



**Norme
internationale**

ISO 33407

**Recommandations pour la
production des matériaux de
référence certifiés pour des
substances organiques pures**

*Guidance for the production of pure organic substance certified
reference materials*

**Première édition
2024-01**

ISO Standards
(<https://standards.iteh.ai>)
Document Preview

ISO 33407:2024

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/14c9190e-c380-461e-ba22-e65cc6e83851/iso-33407-2024>

iTeh Standards
(<https://standards.iteh.ai>)
Document Preview

ISO 33407:2024

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/14c9190e-c380-461c-ba22-e65cc6e83851/iso-33407-2024>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2024

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Genève
Tél.: +41 22 749 01 11
E-mail: copyright@iso.org
Web: www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	v
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 Exigences techniques et exigences de production	2
4.1 Généralités	2
4.2 Planification de la production	2
4.3 Spécification du MRC et de son mesurande	2
4.3.1 Généralités	2
4.3.2 Spécification de la finalité	2
4.3.3 Spécification du mesurande	3
4.3.4 Définition de la référence métrologique	3
4.3.5 Aptitude à l'emploi	3
4.3.6 Facteurs à considérer pour la sécurité	4
4.3.7 Ressources et approches en matière d'analyse de la pureté	4
4.4 Approvisionnement en matériaux candidats et évaluation de l'aptitude à l'emploi, incluant la vérification de l'identité du CM et de la pureté adéquate	4
4.4.1 Approvisionnement en matériaux	4
4.4.2 Vérification de l'identité du CM	5
4.4.3 Aptitude à l'emploi des matériaux	5
4.5 Emballage du produit et spécification des conditions de stockage et de manutention en toute sécurité	6
4.5.1 Aspects généraux à considérer	6
4.5.2 Sélection et traitement des matériaux d'emballage	6
4.5.3 Problèmes de stockage et de transport	7
4.5.4 Étiquette des contenants	7
4.6 Détermination des approches d'évaluation de la pureté du MRC	7
4.7 Élaboration et validation des procédures de caractérisation, incluant l'obtention de l'incertitude de mesure cible	9
4.7.1 Généralités	9
4.7.2 Méthodes de détermination de la pureté	9
4.7.3 Limites des valeurs de propriétés	9
4.8 Évaluation de l'homogénéité	10
4.8.1 Généralités	10
4.8.2 Évaluation préliminaire de l'homogénéité	10
4.8.3 Stratégie d'échantillonnage	10
4.8.4 Taille d'échantillon minimale	10
4.8.5 Méthode expérimentale d'évaluation de l'homogénéité	11
4.9 Évaluation et surveillance de la stabilité	11
4.9.1 Généralités	11
4.9.2 Sources d'instabilité	11
4.9.3 Stabilité en cas d'utilisation répétée	11
4.9.4 Surveillance de la stabilité	12
4.10 Caractérisation du MRC	12
4.10.1 Généralités	12
4.10.2 Détermination directe	12
4.10.3 Détermination indirecte	12
4.10.4 Caractérisation à utiliser dans des solutions à plusieurs composants	13
4.11 Traçabilité métrologique de la valeur de propriété certifiée	13
4.12 Préparation des certificats	13
Annexe A (informative) Exemples d'approches pour l'identification des structures	15
Annexe B (informative) Exemples de procédures de mesure pour l'évaluation de la pureté	17

Annexe C (informative) Exemples de production de matériaux de référence certifiés pour des substances organiques pures par les producteurs de matériaux de référence.....	21
Bibliographie.....	41

iTeh Standards
(<https://standards.itih.ai>)
Document Preview

[ISO 33407:2024](https://standards.itih.ai/catalog/standards/iso/14c9190e-c380-461c-ba22-e65cc6e83851/iso-33407-2024)

<https://standards.itih.ai/catalog/standards/iso/14c9190e-c380-461c-ba22-e65cc6e83851/iso-33407-2024>

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier, de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

L'ISO attire l'attention sur le fait que la mise en application du présent document peut entraîner l'utilisation d'un ou de plusieurs brevets. L'ISO ne prend pas position quant à la preuve, à la validité et à l'applicabilité de tout droit de propriété revendiqué à cet égard. À la date de publication du présent document, l'ISO n'avait pas reçu notification qu'un ou plusieurs brevets pouvaient être nécessaires à sa mise en application. Toutefois, il y a lieu d'avertir les responsables de la mise en application du présent document que des informations plus récentes sont susceptibles de figurer dans la base de données de brevets, disponible à l'adresse www.iso.org/brevets. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de brevets.

