Si besoin est, je peux faire une photocopie d'une partie d'une procédure :	
➢ Vrai	
➢ faux	X

Nom : Prénom :

Les produits en attente de libération sont placés en quarantaine, cela signifie :	
➢ qu'ils sont obligatoirement placés dans un lieu clos	X
➢ qu'ils ne peuvent être expédiés	X
➢ qu'ils portent un étiquetage particulier	X

A quelle étape de fabrication, y a t'il risque de contaminations croisées :	
➢ Au magasin produit Fini, pendant le stockage	X
➢ Lors de la première phase de synthèse	X
➢ Lors de la dernière phase de synthèse	X
➢ Lors du séchage	X
➢ Lors de la mise en fût du produit	X

Les tests analytiques décrits dans une pharmacopée, sont les tests minima à effectuer :	
➢ Vrai	
➢ Faux	X

Au laboratoire de contrôle, le cahier de laboratoire permet :	
➢ Un relevé en temps réel des données	X
➢ D'enregistrer le déroulement des manipulations	X
➢ D'assurer la traçabilité des résultats	X

Quelles personnes sont les mieux placées pour rédiger une procédure d'analyse sur un appareil de labo :	
➢ Techniciens de laboratoire	X
➢ Responsable Assurance Qualité	
➢ Responsable Contrôle Qualité	

La tenue jetable utilisée pour le conditionnement d'un principe actif :	
➢ Protége le manipulateur	X
➢ Protége le produit	X
➢ Peut être utilisée pour plusieurs conditionnements	
➢ Doit être conservée entre 2 utilisations dans un endroit propre	
➢ Doit être jetée après utilisation	X

Lequel de ces équipements doivent être régulièrement vérifiés et étalonnés :	
➢ Ph-mètre	X
➢ Balance	X
➢ Béchers	
➢ Chromatographe (HPLC et CPG)	X
➢ Seringue d'injection pour les chromatographes	X

L'étalonnage de mes balances, effectués tous les 6 mois par le fabricant, me permet d'être sûr de leur fonctionnement à chaque utilisation :	
➢ Vrai	
➢ Faux	X

EXAMEN CONCERNANT LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF)

1. GENERALITES (/ 3)

Donner les définitions.

- AFSSAPS.
- FDA.
- Assurance de Qualité.
- Contrôle Qualité.
- Principe actif.
- Description de Poste.
- Contamination croisée.

Citer :

- 5 missions de l'Assurance Qualité.
- 3 postes clés dans une organisation BPF.

2. LES « 5 M » (/ 3)

La maîtrise des 5M permet de garantir la qualité des principes actifs.

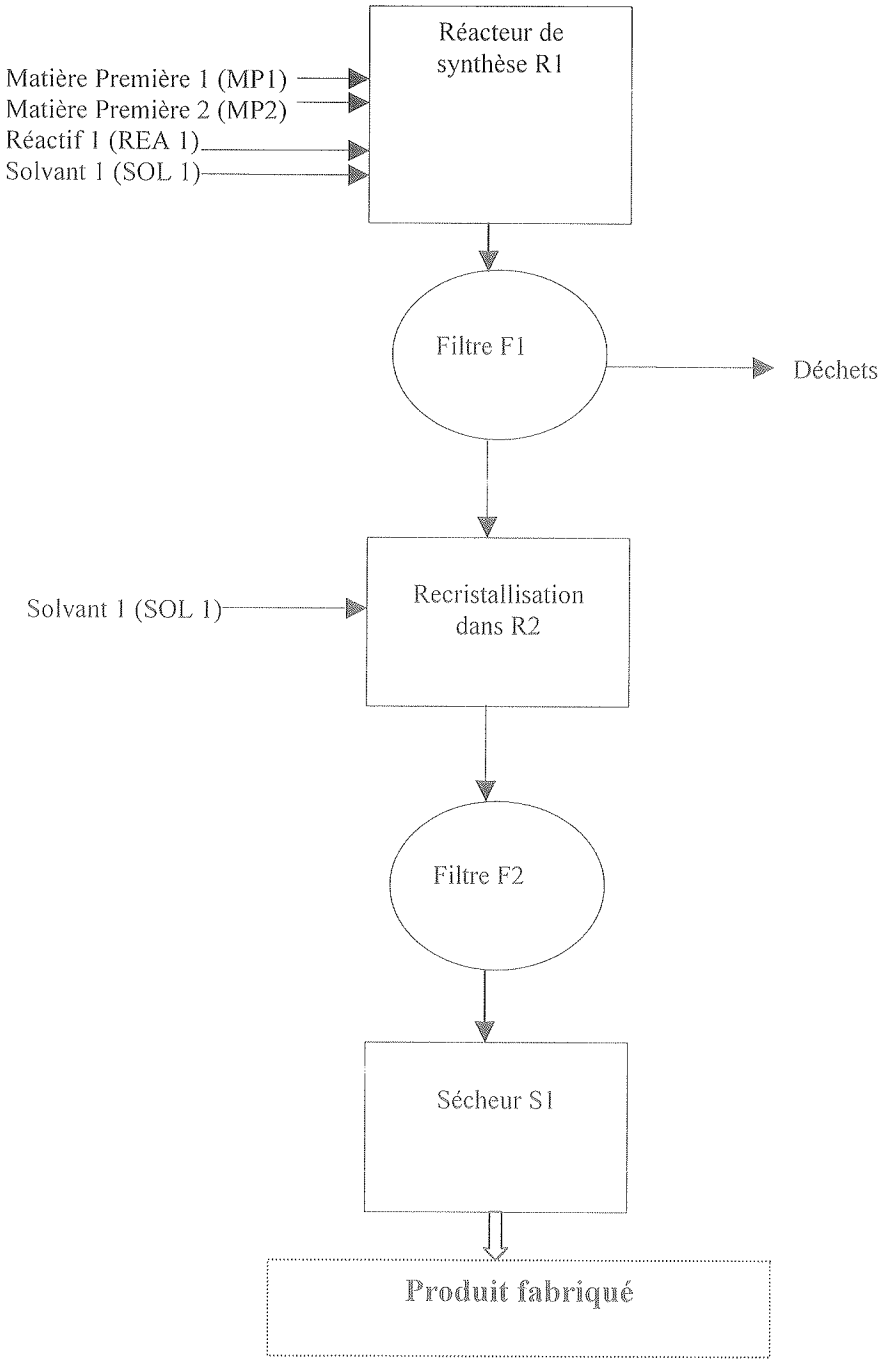
Décrire ces 5M en donnant pour chaque « M » une exigence BPF correspondante.

3. QUALIFICATION (/ 4)

Lors de l'achat d'un nouvel équipement, décrire l'ensemble de la qualification à réaliser, en incluant les définitions correspondantes à chaque étape de qualification.

4. DOCUMENTATION (/ 4)

Une fabrication d'un produit à l'échelle industrielle, est prévue. Cette fabrication se déroule comme décrit dans le schéma procédé ci-dessous :



Citer tous les documents nécessaires à la fabrication et au contrôle des différents produits engagés et fabriqués.

5. VALIDATION (/ 4)

Un nouveau principe actif doit être fabriqué, pour ensuite être déclaré dans 2 dossiers déposés aux US et en Europe.

Pour cela, il faut que la fabrication et le contrôle de ce produit soient validés.

Nota :l'analyse de ce produit est décrite dans la Pharmacopée Européenne.

Décrire ce qui est nécessaire pour exécuter la validation de la fabrication de ce principe actif (API).

Lors de la fabrication de cet API, la température lors de la réaction dépasse la limite autorisée décrite dans la procédure et dans la feuille de marche. Quelles actions sont à mener de la part de la Production et de l'Assurance Qualité ?

Lors de l'analyse de cet API, une non-conformité apparaît dans le dosage par HPLC, c'est-à-dire que les valeurs obtenues sont inférieures à la spécification. Quelles actions doit mener le laboratoire de Contrôle Qualité (décrire la démarche de la gestion des résultats hors spécifications)?

Afin de déclarer le procédé validé, quels critères doivent être obtenus pour déclarer le procédé validé ?

6. EVALUATION (/ 2)

Remplir le test d'évaluation page suivante (attention il se peut qu'il y ait plusieurs réponses pour une même question).

