatographique :			
Impureté individuelle inconnue		Absence de norme	Présence d'un pic inconnu * ~ 0,29 % (RR = 3,0)

* Remarque : le pic inconnu (RR = 0,30) n'apparaît pas dans les matières premières associées 2007/MN/PG/20496 et 2007/MN/PG/20497.

Date de mise en analyse : 16 mai 2007

Visa du responsable des essais : 46

Date : 27/06/2007



- Suivi des analyses :
Réunions régulières de suivi des non-conformités, programme d'activité de l'année suivante
- Archivage et accès : traçabilité.

Conclusion

Merci pour votre attention