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir www.iso.org/avant-propos.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 334, *Matériaux de référence*.

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse www.iso.org/fr/members.html.

Introduction

Les matériaux de référence (MR) jouent un rôle important dans les processus de mesure et contribuent à la fourniture de systèmes de mesure fiables et largement reconnus. L'ISO 17034 spécifie les exigences générales auxquelles les producteurs de matériaux de référence (PMR) doivent satisfaire, y compris pour la production de matériaux de référence certifiés (MRC). Les MRC jouent un rôle clé en donnant l'assurance que les mesurages sont comparables dans le temps et l'espace et que, par leur utilisation, les laboratoires établissent la traçabilité métrologique de leurs résultats de mesure aux références appropriées.

Le présent document expose des recommandations, conformes aux exigences générales de l'ISO 17034, pour la production de MRC pour des substances organiques pures, utilisés pour l'étalonnage des instruments de mesure. Ces matériaux comprennent essentiellement des produits chimiques organiques de structure déterminable et spécifiée. Les recommandations données pour la caractérisation des matières chimiques organiques pures conviennent également pour celles utilisées pour préparer les MRC des solutions de substances organiques pures. Le présent document fournit des recommandations sur les principaux aspects de la production de tels MRC, y compris l'évaluation de l'homogénéité et de la stabilité. Des approches recommandées pour la caractérisation et l'attribution de valeurs de pureté certifiées sont également décrites.

iTeh Standards
(<https://standards.iteh.ai>)
Document Preview

[ISO 33407:2024](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/14c9190e-c380-461c-ba22-e65cc6e83851/iso-33407-2024)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/14c9190e-c380-461c-ba22-e65cc6e83851/iso-33407-2024>

Recommandations pour la production des matériaux de référence certifiés pour des substances organiques pures

1 Domaine d'application

Le présent document indique les exigences de l'ISO 17034 et fournit des recommandations spécifiques sur les aspects techniques à prendre en compte pour la production de matériaux de référence certifiés (MRC) pour des substances organiques pures, que les laboratoires utilisent pour étalonner les équipements et procédures de mesure, ainsi que pour établir la traçabilité métrologique des résultats respectifs. Ces recommandations ne sont pertinentes que pour les MRC qui comportent des composés organiques dont les structures sont spécifiquement définies, les matières polymères étant exclues.

Dans le présent document, la référence à un MRC se limite aux matériaux de référence certifiés pour des substances organiques pures, y compris les matériaux candidats, sauf mention contraire.

2 Références normatives

Les documents suivants sont cités dans le texte de sorte qu'ils constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 9000, *Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire*

ISO/IEC 17000, *Évaluation de la conformité — Vocabulaire et principes généraux*

ISO 17034, *Exigences générales pour la compétence des producteurs de matériaux de référence*

Guide ISO 30, *Matériaux de référence — Termes et définitions choisis*

Guide ISO/IEC 99, *Vocabulaire international de métrologie — Concepts fondamentaux et généraux et termes associés (VIM)*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions de l'ISO 9000, de l'ISO/IEC 17000, du Guide ISO 30, du Guide ISO/IEC 99 ainsi que les suivants, s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <https://www.electropedia.org/>

3.1 composant majeur

CM

principale espèce chimique d'intérêt dans le matériau de référence certifié

Note 1 à l'article: Un matériau parfaitement pur n'est qu'un concept idéal, car d'autres espèces chimiques que le CM existeront toujours dans un matériau, même en très faibles quantités.