Numéro d'identifiant : _____

Respecter les BPF, cela permet de :	
➢ Gagner du temps	
➢ Mettre sur le marché un produit conforme	
➢ Eviter les accidents du travail	
➢ Réduire les risques pour les produits et les patients	

Un inspecteur de l'AFSSAPS peut il demander les dossiers de formation de chacune des personnes de l' entreprise :	
➢ oui	
➢ oui, mais uniquement pour le personnel travaillant en fabrication ou au contrôle qualité	
➢ non	

Les produits en attente de libération sont placés en quarantaine, cela signifie :	
➢ qu'ils sont obligatoirement placés dans un lieu clos	
➢ qu'ils ne peuvent être expédiés	
➢ qu'ils portent un étiquetage particulier	

A quelle étape de fabrication, y a t'il risque de contaminations croisées :	
➢ Au magasin produit Fini, pendant le stockage	
➢ Lors de la première phase de synthèse	
➢ Lors de la dernière phase de synthèse	
➢ Lors du séchage	
➢ Lors de la mise en fût du produit	

Dans le magasin matières premières, une étiquette est située par terre, près d'un fût sans étiquette:	
➢ Je pose l'étiquette sur le couvercle du fût	
➢ Je pose l'étiquette sur le bureau du responsable du magasin	
➢ Je préviens l'Assurance Qualité	
➢ Je préviens le responsable du magasin pour qu'il rédige une fiche anomalie	

Les tests analytiques décrits dans une pharmacopée, sont les tests minima à effectuer :	
➢ Vrai	
➢ Faux	

Parmi les bonnes pratiques suivantes, citez celles qui sont interdites:	
➢ Ecrire d'abord au crayon de papier	
➢ Utiliser un stylo à bille	
➢ Utiliser une encre effaçable	
➢ Ecrire les données sur une feuille volante avant de les recopier	

Je m'aperçois qu' une balance est défectueuse. Que dois-je faire? :	
➢ Continuer à l'utiliser	
➢ Continuer à l'utiliser, mais noter le défaut sur le « cahier de vie » de la balance	
➢ Prévenir mon responsable et/ou l'Assurance Qualité	
➢ Identifier la balance comme étant hors service	

L'étalonnage de mes balances, effectués tous les 6 mois par le fabricant, me permet d'être sûr de leur fonctionnement à chaque utilisation :	
➢ Vrai	
➢ Faux	

Licence Pro BPL & BPF
Jeudi 15 dec 2005 17h –18h30

Durée 1h30

EXAMEN

1) Expliquer simplement la signification des abréviations suivantes (5 points)

BPF, cGMP, AMM, FDA, ICH

2) Gestion qualité des équipements de laboratoire. Expliquer quelles sont les différentes étapes de la gestion des équipements de laboratoire qui permettent d'obtenir des systèmes analytiques fiables (15 points).

Licence Pro BPL & BPF

Jeudi 21 dec 2006 10h15–12h15
Durée 1h30

EXAMEN

I) QCM sur 5 points. Reporter le numéro de la question avec les réponses choisies (plusieurs réponses sont possibles)

1) Les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes qui régissent la production médicament en
Europe sont des :
A : Recommandations
B : Souhaits
C : Obligations réglementaires

2) Quelle est, selon vous, <u>la</u> meilleure <u>définition</u> du mot audit ?
A : Mesurer les écarts par rapport à un référentiel
B : Trouver des erreurs
C : Contrôler le travail du personnel
D : Améliorer la qualité des produits

3) FDA signifie
A : Food and Drug Agency
B : Food and Drug Administration
C : Formulation and Drug Agency

4) cGMP signifie
A . Corporate Good Monitoring Practices
B : Current and General Medecines Production
C : Current Good Manufacturing Practices

5) Je m'aperçois a posteriori que la colonne HPLC que j'ai utilisé est proche mai exactement celle
décrite dans la procédure analytique
A : Je valide mon résultat car la colonne utilisée est équivalente à celle de la procédur
B : Je fais une demande de déviation
C : j'invalide mes résultats et je relance immédiatement avec la bonne colonne
D : Je rédige le formulaire d'anomalie

6) Je suis responsable d'un établissement pharmaceutique français et désire commercialiser un
médicament dans toute l'Europe. Mes documents « référence » sont :
A : CSP
B : NDA
C : AMM
D : cGMP
E : BPF
F : ICH

7) L'objectif des BPF est de définir les « bonnes règles » de production du médicament en Europe pour
assurer :
A : sa qualité
B : sa production au moindre coût
C : sa sécurité
D : son efficacité

8) La documentation doit être
A : Exacte
B : Accessible
C : Claire
D : Approuvée
E : Cohérente
F : Complète
G *:* Immédiate

9) Les normes ISO sont des obligations réglementaires:
A : Vrai
B **:** Faux

10) Après une enquête au laboratoire sur un résultat hors spécification, je décou qu'un réactif était
périmé, quelles sont mes conclusions :
A : Je mets le réactif à la poubelle
B : J'invalide le résultat hors spécification, et je reteste sur le même échantillon
C : Le résultat hors spécification est donc valide
D : Je mets en place une action corrective pour ne plus que cela se reproduise (gestior réactifs périmés)

II) Critères de conformité (5 points). Ci-dessous est décrite une séquence type pour u analyse chromatographique. Décrire quels sont les critères de conformité que vous po développer pour garantir la fiabilité de l'analyse.
Vous expliquerez brièvement pour chacun d'entre eux comment ils participent à l'obtention de la fiabilité.

Blanc
Injection 6 fois de la solution témoin (T1)
Injection une fois de la solution témoin (T2)
N essais
Injection une fois de la solution témoin T1

III) Transfert analytique (10 points). Vous expliquerez l'objectif du transfert analytiq son déroulement,
les stratégies de transfert et sa documentation associée.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle Industries Chimiques et Phamaceutiques

Année: 2007-2008
Date: 20 dec 07

Session : 1

EPREUVE : BPL

Durée : 1h30

1) QCM sur 7 points. Reporter le numéro de la question avec les réponses choisies (plusieurs réponses sont possibles)

1) Les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes qui régissent la production de médicament en Europe sont des :

A : Recommandations

B : Souhaits

C : Obligations réglementaires

2) Après l'enquête de laboratoire qui ne mets pas en évidence d'erreur de laboratoire, aucun problème n'est mis en évidence lors de l'enquête élargie en fabrication, puis je retester ?

A : Non jamais

B : Cela pourra être envisagé sous certaines conditions

C : Je dois toujours être capable de trouver une cause de re-test

3) Le laboratoire tombe en rupture d'acétonitrile qualité standard. Heureusement, une qualité supérieure est disponible en stock :

A : je peux utiliser la Qualité disponible

B : j'attends la prochaine réception de la Qualité standard pour relancer l'analyse

C : Je fais une demande de Change Control

D : Je fais une demande de déviation de procédure

4) Un résultat hors spécification c'est :

A : Une moyenne de résultat en dehors des spécifications

B : Un résultat qui est atypique mais dans les spécifications fixées

C : Tout résultat individuel en dehors des spécifications officielles

D : Tout résultat qui n'a pas été obtenu dans les conditions opératoires de la validation

5) La seringue d'injection de ma chaine HPLC casse lors de la préparation d'une manipulation. Je dois la remplacer.

A Je fais une demande de Change Control

B Je remplace la seringue et je reprends ma manipulation

C Je remplace la seringue et j'initie une qualification de performance

D Je remplace la seringue et j'initie une qualification d'installation

E Je remplace la seringue et j'initie une qualification opérationnelle

6) L'objectif des BPF est de définir les « bonnes règles » de production du médicament en Europe pour assurer :

A : sa qualité

B : sa production au moindre coût

C : sa sécurité

D : son efficacité

7) L'AFSSAPS participe à la sécurité sanitaire

A : Par des inspections régulières des sites pharmaceutiques ☐

B : Uniquement par l'approbation du dossier d'AMM ☐

C : par des inspections des sites à chaque fois qu'un nouveau produit est fabriqué ☐

D : Par la délivrance d'autorisation d'ouverture des sites pharmaceutiques ☐

2) Le laboratoire de Contrôle Qualité vient de recevoir l'accord d'investissement pour une nouvelle chaine HPLC. Décrivez l'ensemble des processus qui concourent à la mise sous Assurance Qualité de ce matériel (de l'achat jusqu'à l'utilisation en routine). Vous listerez l'ensemble de la documentation à établir. (13 points)

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2008-2009
Date: 16 dec 08

Session : 1

EPREUVE : BPL & BPF

Durée : 1h30

(sans document)

1) QCM sur 8 points. Reporter le numéro de la question avec les réponses choisies (plusieurs réponses sont possibles)

1) Les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes qui régissent la production de médicament en Europe sont des :

A : Recommandations

B : Souhaits

C : Obligations réglementaires

2) Suite à un surcroit de travail , le laboratoire de contrôle décide de sous traiter l'analyse de certaines matières premières à usage pharmaceutique. Pour lancer la sous-traitance analytique

A : Il suffit de trouver un laboratoire analytique de sous traitance

B : Il doit réaliser un audit du sous-traitant

C : Il doit établir un cahier des charges avec le sous-traitant

D : Il demande uniquement un devis au sous traitant

E : Il doit choisir obligatoirement un laboratoire d'analyse qui est établissement pharmaceutique

3) Le laboratoire tombe en rupture de paracétamol de référence certifié pour sa teneur. Heureusement du paracétamol de référence certifié pour l'identification infra-rouge en stock :

A : je peux utiliser la Qualité disponible

B : j'attends la prochaine réception pour lancer le dosage du comprimé de paracétamol

C : Je fais une demande de Change Control

D : Je fais une demande de déviation de procédure

4) La qualification du matériel au sein du laboratoire de contrôle d'une industrie pharmareutique

A : est conseillée

B : permet principalement se satisfaire les auditeurs

C : permet de connaître les propriétés du matériel utilisé

D : permet seule de s'assurer du bon fonctionnement du matériel lors des manipulations

5) La seringue d'injection de ma chaine HPLC casse lors de la préparation d'une manipulation, Je dois la remplacer.

A Je fais une demande de Change Control

B Je remplace la seringue et je reprends ma manipulation

C Je remplace la seringue et j'initie une qualification de performance

D Je remplace la seringue et j'initie une qualification d'installation

E Je remplace la seringue et j'initie une qualification opérationnelle

6) Lors de l'enquête du laboratoire sur un résultat hors spécification, je découvre qu'un réactif était périmé, quelles sont mes conclusions :

A : Je mets le réactif à la poubelle

B : J'invalide le résultat hors spécification, et je reteste sur le même échantillon

C : Le résultat hors spécification est donc valide

D : Je mets en place une action corrective pour ne plus que cela se reproduise (gestion des réactifs périmés)

7) l'AFSSAPS participe à la sécurité sanitaire

A : Par des inspections régulières des sites pharmaceutiques

B : Uniquement par l'approbation du dossier d'AMM

C : Par des inspections des sites à chaque fois qu'un nouveau produit est fabriqué

D : Par la délivrance d'autorisation d'ouverture des sites pharmaceutiques

8) Je m'aperçois que j'ai utilisé un réactif périmé

A : Je fais une demande de déviation et je valide mes résultats

B : Je déclare une anomalie auprès de l'Assurance Qualité et je recommence la manipulation avec un réactif conforme

C : Je déclare une anomalie et demande à l'Assurance Qualité la validation de mon résultat

D : Je relance ma manipulation avec un réactif conforme

2) (8 points) Le laboratoire de développement analytique doit valider l'**identification** du lactose, constituant d'une spécialité pharmaceutique, par chromatographie sur couche mince (CCM).
Vous disposez de tous les constituants de la spécialité et de substances chimiques proches du lactose.
Expliquez les caractéristiques de la méthode que vous allez valider parmi la spécificité, linéarité, exactitude, fidélité, robustesse, seuil de détection, seuil de quantification. Expliquez brièvement les protocoles à mettre en oeuvre par chacune des caractéristiques choisies. Vous expliquerez pourquoi vous avez décidé de ne pas valider certaines caractéristiques. Vous listerez la documentation à établir pour cette opération de validation.

3) (4 points) Une spécialité pharmaceutique dosée en principe actif à 500 mg/comprimé est en cours de contrôle au laboratoire. Les spécifications déposées dans le dossier d'enregistrement sont 475 à 525 mg/comprimé. Le résultat obtenu par le technicien est 474 mg/comprimé. Expliquez la méthodologie de traitement de ce résultat hors spécification.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2009-2010
Date: 17 dec 2009

Session : 1

EPREUVE : BPL&BPF

Durée : 2 h

(sans document)

1) QCM sur 7 points. Reporter le numéro de la question avec les réponses choisies (plusieurs réponses sont possibles)

Les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes qui régissent la production de médicament en Europe sont des :
A : Recommandations
B : Souhaits
C : Obligations réglementaires

2) Suite à un surcroit de travail , le laboratoire de contrôle décide de sous traiter l'analyse de certaines matières premières à usage pharmaceutique. Pour lancer la sous-traitance analytique
A : Il suffit de trouver un laboratoire analytique de sous-traitance
B : Il doit réaliser un audit du sous-traitant
C : Il doit établir un cahier des charges avec le sous-traitant
D : Il demande uniquement un devis au sous traitant
E : Il doit choisir obligatoirement un laboratoire d'analyse qui est établissement pharmaceutique

3) Je suis responsable d'un établissement pharmaceutique français et désire commercialiser un médicament dans toute l'Europe. Mes documents « référence » sont :
A : CSP
B : NDA
C : AMM
D : cGMP
E : BPF
F : ICH

4) La qualification du matériel au sein du laboratoire de contrôle d'une industrie pharmareutique
A : est conseillée
B : permet principalement de satisfaire les auditeurs
C : permet de connaître les propriétés du matériel utilisé
D : permet seule de s'assurer du bon fonctionnement du matériel lors des manipulations

5) Un échantillonnage représentatif et procéduré permet au contrôle qualité de détecter :
A : Toutes les non conformités
B : La majorité des non conformités

6) Chronologiquement, les 3 étapes de la démarche de qualification du matériel se déroulent dans quel ordre ?
A : QO-QP-QI
B : QP-QI-QO
C : QI-QO-QP
D : QI-QP-QO

7) Lesquels de ces équipements doivent être régulièrement étalonnés ?
A : pH-mètre
B : Balance
C : Pipettes automatiques

D : Béchers
E : Capteurs de pression
F : Chronomètres

2) (8 points) Expliquez le fonctionnement de l'industrie pharmaceutique en Europe et les objectifs qu'elle poursuit. Vous expliquerez entre autre quels sont les principaux acteurs et les principaux référentiels (systèmes et produits) et comment ils participent à la sécurité sanitaire.

3) (5 points) Une nouvelle méthode d'analyse doit être mise en oeuvre prochainement dans le laboratoire. Chargé des commandes, vous commandez de la rhodamine R et une solution de Nitrate d'Argent 0,1M prête à l'emploi.
Expliquez comment doit être organisée la gestion de ces réactifs (de la commande jusqu'à l'utilisation).

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2010-2011
Date: 16 dec 2010

Session : 1

EPREUVE : BPL&BPF

Durée : 2 h

(sans document)

1) QCM sur 5 points. Reporter le numéro de la question avec les réponses choisies (plusieurs réponses sont possibles)

1) Les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes qui régissent la production de médicament en Europe sont des :
A : Recommandations
B : Souhaits
C : Obligations réglementaires

2) Un échantillonnage représentatif et procéduré permet au contrôle qualité de détecter
A : Toutes les non conformités
B : La majorité des non conformités

3) FDA signifie
A : Food and Drug Agency
B : Food and Drug Administration
C : Formulation and Drug Agency

4) cGMP signifie
A . Corporate Good Monitoring Practices
B : Current and General Medecines Production
C : Current Good Manufacturing Practices

5) Un nouveau produit issu de la R et D passe en production prochainement. Le laboratoire de contrôle prend connaissance des méthodes analytiques à appliquer
A : dans le respect des documents R et D, le laboratoire rédige ses propres procédures de contrôle et les mets en application
B : Le laboratoire demande un transfert analytique pour toutes les méthodes à appliquer sur le nouveau produit
C : En collabration avec le laboratoire qui possède l'expertise de la méthode, la nécessité et la stratégie du transfert méthode par méthode sont définies.

6) Je suis responsable d'un établissement pharmaceutique français et désire commercialiser un médicament dans toute l'Europe. Mes documents « référence » sont :
A : CSP
B : NDA
C : AMM
D : cGMP
E : BPF
F : ICH

7) L'objectif des BPF est de définir les « bonnes règles » de production du médicament en Europe pour assurer
A : sa qualité
B : sa production au moindre coût
C : sa sécurité
D : son efficacité

8) La documentation doit être
A : Exacte
B : Accessible
C : Claire
D : Approuvée
E : Cohérente
F : Complète
G : Immédiate

9) La Mise sous assurance Qualité du matériel de laboratoire nécessite
A : La définition d'un besoin utilisateur
B : Une négociation pour obtenir le meilleur prix
C : la qualification du matériel
D : L'étalonnage du matériel
E : La maintenance du matériel

10) Après une enquête au laboratoire sur un résultat hors spécification, je découvre qu'un réactif était périmé, quelles sont mes conclusions :
A : Je mets le réactif à la poubelle
B : J'invalide le résultat hors spécification, et je reteste sur le même échantillon
C : Le résultat hors spécification est donc valide
D : Je mets en place une action corrective pour ne plus que cela se reproduise (gestion des réactifs périmés)

2) Le Biophénor est un comprimé contenant 5 mg d'hydrochlorure de biophényl. La spécification décrite dans le dossier d'AMM pour le dosage est 4,75-5,25 mg/comprimé. Ce dosage est réalisé par Chromatographie Liquide Haute Performance.
Les conditions opératoires sont les suivantes

Préparation de la solution essai : **Peser 10 comprimés dans une fiole jaugée de 100 ml**. Dissoudre dans la phase mobile et mettre aux ultrasons pendant 5 minutes. Ajuster au volume après retour à température ambiante puis agiter pendant 1 heure laisser décanter et filtrer.