3.2

pureté

rapport de grandeurs du composant majeur dans le matériau de référence certifié

Note 1 à l'article: La pureté est généralement exprimée en tant que fraction massique, la fraction de quantité de substance ou la teneur en quantité du CM.

Note 2 à l'article: Dans l'idéal, la pureté est proche de 1, mais elle peut être nettement inférieure à 1.

4 Exigences techniques et exigences de production

4.1 Généralités

La production d'un MRC nécessite une planification méticuleuse. Les exigences sont spécifiées dans l'ISO 17034 et les recommandations dans l'ISO 33405^[1]. Ces efforts de planification reposent sur une spécification claire des usages prévus du MRC et une caractérisation adaptée à ces objectifs. Les paragraphes suivants donnent une vue d'ensemble des facteurs pertinents à considérer pour la production de MRC.

4.2 Planification de la production

La production d'un MRC comprend les étapes suivantes:

- a) spécification du MRC et de son mesurande;
- b) approvisionnement en matériaux candidats et évaluation de l'aptitude à l'emploi, incluant la vérification de l'identité du CM et de la pureté adéquate;
- c) emballage du produit et spécification des conditions de stockage et de manutention en toute sécurité;
- d) détermination des approches d'évaluation de la pureté du MRC;
- e) élaboration et validation des procédures permettant d'obtenir l'incertitude de mesure cible;
- f) évaluation de l'homogénéité;
- g) évaluation et surveillance de la stabilité;
- h) caractérisation du MRC;
- i) prise en compte de la traçabilité métrologique de la valeur de propriété certifiée;
- j) préparation des certificats.

4.3 Spécification du MRC et de son mesurande

4.3.1 Généralités

Il convient que les utilisations prévues et les propriétés pertinentes du MRC soient clairement spécifiées au début du processus de production. Cette spécification peut inclure, sans toutefois s'y limiter, les procédures de mesure ou le type de systèmes de mesure pour lesquels il est destiné à être utilisé, les propriétés à caractériser, la pureté cible, la référence métrologique appropriée de la valeur certifiée et l'incertitude de mesure cible. Une attention particulière est requise pour ces sujets, comme décrit dans les paragraphes suivants.

4.3.2 Spécification de la finalité

Il est important de tenir compte de l'utilisation prévue du MRC, car elle peut affecter divers aspects du processus de production du MRC, y compris la vérification de l'adéquation du matériau d'origine.

1) En préparation. Stade au moment de la publication: ISO/FDIS 33405:2023.

Les substances pures constituent la source des étalons primaires et la traçabilité métrologique d'ordre supérieur pour la plupart des chaînes de traçabilité en chimie. La demande d'un tel MRC provient généralement de la communauté des utilisateurs ciblés. Les besoins de mesure qui sont généralement satisfaits comprennent l'amélioration de l'exactitude des procédures de mesure concernées, l'établissement de la traçabilité métrologique et la conformité réglementaire des laboratoires d'essais chimiques.

Ces MRC sont généralement utilisés pour l'étalonnage des instruments et des systèmes de mesure. Une impureté dans un MRC peut créer des interférences dans un mesurage; bien que la présence de telles interférences n'invalide généralement pas la valeur de pureté certifiée du MRC, elle peut rendre le MRC sous-optimal pour certaines méthodes de mesurage. Lorsqu'un MRC est destiné à être utilisé pour préparer une solution d'étalonnage à plusieurs composants, il convient de le caractériser afin de tenir compte de toutes les entités chimiques pertinentes, car une impureté dans le MRC peut être le CM d'un autre matériau destiné à être mélangé, conduisant à des biais dans les valeurs certifiées dérivées du processus de préparation de la solution d'étalonnage à plusieurs composants. Lors des évaluations de pureté, il convient d'évaluer les grandeurs de tous les composés d'intérêt dans chacun de ces matériaux, présents sous forme de CM ou d'impuretés. La décision quant au caractère significatif des grandeurs dépend des objectifs de production du MRC et il convient que le producteur les définisse dans le cadre de la spécification du matériau. Un exemple de grandeurs à prendre en compte est la quantité de substance susceptible d'interférer avec les CM (des MRC utilisés pour préparer un MRC de solution d'étalonnage à plusieurs composants) dans une méthode de mesure dont l'utilisation est prévue.