Solution témoin (à préparer en double (T1 et T2)) : dans une fiole jaugée de **50 ml**, peser environ exactement **25,0 mg d'Hydrochlorure de biophényl substance de référence**. Ajouter 30 ml de phase mobile et mettre aux ultrasons jusqu'à complète dissolution. Ajuster à 50,0 ml avec la phase mobile puis filtrer.

Conditions chromatographiques

Colonne : Lichrospher 60 RP Select B (5µm), 250-4.

Volume d'injection : 30 µl

Température de la colonne : 25°C

Temps d'analyse : 25 minutes

Détection UV : λ = 254 nm

Séquence d'injection (*)

Blanc
Injection 5 fois de la solution témoin (T1)
Injection une fois de la solution témoin (T2)
Injection des essais (au plus 6)
Injection une fois de la solution témoin T1

2.1) Etablir la formule permettant de calculer le dosage moyen en d'hydrochlorure de biophényl par comprimé (3 points). Utiliser les abréviations suivantes :

A_T : l'aire moyenne du pic d'Hydrochlorure de biophényl dans la solution témoin,

A_E : l'aire du pic d'Hydrochlorure de biophényl dans la solution essai,

M_T : la masse du témoin d'Hydrochlorure de biophényl en mg utilisé pour préparer la solution témoin,

M_E : la masse de l'essai en mg pour préparer la solution essai,

MM : la masse moyenne d'un comprimé en mg

P_T : la pureté du témoin d'Hydrochlorure de biophényl exprimée en pourcentage

2.2) Les lots 14301 et 14302 sont analysés dans la même séquence.

	14301	**14302**
A_T	**495000**	
A_E	**492000**	**475000**
M_T	**25,5 mg**	
M_E	**1512 mg**	**1515 mg**
MM	**151 mg**	**149 mg**
P_T	**98,5 %**	

Calculer les résultats du dosage moyen en hydrochlorure de biophényl pour les deux lots et statuer sur leurs conformités (spécification 4,75-5,25 mg/comprimé).

Le lot 14302 est non conforme. Expliquez la manière dont doit être traité ce résultat et les différents cas possibles selon que l'on est face à une erreur de laboratoire ou non **(6 points).**

2.3) Vous avez pour objectif de fiabiliser cette analyse. A partir de la séquence d'analyse présentée plus haut (voir *), décrire quels sont les critères de conformité que vous pourrez développer pour appréhender la fiabilité de l'analyse. Vous expliquerez brièvement pour chacun d'entre eux comment ils participent à l'obtention de la fiabilité (6 points).

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2011-12
Date: 15 dec 2011

Session : 1
EPREUVE : BPL&BPF

Durée : 1h30

(sans document)

I. QCM sur 5 points. Reporter le numéro de la question avec les réponses choisies (plusieurs réponses sont possibles)

I.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes qui régissent la production de médicament en Europe sont des :
A : Recommandations
B : Souhaits

I.2) Le laboratoire tombe en rupture d'acétonitrile qualité standard. Heureusement, une qualité supérieure est disponible en stock :
A : je peux utiliser la Qualité disponible
B : j'attends la prochaine réception de la Qualité standard pour relancer l'analyse
C : Je fais une demande de contrôle du changement pour utiliser la qualité disponible
D : Je fais une demande de déviation de procédure pour utiliser la qualité disponible

I.3. Quelle est, selon vous, la meilleure définition du mot audit ?
A : Mesurer les écarts par rapport à un référentiel
B : Trouver des erreurs
C : Contrôler le travail du personnel
D : Améliorer la qualité des produits

I.4. Les normes ISO sont des obligations réglementaires
A : Vrai
B : Faux

I.5. Suite à un surcroît de travail , le laboratoire de contrôle décide de sous-traiter l'analyse de certaines matières premières à usage pharmaceutique. Pour lancer la sous-traitance analytique
A : Il suffit de trouver un laboratoire analytique de sous-traitance
B : Il doit réaliser un audit du sous-traitant
C : Il doit établir un cahier des charges avec le sous-traitant
D : Il demande uniquement un devis au sous-traitant
E : Il doit choisir obligatoirement un laboratoire d'analyse qui est un établissement pharmaceutique

I.6. L'objectif des BPF est de définir les « bonnes règles » de production du médicament en Europe pour assurer
A : sa qualité
B : sa production au moindre coût
C : sa sécurité
D : son efficacité

I.7. La qualification du matériel au sein du laboratoire de contrôle d'une industrie pharmaceutique
A : est conseillée

B : permet principalement de satisfaire les auditeurs
C : permet de connaître les propriétés du matériel utilisé
D : permet seule de s'assurer du bon fonctionnement du matériel lors des manipulations

I.8. La documentation doit être
A : Exacte
B : Accessible
C : Claire
D : Approuvée
E : Cohérente
F : Complète
G : Immédiate

I.9. La Mise sous Assurance Qualité du matériel de laboratoire nécessite
A : La définition d'un besoin utilisateur
B : Une négociation pour obtenir le meilleur prix
C : la qualification du matériel
D : L'étalonnage du matériel
E : La maintenance du matériel

I.10. Après une enquête au laboratoire sur un résultat hors spécification, je découvre qu'un réactif était périmé, quelles sont mes conclusions :
A : Je mets le réactif à la poubelle
B : J'invalide le résultat hors spécification, et je reteste sur le même échantillon
C : Le résultat hors spécification est donc valide
D : Je mets en place une action corrective pour ne plus que cela se reproduise (gestion des réactifs périmés)

II. Validation des méthodes d'analyses.

II.1. Vous expliquerez pourquoi et comment les méthodes d'analyses doivent être validées. Vous préciserez, entre autre, les critères de validation habituellement étudiés et également la documentation nécessaire aux opérations de validation **(5 points)**.

II.2.Vous trouverez ci-dessous la méthode d'identification du lactose (association de galactose-glucose) par chromatographie sur couche mince. Mélange de solvants : eau, méthanol (2:3 V/V).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de lactose dans le mélange de solvants et complétez à 20 ml avec le mélange de solvants.
Solution témoin (a)*. Dissolvez 10 mg de lactose de référence dans le mélange de solvants et complétez à 20 ml avec le mélange de solvants.
Plaque : plaque au gel de silice G pour CCM.
Phase mobile : eau, méthanol, acide acétique glacial, chlorure d'éthylène (10:15:25:50 V/V/V/V)
Dépôt : 2 µL ; séchez les dépôts.
Développement : sur un parcours de 15 cm puis séchage dans un courant d'air chaud.
Détection : pulvérisez une solution de thymol puis chauffez à 130 °C pendant 10 min.

Résultats : la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)

Vous devez valider cette méthode. En justifiant votre choix, expliquez quels sont les critères de validation que vous décidez d'étudier **(3 points).**

II.3. Vous avez pour objectif de fiabiliser cette analyse et en particulier de définir un test qui permet de prouver qu'à chaque manipulation les capacités séparatrices de la méthode sont satisfaisantes.
Pour ce faire vous disposez, en plus, des substances de référence suivantes
fructose de référence, glucose de référence, lactose (association de galactose-glucose) de référence, saccharose (association de glucose-fructose) de référence.
Expliquez quel test vous allez développer pour atteindre l'objectif fixé. Vous décrirez quelle solution (à nommer solution témoin b) vous allez préparer, vous rédigerez sa préparation (dans un style comparable à celui utilisé pour la préparation de **la solution témoin a*(voir 2.2)**) et vous définirez et libellerez le critère d'acceptation qui devra être respecté pour pouvoir valider, lors de chaque manipulation, les résultats. Vous expliquerez quel est, en général, le rôle des critères de conformité dans l'interprétation de la fiabilité des méthodes d'analyses **(7 points)**

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2012-13
Date: 20 dec 2012

Session : 1
EPREUVE : BPL&BPF

Durée : 1h30

(sans document)

I- Ci-après un extrait du référentiel qui régit l'industrie pharmaceutique en Europe. Apporter les précisions demandées (7 points)

I.1 Compléter les espaces libres par le terme approprié (reporter sur la copie votre choix précédé du numéro de ligne du texte (exemple L.2 contrôle))

L'industrie pharmaceutique des états membres de l'Union Européenne se situe à un haut niveau d'assurance de la ……. dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de ……. sur le ……. des médicaments garantit que tous les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente ; Celle-ci s'assure de leur conformité avec les normes communément admises aujourd'hui en matière de ……., de ……. et d'……. . Un système d'autorisation de ……. garantit que les médicaments autorisés ne sont fabriqués que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'……. régulières de la part des autorités compétentes.
La directive 91/356/CEE établissant les principes et lignes directrices des ……. ……. de ……. concernant les médicaments a été adoptée en 1991. Des lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont publiées dans le guide des ……. ……. de ……. qui est destiné à servir de référence lors de l'examen des demandes d'autorisation de ……. et lors de l'……. des fabricants de médicaments.

Ce guide est constitué en chapitre en tête desquels figure une rubrique « principe ».

I.2 Sélectionner parmi les thèmes suivants, ceux (9 sont à sélectionner) qui font réellement l'objet de chapitre dans les BPF.

A-Gestion de la qualité
B-Personnel
C-Bonnes Pratiques de Laboratoire
D-Locaux et Matériel
E-Les systèmes d'informations
F-Documentation
G-Production
H-Maintenance
I-Contrôle de la Qualité
J-Fabrication et analyse en sous-traitance
K-Réclamations et Rappels de médicaments
L-Auto-inspection
M-Productivité

Aux questions d'ordre général concernant les BPF abordées dans les 9 chapitres du guide ont été ajoutées des lignes directrices particulières apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activité plus spécifiques.

I.3 Citer trois sujets abordés dans ces lignes directrices particulières

II- Détermination de la teneur en produit de dégradation d'un principe actif par Chromatographie Liquide Haute Performance en phase inverse et détection UV (5 points).

Standards de référence

- COP standard de référence
- DDH 225 standard de référence (**desséché au moins 2 heures à 60°C**)

Conditions chromatographiques

- Colonne Phase stationnaire : C18, 5 µm, Longueur : 150 mm, Diamètre : 4,6 mm.
- Phase mobile :
- Eau : 60V / Acétonitrile : 40V
- Débit : 1,8 ml/min.
- Détection : UV à 230 nm.
- Température du four colonne : 30°C.
- Temps d'analyse : 30 min.

Préparation des solutions

Solution témoin d'impuretés :

Solution témoin mère : dans une fiole brune jaugée de 100 ml, introduire 10,0 mg de DDH 225 standard de référence préalablement desséché au moins 2 heures à 60°C, 50,0 mg de COP standard de référence. Dissoudre dans 50 ml d'acétonitrile pendant environ 10 min aux ultrasons, puis compléter au volume avec l'acétonitrile. On obtient la solution A.

Solution témoin : transférer 1,0 ml de solution A dans une fiole brune jaugée de 25 ml et compléter au volume avec de l'acétonitrile.

Solution essai :

Dans une fiole brune jaugée de 25 ml, introduire 100,0 mg de principe actif A à analyser. Dissoudre dans 20 ml d'acétonitrile pendant environ 10 min aux ultrasons et compléter au volume avec de l'acétonitrile.

Séquence d'injection

Blanc (acétonitrile)	1 fois
Témoin	6 fois
Blanc	1 fois
Essais	1 fois chaque solution essai
Blanc (acétonitrile)	1 fois
Témoin test	1 fois

Calculs

II.1 Déterminer la formule de calcul à utiliser pour déterminer la teneur en DDH 225, COP (susbtances de dégradation connues du principe actif) exprimé en % (g d'impureté pour cent gramme de principe actif) (3 points)

avec :

AEx : aire du pic d'impureté dans la solution essai,

ATx : aire du pic correspondant à l'impureté dans la solution témoin,

MTx : masse pesée du standard en mg,

TTx : Pureté du standard exprimée en %

ME : masse pesée de principe actif A à analyser dans la solution essai, en mg.

II.2 Vous proposerez une méthode pour déterminer en même temps la teneur en substances de dégradation inconnues de notre principe actif sachant que vous ne disposez en plus que la substance de référence du principe actif étudié (2 points)

1

III- Le laboratoire de Contrôle Qualité vient de recevoir l'accord d'investissement pour une nouvelle chaine HPLC. Décrivez l'ensemble des processus qui concourent à la mise sous Assurance Qualité de ce matériel (de l'achat jusqu'à l'utilisation en routine). Vous listerez l'ensemble de la documentation à établir et détaillerez les tests effectués lors des étapes de qualification (8 points)

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2013-14
Date: 19 dec 2013

Session : 1
EPREUVE : BPL&BPF

Durée : 1h30

(sans document)

1) Ci-après un extrait du chapitre 6 (Contrôle de la Qualité) du référentiel Bonnes Pratiques de Fabrication qui régit l'industrie pharmaceutique en Europe (7 points).

1.1 Compléter les espaces libres par le terme approprié (reporter sur la copie votre choix précédé du numéro de ligne du texte (exemple L.2 contrôle))

Le contrôle de la qualité concerne l'..... l'établissement de ..... et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur ..... n'ait été jugée ..... . L'..... du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.
6.15 Les méthodes d'analyse doivent être ..... .
6.16 Les résultats doivent être enregistrés et ..... en vue de s'assurer de leur ..... . Tout calcul doit être soigneusement ..... .
6.19 Une ..... particulière doit être portée à la ..... des réactifs, de la verrerie graduée, des solutions titrées, des substances de référence et des milieux de culture. Leur préparation doit se faire selon des ..... écrites.
6.23 Après leur mise sur le marché, la ..... des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème de ..... relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.

1.2 Le référentiel BPF est constitué en chapitre.
Sélectionner parmi les thèmes suivants, ceux (9 sont à sélectionner) qui font réellement l'objet de chapitre dans les BPF.

A- Gestion de la qualité
B- Personnel
C- Bonnes Pratiques de Laboratoire
D- Locaux et Matériel
E- Les systèmes d'informations
F- Documentation
G- Production
H- Maintenance
I- Contrôle de la Qualité
J- Fabrication et analyse en sous-traitance
K- Réclamations et Rappels de médicaments
L- Auto-inspection
M- Productivité

1.3 Aux questions d'ordre général concernant les BPF abordées dans les 9 chapitres ont été ajoutées des lignes directrices particulières apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activité plus spécifiques.
Citer trois sujets abordés dans ces lignes directrices particulières

2- Test de dissolution d'un comprimé de chlorhydrate d'Imidapril dosé à 5 mg par HPLC (6 points)

Ci-dessous un extrait d'une procédure décrivant le test de dissolution d'un comprimé de chlorhydrate d'imidapril dosé à 5 mg. Le pourcentage de chlorhydrate d'imidapril dissous est déterminé par HPLC.

REACTIFS
Acétonitrile, Dihydrogénophosphate d'ammonium, Acide chlorhydrique 2N, Acide orthophosphorique à 85 %.

SUBSTANCE DE REFERENCE
Chlorhydrate d'Imidapril de référence de pureté P (%).

Préparation des solutions

- Solution tampon HPLC : dans une fiole jaugée de 5 litres, dissoudre 17,25 g de dihydrogénophosphate d'ammonium dans 1 litre d'eau purifiée. Ajouter 4,95 ml d'acide orthophosphorique à 85%, puis ajuster à 5 litres avec l'eau purifiée. Filtrer.
- Milieu de dissolution : dans un premier temps, introduire 2 litres d'eau purifiée dans une fiole jaugée de 5 litres. Ajouter 250 ml d'acide chlorhydrique 2N avec précaution et ajuster au volume avec l'eau purifiée.
- Solution témoin : dans une fiole jaugée de 100 ml, peser environ exactement 22,22 mg de chlorhydrate d'Imidapril substance de référence. Ajouter 50 ml de milieu de dissolution, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes puis ajuster la fiole après retour à température ambiante. Dans une fiole jaugée de 200 ml, introduire 5,0 ml de la solution précédente puis ajuster au volume avec le milieu de dissolution. Filtrer.