Les MRC peuvent également être utilisés pour l'identification chimique et la validation des procédures d'analyse élémentaire.

4.3.3 Spécification du mesurande

Une spécification claire et non ambiguë du mesurande est essentielle à la planification de la production. La valeur de pureté certifiée d'un MRC est généralement exprimée en fraction massique, en fraction de quantité de matière ou en teneur quantitative d'un produit chimique ou d'un ensemble de produits chimiques dans le matériau dont la structure est spécifiée. Le mesurande nécessite une spécification de la ou des structures chimiques organiques, y compris la stéréochimie attribuée, le cas échéant, et les unités pertinentes pour exprimer la composition.

4.3.4 Définition de la référence métrologique

L'ISO 17034 exige d'établir la traçabilité métrologique des valeurs certifiées pour les MRC conformément à l'ISO/IEC 17025^[2].

Le système de référence métrologique approprié dépend principalement de l'objectif du MRC et de la communauté de mesure qu'il est destiné à servir. Le SI, un système cohérent largement utilisé dans le commerce et la science, est le système d'unités le plus approprié pour la plupart des mesurages chimiques. La valeur de pureté certifiée d'un MRC est idéalement obtenue, mais sans s'y limiter, par la réalisation pratique des unités de mesure du SI.

Pour les valeurs certifiées des propriétés nominales, il convient d'examiner soigneusement, dans chaque cas, la traçabilité à des références chimiques appropriées. Certains MRC ont des valeurs certifiées pour l'identité chimique. Il convient de fournir des preuves valides reliant cette caractérisation à la structure chimique du CM.

4.3.5 Aptitude à l'emploi

L'aptitude à l'emploi d'un mesurage est la mesure dans laquelle le résultat du mesurage satisfait à l'exigence déclarée pour laquelle les mesurages sont effectués. Les définitions officielles sont disponibles dans différentes sources, telles que la Référence [11]. Pour que le MRC soit adapté à l'usage prévu, il convient que l'incertitude sur la valeur certifiée délivrée soit suffisamment faible pour être utile. Par exemple, l'utilisation d'un MRC de pureté certifiée avec une incertitude-type relative de 10 % pour des procédures d'étalonnage visant à produire des résultats avec une incertitude-type relative de 1 % n'est pas appropriée.

NOTE 1 Une valeur de propriété mesurée sans incertitude associée n'est pas conforme à la définition de la valeur certifiée d'un MRC spécifiée dans l'ISO 17034.

NOTE 2 Certains MR pour des substances organiques pures et leur utilisation prévue sont couverts par d'autres normes, par exemple les normes d'essai de la pharmacopée, et les incertitudes sur les valeurs de propriétés ne sont généralement pas spécifiées. Elles sont plutôt considérées comme négligeables par rapport aux limites définies des essais spécifiques à la méthode pour lesquels elles sont utilisées.

4.3.6 Facteurs à considérer pour la sécurité

Pour ce qui concerne les facteurs à considérer en matière de santé et de sécurité sur les lieux de travail, il convient que le producteur de matériau de référence (PMR) effectue une évaluation des risques, qui peut être remplacée par les procédures de sécurité normalisées préétablies du PMR, afin d'établir que des installations et des dispositifs de protection appropriés sont en place pour manipuler le matériel candidat.

4.3.7 Ressources et approches en matière d'analyse de la pureté

Les facteurs à considérer pour les exigences en ressources sont décrits dans l'ISO 17034. Il convient que la caractérisation du MRC soit adaptée à l'usage prévu et réalisable avec les ressources disponibles en laboratoire, comprenant la main-d'œuvre, les matériaux d'emballage et les matériaux candidats. L'affectation de ces ressources et le recouvrement anticipé des coûts par la distribution des MRC sont les facteurs clés qui régissent la faisabilité de la production de MRC. Les coûts dépendent en grande partie de la rigueur des méthodes d'analyse choisies pour la caractérisation. Pour les MRC, la détermination de la pureté peut être réalisée par l'une des diverses approches de base décrites en 4.6 ou une combinaison de celles-ci.