Conditions opératoires

- Introduire 900 ml du milieu de dissolution dans chacun des six postes.
- Mettre en marche l'appareil et porter le milieu à 37°C ± 0,5 °C. Ajuster la vitesse d'agitation des pales à 50 tr/min ± 4 %.
- Quand tout est prêt, arrêter l'agitation et introduire rapidement dans chaque poste 1 comprimé. Remettre en marche l'agitation.
- Au temps 30 minutes, dans chacun des six récipients, prélever 5 ml du milieu de dissolution. Filtrer

ANALYSE HPLC

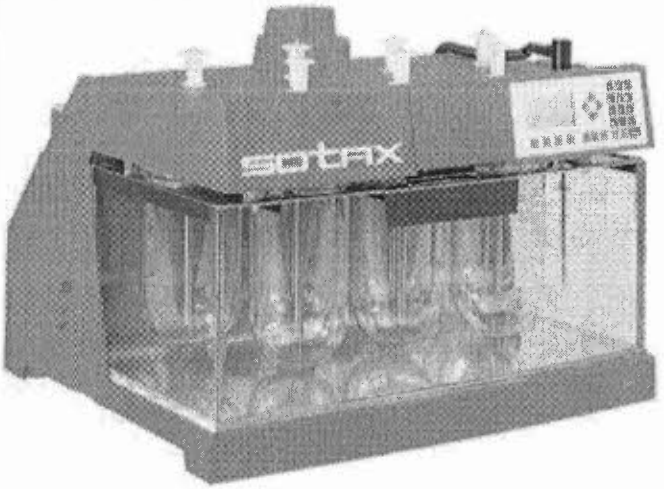
- Colonne : Lichrospher 60 RP Select B, 125-4, 5 µm, Longueur d'onde : UV à 215 nm, Volume d'injection : 50 µl, Température de la colonne : 45°C
- Temps d'analyse = 10 minutes

2.1) Soit Q le pourcentage de chlorhydrate d'imidapril dissous à 30 minutes par rapport à la théorie (valeur nominale 5 mg). Déterminer la formule permettant de calculer la valeur Q à l'aide des abréviations suivantes :
A_E = Aire du pic de chlorhydrate d'Imidapril obtenue pour la solution essai.
A_T = Aire du pic de chlorhydrate d'Imidapril obtenue pour la solution témoin.
M_T = prise d'essai (en mg) de chlorhydrate d'Imidapril pour la solution témoin
P = pureté de la substance de référence (%)

2.2) Exceptionnellement, l'Assurance Qualité, dans le cadre d'une investigation, demande la réalisation d'un profil de dissolution. En conséquence, des prélèvements de 5 ml seront effectués après 10, 30 et 40 min.
Déterminer les formules permettant de calculer les valeurs Q_{10} Q_{30} Q_{40} c'est-à-dire le pourcentage de chlorhydrate d'Imidapril dissous respectivement à 10, 30 et 40 minutes par rapport à la théorie (valeur

nominale 5 mg. (Attention, les prélèvements de 5 ml ne sont pas compensés par ajout de milieu de dissolution « frais »)

3) Le laboratoire de Contrôle Qualité vient de recevoir l'accord d'investissement pour un nouveau dissolutest (appareil à dissolution comprenant six postes à palettes, conforme à la Pharmacopée Européenne).



Décrire l'ensemble des processus qui concourent à la mise sous Assurance Qualité de ce matériel (de l'achat jusqu'à l'utilisation en routine). Vous listerez l'ensemble de la documentation à établir et expliquerez les tests principaux effectués lors des étapes de qualification à l'installation et opérationnelle (7 points).

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2014-15
Date: 18 dec 2014

Session : 1
EPREUVE : BPL&BPF

Durée : 1h30

(sans document)

1) QCM sur 5 points. Reporter le numéro de la question avec les réponses choisies (plusieurs réponses sont possibles)

1) Les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes qui régissent la production de médicament en Europe sont des :
A : Obligations
B : Souhaits

2) Le laboratoire tombe en rupture d'acétonitrile qualité standard. Heureusement, une qualité supérieure est disponible en stock :
A : je peux utiliser la Qualité disponible
B : j'attends la prochaine réception de la Qualité standard pour relancer l'analyse
C : Je fais une demande de contrôle du changement
D : Je fais une demande de déviation de procédure

3) Quelle est, selon vous, la meilleure définition du mot audit ?
A : Mesurer les écarts par rapport à un référentiel
B : Trouver des erreurs
C : Contrôler le travail du personnel
D : Améliorer la qualité des produits

4) Les normes ISO sont des obligations réglementaires
A : Vrai
B : Faux

5) Suite à un surcroît de travail, le laboratoire de contrôle décide de sous-traiter l'analyse de certaines matières premières à usage pharmaceutique. Pour lancer la sous-traitance analytique
A : Il suffit de trouver un laboratoire analytique de sous-traitance
B : Il doit réaliser un audit du sous-traitant
C : Il doit établir un cahier des charges avec le sous-traitant
D : Il demande uniquement un devis au sous-traitant
E : Il doit choisir obligatoirement un laboratoire d'analyse qui est un établissement pharmaceutique

6) L'objectif des BPF est de définir les standards de production du médicament en Europe pour assurer
A : sa qualité
B : sa production au moindre coût
C : sa sécurité
D : son efficacité

7) La qualification du matériel au sein du laboratoire de contrôle d'une industrie pharmaceutique
A : est conseillée
B : permet principalement de satisfaire les auditeurs

C : permet de connaître les performances du matériel utilisé
D : permet seule de s'assurer du bon fonctionnement du matériel lors des manipulations

8) En utilisant la règle des 5 M, identifier les grands domaines d'application des BPF
A : Main d'œuvre. Méthode. Matériel. Matière. Milieu
B : Main d'œuvre. Méthode. Matériel. Moyen. Milieu
C : Main d'œuvre. Méthode. Matériel. Maintenance. Milieu

9) Choisissez parmi les propositions le mot manquant de « L'objectif du prélèvement est de fournir au laboratoire de contrôle un échantillon …… du lot concerné »
A : Libérable
B : Représentatif
C : Homogène
D : Exempt de toute contamination

10) Après une enquête au laboratoire sur un résultat hors spécification, je découvre qu'un réactif était périmé, quelles sont mes conclusions :
A : Je mets le réactif à la poubelle
B : J'invalide le résultat hors spécification, et je reteste sur le même échantillon avec un réactif non périmé
C : Le résultat hors spécification est donc valide
D : Je mets en place une action corrective pour ne plus que cela se reproduise (gestion des réactifs périmés)

2) TEST DE DISSOLUTION
La technique d'analyse décrite ci-après est utilisée pour le test de dissolution du comprimé de **clorazépate 5 mg**.

SUBSTANCE DE REFERENCE
- Clorazépate de référence.

Préparation des solutions
- **Solution tampon HPLC** : dans une **fiole jaugée de 5 litres**, **dissoudre 17,25 g de dihydrogénophosphate d'ammonium** dans 1 litre d'eau purifiée. Ajouter **4,95 ml d'acide orthophosphorique à 85%,** puis ajuster à 5 litres avec l'eau purifiée. Filtrer sur Millex HA.
- Milieu de dissolution : dans un premier temps, introduire 2 litres d'eau purifiée dans **une fiole jaugée de 5 litres.** Ajouter **250 ml d'acide chlorhydrique 2N** avec précaution et ajuster au volume avec l'eau purifiée.
- **Solution témoin** (préparer deux solutions): dans une **fiole jaugée de 100 ml**, **peser environ exactement 22,22 mg de clorazépate substance de référence.** Ajouter 50

ml de milieu de dissolution, **mettre aux ultrasons pendant 5 minutes** puis ajuster la fiole après retour à température ambiante. **Dans une fiole jaugée de 200 ml, introduire 5,0 ml de la solution précédente** puis ajuster au volume avec le milieu de dissolution. Filtrer.

Conditions opératoires
Dissolution

- Appareil à dissolution à palettes comprenant six postes, conforme à la Pharmacopée Européenne.
- **Introduire 900 ml** du milieu de dissolution dans chacun des six postes.
- Mettre en marche l'appareil et porter le milieu à **37°C ± 0,5 °C.** Ajuster la vitesse d'agitation des pales à **50 Tr/min ± 4 %.**
- Quand tout est prêt, arrêter l'agitation et introduire rapidement dans chaque poste 1 comprimé. Remettre en marche l'agitation.
- Au temps **30 minutes,** dans chacun des six récipients, prélever 5 ml du milieu de dissolution. Filtrer et analyser l'échantillon en HPLC.

ANALYSE HPLC

- Colonne : Lichrospher 60 RP Select B, 125-4, 5 µm, Longueur d'onde : UV à 215 nm, Volume d'injection : 50 µl, Température de la colonne : 45°C
- Temps d'analyse = 10 minutes

Séquence d'injection

Blanc	1 fois
Témoin 1	5 fois
Témoin 2	1 fois
Essais (n=6)	1 fois chaque solution essai
Témoin 1	1 fois

2.1) Calcul (5 points)
Soit Q le pourcentage de clorazépate dissous à 30 minutes par rapport à la théorie (valeur nominale 5 mg). Déterminer la formule permettant de calculer la valeur Q à l'aide des abréviations suivantes :
A_E = Aire du pic de clorazépate obtenue pour la solution essai.
A_T = Aire du pic de clorazépate obtenue pour la solution témoin.
M_T = prise d'essai (en mg) de clorazépate de référence
P_T = pureté (en %) du clorazépate de référence

Dans le tableau ci-après vous trouverez les données pour les six comprimés testés. Calculez Q pour les 6 comprimés individuellement et calculez la moyenne. Sachant que la spécification est $Q_{30\ minutes}$= 80%, quelle est votre conclusion quant à la conformité du lot testé.