Il convient de tenir compte de l'incertitude de mesure cible avant de tenter une caractérisation^[12], ^[13]. L'utilisation de deux méthodes indépendantes ou plus avec des principes différents permet d'évaluer les erreurs systématiques possibles. L'expertise des analystes et les expériences préliminaires menées dans le cadre du développement de la méthode peuvent généralement fournir des prévisions réalistes en matière d'incertitude de mesure pour des techniques de mesure spécifiques, et faciliter le protocole expérimental de caractérisation des MRC en utilisant l'une ou l'autre approche d'analyse de la pureté.

Des méthodes statistiques peuvent également être employées pour évaluer un protocole expérimental optimal au regard d'un ensemble de contraintes donné, y compris l'incertitude de mesure cible^[14]. Il convient que ce protocole expérimental tienne compte de l'échantillonnage requis pour évaluer correctement l'homogénéité dans l'ensemble du lot de MRC candidats.^[1] À cet effet, il convient de connaître le nombre d'unités dans le lot de production avant de développer des méthodes de caractérisation des MRC.

4.4 Approvisionnement en matériaux candidats et évaluation de l'aptitude à l'emploi, incluant la vérification de l'identité du CM et de la pureté adéquate

4.4.1 Approvisionnement en matériaux

Les matériaux candidats peuvent être obtenus dans le commerce, par le biais d'une synthèse à façon ou d'un raffinement de matériaux. Lors du tri de ces matériaux, il convient de tenir compte de facteurs tels que l'accessibilité économique, la pureté, l'homogénéité et la stabilité.

Les impuretés peuvent avoir un effet significatif sur la stabilité à long terme du matériau ainsi que sur l'exactitude des analyses de pureté complexes. Le PMR peut effectuer une purification complémentaire du matériau d'origine lorsqu'il est impossible d'obtenir un matériau suffisamment pur. Il convient que le PMR évalue les avantages de la purification par rapport à la récupération du CM au cours du processus, ainsi que tout autre changement potentiel dans la composition du matériau d'origine pendant ce processus.

Lorsque le matériau candidat est obtenu sous forme de poudre grossière ou de granulés, le PMR peut broyer et tamiser le matériau en vrac afin de produire une poudre fine plus adaptée à son usage prévu, par exemple une poudre qu'il convient de rendre suffisamment homogène pour une petite taille d'échantillon minimale. En outre, une granulométrie plus homogène est moins sujette à la stratification spatiale pendant l'emballage et le transport. Lorsque les propriétés à l'état solide sont pertinentes pour une étude de certification particulière, c'est-à-dire lorsque le PMR a l'intention de caractériser la composition cristalline du matériau ou lorsque ces propriétés affectent sensiblement la manipulation de la poudre (par exemple hygroscopicité, effets électrostatiques, vitesse de dissolution ou comportement d'écoulement), le PMR peut effectuer des essais préliminaires avec le matériau candidat afin d'évaluer son aptitude à l'emploi. Lorsque le PMR décide

de purifier le matériau candidat par des procédés tels que la recristallisation ou le séchage, il peut être utile de laisser un certain laps de temps avant d'emballer le lot candidat afin de permettre la stabilisation de la teneur en humidité du matériau en vrac et d'éviter de futurs problèmes de stabilité avec la fraction massique de l'eau.

4.4.2 Vérification de l'identité du CM

L'identité du CM est cruciale pour tout MRC chimique. L'ISO 17034 exige que le PMR effectue la vérification de l'identité du CM. En plus de vérifier la connectivité des liaisons chimiques entre les atomes, la connaissance de la disposition géométrique du CM peut être critique pour l'utilisation envisagée pour le MRC. Il convient que les techniques mises en œuvre pour identifier les composants chimiques du MRC contribuent à distinguer en toute certitude le CM des autres substances inhérentes, en particulier celles présentant une structure similaire.

L'identité du CM peut être spécifiée sous la forme d'une seule structure chimique organique précise ou d'un groupe d'entités moléculaires étroitement liées. Il convient que cette spécification structurelle soit régie par l'utilisation prévue du MRC afin de s'assurer que le mesurande ne comprend que des entités chimiques pertinentes pour l'usage prévu.

Par exemple, lorsque seule la disposition en L d'un composé chiral est biologiquement active, il convient que cette grandeur dans un MRC soit spécifiquement connue, à l'exclusion de la grandeur du composé ayant la disposition en D. À l'inverse, une spécificité moindre peut définir un mesurande qui inclut des entités liées ayant des structures légèrement différentes, tout en ayant des propriétés similaires ou réellement identiques, par exemple lorsque les dispositions en L et D ont la même finalité.

La spécification du mesurande peut tenir compte de la distinction des entités dans les classes suivantes de structures chimiques associées:

- isomères de constitution – composés ayant la même formule moléculaire, mais des liaisons chimiques différentes entre les atomes;
- stéréoisomères – composés ayant la même formule moléculaire et les mêmes liaisons entre les atomes, mais une orientation spatiale tridimensionnelle des atomes différente à l'intérieur de la molécule.

Il convient de tenir compte des structures tautomères et conformères du CM si elles sont observées au cours de la caractérisation des matériaux candidats. Le cas échéant, il est recommandé de les attribuer au mesurande avec le plus grand soin.

NOTE Les isotopologues, une entité moléculaire qui ne diffère que par la composition isotopique (nombre de substitutions isotopiques), par exemple CH_4 , CH_3D , CH_2D_2 , peuvent être pris en compte, si nécessaire.

Il convient que le PMR utilise des techniques d'analyse telles que la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie infrarouge (IR) et la spectrométrie de masse (SM) pour confirmer l'identité du CM. La RMN et la SM peuvent également faciliter l'identification des impuretés. Pour les composés cristallins, une détermination du point de fusion peut également s'avérer utile. Dans le cadre du processus de planification, il serait intéressant de rechercher des précédents dans la littérature afin de déterminer l'identité structurelle de l'analyte d'intérêt.

Pour les substances hydratées, il est recommandé d'inclure la détermination de la teneur en eau dans l'identification du CM. Pour les sels organiques, il convient également de confirmer l'identité du contre-ion.

Des exemples d'approches en matière d'identification des structures sont donnés dans l'[Annexe A](#).

4.4.3 Aptitude à l'emploi des matériaux

Un matériau candidat approprié est un matériau qui peut être bien caractérisé et présente un niveau d'impuretés acceptable. Il convient de faire un effort expérimental préliminaire afin de vérifier qu'un matériau candidat satisfait aux critères d'acceptation en matière de pureté. Il est recommandé d'effectuer une évaluation de l'aptitude à l'emploi du matériau candidat avant l'emballage du matériau, en utilisant une ou plusieurs techniques d'analyse disponibles pour la détermination de la pureté, ainsi qu'éventuellement d'autres techniques pour vérifier l'absence d'impuretés indésirables spécifiques. Les MRC contiennent

souvent des impuretés significatives dont les structures chimiques sont similaires à celles du CM. Les matériaux candidats appropriés contiennent généralement une faible proportion de ces impuretés associées. Il convient que l'évaluation de l'aptitude à l'emploi soit abordable en termes de coûts et sans nécessairement appliquer le degré de rigueur requis pour la certification des valeurs de propriétés, le but étant de vérifier l'adéquation d'un matériau.

4.5 Emballage du produit et spécification des conditions de stockage et de manutention en toute sécurité

4.5.1 Aspects généraux à considérer

La nature de l'emballage du produit, en particulier le matériau d'emballage primaire, peut grandement affecter l'intégrité du matériau et le comportement des valeurs de propriétés. Par conséquent, il convient de choisir soigneusement l'emballage et d'étudier les conditions de stockage et de transport.