$M_{T\ (mg)}$	22,5					
$P_{T\ (\%)}$	99,5					
A_T	125211					
	Poste 1	Poste 2	Poste 3	Poste 4	Poste 5	Poste 6
A_E	124900	123600	127000	125000	125500	126600

2.2) Vous expliquerez pourquoi et comment cette méthode analytique doit être validée. Vous préciserez les critères de validation à étudier et également la documentation associée aux opérations de validation analytique **(5 points).**

2.3) Vous avez pour objectif de définir des indicateurs de conformité pour fiabiliser cette analyse. En reprenant la séquence d'analyse du test de dissolution, proposez les critères de conformité à mettre en place et justifiez votre choix **(5 points).**

UNIVERSITE DE BOURGOGNE Année: 2015-16
U.F.R. Sciences et Techniques
Licence Professionnelle ICP
BPL&BPF

17 dec 2015- Durée : 1h30
(sans document)

1- Documentation (4 points)

Les **Bonnes Pratiques de Fabrication** soulignent à de nombreuses reprises l'importance de la documentation. Quelles sont les caractéristiques d'une bonne documentation. Vous trouverez 9 qualificatifs appropriés et expliquerez pourquoi, selon vous, ils sont indispensables au système documentaire.

2- Test de dissolution d'un comprimé de chlorhydrate de metformine dosé à 500 mg par HPLC (8 points)

Ci-dessous un extrait d'une procédure décrivant le test de dissolution d'un comprimé de chlorhydrate de metformine dosé à 500 mg. Le pourcentage de chlorhydrate de metformine dissous est déterminé par HPLC.

REACTIFS

Acétonitrile, Dihydrogénophosphate d'ammonium, Acide chlorhydrique 2N, Acide orthophosphorique à 85 %.

SUBSTANCE DE REFERENCE

Chlorhydrate de metformine de référence de pureté P.

Préparation des solutions

- Solution tampon HPLC : dans une fiole jaugée de 5 litres, dissoudre 17,25 g de dihydrogénophosphate d'ammonium dans 1 litre d'eau purifiée. Ajouter 4,95 ml d'acide orthophosphorique à 85%, puis ajuster à 5 litres avec l'eau purifiée. Filtrer.
- Milieu de dissolution : dans un premier temps, introduire 2 litres d'eau purifiée dans une fiole jaugée de 5 litres. Ajouter 250 ml d'acide chlorhydrique 2N avec précaution et ajuster au volume avec l'eau purifiée.
- **Solution témoin** : dans une **fiole jaugée de 100 ml**, peser environ exactement 20,0 mg de chlorhydrate de metformine substance de référence. Ajouter 50 ml de milieu de dissolution, mettre aux ultrasons pendant 5 minutes puis ajuster la fiole après retour à température ambiante. **Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 5,0 ml de la solution précédente** puis ajuster au volume avec le milieu de dissolution. Filtrer.

Conditions opératoires

- Appareil à dissolution à palettes comprenant six postes, conforme à la Pharmacopée Européenne.

- **Introduire 900 ml** du milieu de dissolution dans chacun des six postes.
- Mettre en marche l'appareil et porter le milieu à 37°C ± 0,5 °C. Ajuster la vitesse d'agitation des pales à 50 tr/min ± 4 %.
- Quand tout est prêt, arrêter l'agitation et introduire rapidement dans chaque poste 1 comprimé. Remettre en marche l'agitation.
- Au temps **30 minutes**, dans chacun des six récipients, **prélever 5 ml du milieu de dissolution**. Filtrer

ANALYSE HPLC

- Colonne : Lichrospher 60 RP Select B, 125-4, 5 µm, Longueur d'onde : UV à 215 nm, Volume d'injection : 50 µl, Température de la colonne : 45°C
- Temps d'analyse = 10 minutes

1) Etablir la formule permettant de calculer la concentration (mg/ml) de chlorhydrate de metformine de référence dans la solution témoin à l'aide des abréviations suivantes

M_T = prise d'essai (en mg) de chlorhydrate de metformine de référence pour la solution témoin

P = pureté de la substance de référence

2) Soit Q **le pourcentage** de chlorhydrate de metformine dissous à 30 minutes par rapport **à la théorie** (valeur nominale 500 mg). Déterminer la formule permettant de calculer la valeur Q à l'aide des abréviations suivantes :

A_E = Aire du pic de chlorhydrate de metformine obtenue pour la solution essai.

A_T = Aire du pic de chlorhydrate de metformine obtenue pour la solution témoin.

M_T = prise d'essai (en mg) de chlorhydrate de metformine de référence pour la solution témoin

P = pureté de la substance de référence

3) Le résultat moyen du test de dissolution déterminé pour le lot 16450 est 75 % pour une spécification ≥ 80 %. Ce résultat étant non conforme, vous suivez la procédure de gestion des résultats hors spécifications. Précisez en les principales étapes. Vous traiterez deux options :
   a. Une erreur de laboratoire a été commise,
   b. Aucune erreur de laboratoire n'a été mise en évidence.

1

3- **Vous êtes chargé par le responsable du Contrôle Qualité de rédiger la procédure générale de gestion des équipements. Cette procédure doit expliquer les opérations et documents nécessaires à la mise sous Assurance Qualité des équipements tout au long de leur vie au laboratoire c'est-à-dire de l'achat jusqu'à l'utilisation en routine. Rédigez cette procédure. (8 points)**

Licence pro BPL & BPF : CPQ

Examen du 9 décembre 2016 – durée 2h

BPL & BPF – Examen terminal – 2h

L'utilisation du téléphone portable est interdite. Aucun document n'est autorisé.

I) Le médicament (réglementation et composition) (10 points)

1.1 Extrait du référentiel qui régit l'industrie pharmaceutique en Europe

Apporter les précisions demandées. Compléter les espaces libres par le terme approprié (reporter sur votre copie votre réponse précédée du numéro indiqué (exemple : L0 contrôle).

L'industrie pharmaceutique des états membres de l'Union Européenne se situe à un haut niveau d'assurance de la ….(L1)…. dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de ….(L2)…. sur le ….(L3)…. des médicaments garantit que tous les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente ; Celle-ci s'assure de leur conformité avec les normes communément admises aujourd'hui en matière de ….(L4)…., de ….(L5)…. et d'….(L6)….. Un système d'autorisation de ….(L7)…. garantit que les médicaments autorisés ne sont fabriqués que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'….(L8)…. régulières de la part des autorités compétentes.

1.2 Documentation

Les Bonnes Pratiques de Fabrication soulignent à de nombreuses reprises l'importance de la documentation. Vous décrirez comment est organisé un système documentaire et le cycle de vie d'un document.

1.3 Composition du médicament

Ci-dessus un modèle vente d'une spécialité pharmaceutique. Décrivez les principaux composants d'une spécialité pharmaceutique et leurs rôles. Vous décrirez également les différentes catégories d'articles de conditionnement et leurs fonctions.

II) Gestion des équipements de laboratoire (10 points)

Le laboratoire de Contrôle Qualité vient de recevoir l'accord d'investissement pour un nouveau système de dissolution (photo ci-après).

2.1 Décrivez l'ensemble des processus qui précédent la mise en service de l'équipement (de l'achat jusqu'à l'utilisation en routine).

2.2 Ci-dessous sont listées des activités qui seront à réaliser dans le cadre de l'installation de l'équipement. Remettez les dans l'ordre chronologique et précisez à quels processus ils appartiennent.

Rédaction du cahier des charges
Vérification de l'exactitude de la vitesse des pales
Vérification de l'équipement à réception
Vérification de la présence du mode d'emploi
Rédaction de la procédure de mode d'emploi de l'équipement
Rédaction du cahier de vie de l'équipement
Vérification de l'horizontalité du bain
Vérification de la verticalité des pales d'agitation
Installation et branchement de l'équipement
Vérification du thermomètre qui mesure la température du bain
Vérification de l'intégrité des bols d'agitation
Réalisation d'une analyse courante du laboratoire

2.3 Six mois après sa mise en service, suite à une réorganisation du laboratoire, ce nouvel appareil doit être déplacé. Une demande de contrôle du changement est initiée.
Expliquez le processus du contrôle du changement et son objectif.
Décrivez les opérations de qualification qui devront être reprises dans le cadre de ce déplacement.

Examen qualité - BPL – BPF

Licence Professionnelle Industries pharmaceutiques, cosmétologiques et de santé

9 décembre 2021 - Durée 1h30

L'utilisation du téléphone portable est interdite. Aucun document n'est autorisé

Quizz et études de cas

1. Quizz – Questions générales (0.5 points par question)

a. Une AMM est : (entourer la ou les bonnes réponses)
   i. Non obligatoire pour la mise sur le marché d'un médicament
   ii. Obligatoire pour la mise sur le marché d'un médicament
   iii. Accordée pour une durée illimitée dès son obtention
   iv. A une validité limitée à 5 ans lors de son obtention

b. Citer les 3 types de données contenues dans une AMM, concernant un médicament
   i. …….
   ii. …….
   iii. …….

c. Un référentiel normatif (en assurance de la qualité) correspond à : (entourer la ou les bonnes réponses)
   i. Une application obligatoire
   ii. Une démarche volontaire
   iii. Un système de référence

d. Entourez les référentiels normatifs
   i. BPF
   ii. ISO
   iii. Pharmacopée
   iv. AFNOR

e. Donnez 2 exemples de référentiels réglementaires
   1. …….
   2. …….

f. Citez 3 autorités réglementaires internationales qui délivrent les autorisations de mise sur le marché d'un produit (médicament ou produit chimique) et qui contrôlent l'application des référentiels de qualité
   i. ……
   ii. ……
   iii. ……

g. Une certification pour une norme en assurance de la qualité est : (entourer la ou les bonnes réponses)
   i. Obligatoire
   ii. Démarche volontaire

h. Quel est l'objectif principal de la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ) dans un établissement ?
    i. ……

i. Quelle est l'étape manquante parmi les 4 étapes clés à réaliser pour la mise en place d'un SMQ ?
    i. Définition d'une politique de qualité et des lignes directrices associées par la Direction
    ii. Mise en œuvre d'une démarche qualité
    iii. Communication
    iv. ……..

j. A votre avis, cette technicienne est elle correctement protégée pour manipuler dans un laboratoire ? (entourez la bonne réponse et commentez)
    i. oui
    ii. non
    iii. indiquer pourquoi …….

2. Quizz – Questions BPL (0.5 points par question)

a. L'objectif des BPL est ? (entourez la ou les bonnes réponses)
    i. La satisfaction des besoins des clients
    ii. La communication auprès des clients de la mise en place d'un système de qualité
    iii. D'assurer la protection de la santé humaine, animale et de l'environnement
    iv. De faire certifier son établissement
    v. De garantir la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées

b. Les BPL s'appliquent : (entourez la bonne réponse)
    i. aux études de sécurité non cliniques
    ii. à toutes les étapes du cycle d'élaboration d'un médicament

c. Quels sont les 5 critères fondamentaux couverts par les BPL ?
    i. ……..
    ii. ……..
    iii. ……..
    iv. ……
    v. ……

d. L'étalonnage des balances du laboratoire est effectué tous les 6 mois par le fabricant. Leur fonctionnement est donc assuré pour les pesées quotidiennes (entourez la bonne réponse et commentez)
   i. Oui
   ii. Non

e. Les 4 étapes de la qualification d'un appareil de mesure s'effectuent dans l'ordre chronologique suivant : (entourez la bonne réponse)
   i. QO-QF-QI-QP
   ii. QF-QI-QO-QP
   iii. QP-QO-QI-QF
   iv. QF-QP-QI-QO

f. Indiquez la différence entre :
   i. Un amendement
      ……..
   ii. Une déviation
      ……

g. Quelles sont les conséquences de non-conformités aux BPL de système, observées dans une installation d'essais par les autorités ? (entourez la ou les bonnes réponses)
   i. La non-conformité remet en cause l'étude de sécurité en cours
   ii. La non-conformité remet en cause l'ensemble des études réalisées
   iii. La non-conformité peut entraîner le rejet de la demande d'AMM par les autorités
   iv. Les donneurs d'ordre ne doivent pas être informés

3. Quizz - Questions BPF (0.5 points par question)

a. Les BPF pour la production de médicaments sont des : (entourez la bonne réponse)
   i. Recommandations
   ii. Propositions
   iii. Obligations réglementaires

b. Quels sont les 5 critères fondamentaux des BPF ?
   i. ……
   ii. …….
   iii. ……
   iv. …….
   v. ……..

c. Les différentes étapes de production d'un médicament sont : la fabrication, le conditionnement et …. Citez les 2 autres étapes
   i. …….
   ii. …….

d. A quoi correspond le dossier d'un lot de produit ? Que doit il contenir ? (entourez la ou les bonnes réponses)
   i. Document papier seulement
   ii. Est constitué d'un dossier : fabrication
   iii. Dossier réglementé
   iv. Constitué en fin de fabrication

v. Représente l'historique de toutes les opérations subies par chaque lot de produit

e. A quoi correspond une déviation selon les BPF ?
Citez 2 exemples de déviations……..
……
…….
……
……
……
……..

f. Un lot de produit fini est non conforme et refusé (entourez la ou les bonnes réponses) :
   i. Je teste de nouveau le lot
   ii. J'isole le lot dans le laboratoire et j'attends que le responsable prenne une décision
   iii. J'étiquète et je stocke le lot séparément, dans une zone d'accès réservé
   iv. Le lot sera retraité pour être conforme

g. A quoi servent les CAPAs ? (entourez la ou les bonnes réponses)
   i. à permettre l'échantillonnage d'un produit
   ii. à éliminer les causes d'une non-conformité
   iii. sont utilisées pour la mise en quarantaine des produits
   iv. à éviter la récurrence d'anomalies

4. Etudes de cas – Questions BPL (1 point par question)

a. Le protocole d'une étude mentionne l'utilisation d'un bain marie (à 18°C) pour une étude sur des poissons.
Lors d'un audit en cours d'étude, l'AQ découvre dans le logbook de l'appareil, que la température de l'eau a dépassé les normes mentionnées dans la SOP (température montée à 37°C)
   i. Quelles sont les actions à mener dans un cas similaire par :
      1. le personnel impliqué dans l'étude ?
      .....
      2. l'AQ ?
      ……
      3. le DE ?
      ……..
   ii. Quelles sont les conséquences potentielles sur l'étude ?
   …….

b. Lors d'un audit BPL par les autorités, certaines procédures ont été approuvées par le management du site et par l'AQ sous format de draft (= en cours de modification) et certaines avec des annotations manuelles de l'AQ.
   i. Est-ce acceptable du point de vue des BPL? …….
   ii. Pourquoi ?
   ……

c. Lors d'un dosage analytique d'une formulation, certains échantillons ont été ré-analysés. La 1ère valeur a été raturée (elle est illisible) dans les données brutes, sans justification ni annotation et c'est la 2ème valeur qui a été reportée dans le rapport final.
   i. Qu'en pensez-vous ?
      …….
   ii. Comment se gère ce type de données ?
      …….
   iii. Qu'auriez vous fait ?
      ……

d. La concentration trouvée du test item dans la formulation à utiliser pour une étude varie significativement de la valeur cible du protocole et il n'y a plus assez de produit pour la refaire
   i. Que feriez vous pour gérer ce problème ?
      ……..

5. Etudes de cas – Questions BPF (1 point par question)

a. Je m'aperçois lors d'une pesée que ma balance ne fonctionne pas correctement. Que dois-je faire ? (Entourer la ou les réponses justes)
   i. L'utiliser quand même mais noter sur le logbook de la balance le défaut observé
   ii. L'utiliser pour faire ma pesée
   iii. Prévenir immédiatement mon responsable et/ou l'AQ
   iv. Identifier l'appareil comme étant hors service
   v. Noter le défaut sur le logbook
   vi. Appeler le service/la société de maintenance

b. Après inspection d'un établissement pharmaceutique voici les observations faites par les autorités réglementaires : les 1ers dosages réalisés sur le lot de produit fini n°XXY sont OOS. Le 2ème dosage a permis d'obtenir une valeur dans les spécifications et le produit a ensuite été libéré.
   i. Que pensez-vous de la robustesse de la méthode de dosage ?
      ……
   ii. Qu'auriez-vous fait ?
      ……..
   iii. Le lot devait-il être libéré ?
      ……

c. Dans un autre établissement, les autorités ont relevé qu'il y avait eu des problèmes de contamination bactériologiques lors de la fabrication de certains lots de produits. Cette contamination a eu pour conséquence le rejet de 55 lots en 2 ans. Aucun dossier d'investigations des causes n'a été rédigé par l'entreprise au cours de ces 2 années.
   i. Qu'aurait dû mettre en place la société à la suite des 1ers rejets de lots (4 - 5 points importants) ?
      1. ……
      2. ……
      3. ……
      4. ……
      5. ……

d. Dans un autre établissement, les autorités ont relevé dans les dossiers de contrôle de lots des falsifications de documents : ratures, notes écrites au crayon, mal effacées, avec des nouvelles données écrites sur les anciennes et différentes des premières avec des dates et des signatures d'enregistrement de données incohérentes par rapport à la présence des personnes impliquées
    i. Quel niveau de gravité donnez-vous à ces déviations ?
    …….
    ii. Pourquoi ?
    …….
    iii. Quel impact potentiel sur le produit fabriqué ?
    ……