Les facteurs susceptibles d'influer sur le choix du matériau d'emballage comprennent, sans toutefois s'y limiter:

- l'hygroscopicité et/ou la sensibilité à la lumière du matériau;
- l'état physique du matériau (par exemple liquide, solide, visqueux);
- la quantité par unité à emballer;
- les conditions de température pour le stockage et le transport;
- l'inertie;
- la lixiviation;
- la conformité aux exigences et réglementations en matière de transport;
- la conformité aux exigences et réglementations en matière de sécurité;
- les aspects liés à la manipulation au laboratoire de l'utilisateur.

4.5.2 Sélection et traitement des matériaux d'emballage

Il est recommandé d'effectuer des études préliminaires pour évaluer les matériaux d'emballage candidats ou les différentes conditions de stockage. Les MRC peuvent être emballés dans des récipients de confinement primaire en verre, tels que des ampoules scellées ou des flacons. Pour protéger le matériau des conditions environnementales susceptibles d'avoir un impact sur l'intégrité du MRC (par exemple la lumière, la chaleur et l'humidité), il convient d'envisager les options d'emballage suivantes:

- flacons en verre brun ou transparent;
- bouchon à vis ou couvercle à septum en caoutchouc avec bouchon en aluminium serti;
- gaz inerte ou air destiné à combler l'espace libre dans les flacons de stockage en verre.

Les ampoules sont généralement scellées sous atmosphère inerte (argon, par exemple), alors que les bouteilles ne le sont pas.

Il convient également que le PMR tienne compte de tout prétraitement nécessaire des matériaux d'emballage, tel que le nettoyage.

Pour s'assurer que le matériau candidat est correctement transféré dans un matériau d'emballage choisi lors de la production, il convient que le procédé soit contrôlé et documenté, voir l'ISO 17034.

Après l'établissement d'un procédé approprié pour l'emballage ou le remplissage, le choix du matériau d'emballage et des conditions de stockage appropriés, l'ISO 17034 exige que le PMR mène une évaluation de

la stabilité du comportement de toutes les propriétés pertinentes du MRC dans les conditions de stockage et de transport attendues. Des détails sont disponibles dans l'ISO 17034 et l'ISO 33405^[1].

4.5.3 Problèmes de stockage et de transport

Il convient que les contenants de stockage du MRC isolent suffisamment le matériau de l'environnement. La tenue à la lumière, à l'humidité et à la température sont des exemples pertinents pour la sélection des conditions de stockage de nombreux MRC.

La définition des conditions de transport est tout aussi importante. Un matériau thermosensible peut être expédié sur de la glace carbonique ou similaire, ou bien la durée de transport peut être limitée. Les conditions de transport, y compris la fourniture de tous les documents nécessaires (par exemple les autorisations, la déclaration d'origine) pour le passage en douane, relèvent de la responsabilité du PMR.

4.5.4 Étiquette des contenants

L'ISO 17034 exige l'apposition d'étiquettes appropriées pendant l'emballage du produit. Les recommandations sont données dans l'ISO 33401^[3].

4.6 Détermination des approches d'évaluation de la pureté du MRC

Lorsqu'une évaluation de la pureté des matériaux candidats est effectuée, il convient idéalement d'utiliser au moins deux méthodes indépendantes pour déterminer la pureté, ce qui permet d'évaluer le biais dans l'une des méthodes ou dans les deux. Il est généralement recommandé d'utiliser une ou plusieurs méthodes de détermination directe de la pureté.

Il convient que le PMR planifie une stratégie de mesure de la pureté du matériau candidat qui soit adaptée à l'utilisation prévue. Il convient que l'élaboration de cette stratégie envisage des procédures de mesure qui garantissent collectivement:

- a) une spécificité adaptée au mesurage des CM;
- b) une étude adéquate des impuretés;
- c) une exactitude suffisante de la valeur de pureté mesurée;
- d) des preuves solides pour l'attribution d'une incertitude de mesure suffisamment faible.

NOTE De nombreuses techniques instrumentales complémentaires sont disponibles pour l'évaluation de la pureté. Par conséquent, il est possible que la stratégie adoptée varie en fonction de l'instrumentation et des autres ressources dont dispose le PMR.

L'utilisation d'une ou plusieurs procédures de mesure appropriées peut atteindre les objectifs de production d'un MRC avec des valeurs certifiées traçables au sens métrologique.

Les méthodes d'évaluation de la pureté chimique organique sont généralement appliquées par le biais d'approches directes et indirectes pour déterminer les quantités de CM.

Approche directe: détermination des grandeurs relatives, telles que la fraction massique, du CM sans nécessairement quantifier toutes les impuretés. Cette approche met généralement en œuvre des techniques telles que la résonance magnétique nucléaire quantitative (RMNq), la coulométrie, la titrimétrie, l'abaissement du point de congélation/fusion et la spectrométrie de masse des rapports isotopiques stables (ID-MS). Les méthodes RMNq, titrimétrie et ID-MS nécessitent un MRC préétabli pour la comparaison et l'attribution de valeurs relatives. Pour les MRC pour des substances organiques pures, la RMNq est une technique largement utilisée pour le mesurage direct de la pureté.

Approche indirecte: détermination de la pureté par une étude des composants d'impureté, où la pureté, w_{PC} , est calculée à l'aide de la [Formule \(1\)](#):

$$w_{PC} = 1 - \sum w_{I_i} \quad (1)$$

où

w_{PC} est la fraction massique du CM;

w_{I_i} est la fraction massique du $i^{\text{ème}}$ composant d'impureté.

Une approche indirecte approfondie peut nécessiter davantage de ressources et une expertise plus variée qu'une approche directe et il convient d'en tenir compte de façon réaliste. Les impuretés possibles à étudier appartiennent généralement aux classes de composants chimiques suivantes:

- a) les composés organiques structurellement liés;
- b) les composés organiques volatils;
- c) l'eau;
- d) les substances inorganiques;
- e) les impuretés organiques non volatiles non liées, par exemple les composés polymères et les substances biologiques.

Les évaluations de pureté des matériaux candidats peuvent tirer parti des informations recueillies avec les techniques employées pour les deux approches^[15-17]. Idéalement, les déterminations directe et indirecte produisent des résultats cohérents, bien qu'une bonne vue d'ensemble de la composition du matériau puisse être obtenue, même si les résultats ne sont pas cohérents. Une évaluation rigoureuse peut directement mesurer la quantité de CM et collecter d'importantes informations sur la composition complète du matériau. Ces informations sont particulièrement utiles si le matériau contient des impuretés qui introduisent des erreurs systématiques dans la détermination directe du CM ou qui peuvent entraîner des interférences potentielles dans l'utilisation prévue du MRC. L'incohérence entre les résultats des déterminations directe et indirecte indique un biais associé à l'une ou l'autre approche qu'il convient idéalement d'intégrer ou de prendre en compte dans l'incertitude de mesure.

Lors du choix des méthodes de mesure de la pureté, il convient de tirer parti des informations sur la composition du matériau recueillies au cours de l'analyse de l'aptitude à l'emploi. Il convient qu'une étude préliminaire des impuretés indique les méthodes les plus appropriées pour le mesurage de la pureté. De plus, l'incertitude pouvant être obtenue sur la valeur certifiée est probablement plus grande pour les matériaux ayant des profils d'impuretés complexes que pour ceux présentant peu d'impuretés. Dans le cas particulier d'une détermination indirecte, l'évaluation de la pureté d'un matériau présentant de nombreuses impuretés nécessite un mesurage fiable de plusieurs substances. Il convient de s'efforcer de s'assurer que ces impuretés n'interfèrent pas avec le mesurage exact du CM. Lors de l'application de l'approche par bilan massique pour évaluer la pureté d'un matériau candidat, le temps et les efforts requis pour identifier et quantifier chaque impureté augmentent à mesure que le nombre d'impuretés s'accroît. Si une telle analyse devient trop complexe ou coûteuse, il convient que le PMR envisage une purification du matériau candidat afin d'éliminer autant d'impuretés que possible et de réduire les efforts requis pour l'évaluation de la pureté. Les matériaux de plus grande pureté sont également généralement plus adaptés aux besoins de l'utilisateur final.

L'[Annexe B](#) fournit des informations plus détaillées pour l'évaluation de la pureté.