

[TAPEZ LE NOM DE LA SOCIETE]

CHAPITRE I. ASPECTS TECHNICO- RÉGLEMENTAIRES DU CONTRÔLE DE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

Dr .FIZIR MERIEM

2019-2020

CHAPITRE I. ASPECTS TECHNICO-RÉGLEMENTAIRES DU CONTRÔLE DE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

I. Introduction

Le médicament est un produit industriel particulier de par la réglementation qui régit sa : conception, fabrication, conservation, distribution et délivrance. Comme tout produit industriel, le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance et sur lequel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires: l'autorisation de mise sur le marché « AMM ». Cette autorisation est délivrée à un fabricant après qu'il ait déposé un dossier, dûment élaboré, prouvant la qualité, sécurité et efficacité du médicament. Il sera question dans ce travail, du volet qualité contenu dans le dossier d'AMM La partie du dossier, relative à la qualité, sujet de ce document est assurée par le département de contrôle de qualité. « Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience suffisantes et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité ».

II. La Qualité dans l'industrie Pharmaceutique

La qualité selon le dictionnaire, peut avoir deux significations :

- C'est la manière d'être plus ou moins caractéristique d'une chose. « ce qui fait une chose et telle »
- C'est la supériorité ou l'excellence d'une chose.

Pour le médicament, il faut se limiter à la première définition. Il n'y a pas de qualité fine ou extra fine, ni de premier et de deuxième choix, ni même de qualité supérieure pour le médicament.

La Qualité du médicament est bien définie, c'est celle du prototype, décrite dans la partie Pharmaceutique du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). La figure 1, la qualité se conçoit puis se fabrique, en appliquant les référentiels correspondant à la conception ou à la production.



Figure 1 : Qualité des médicaments

1. Contrôle de la qualité (CQ)

Le **guide des Bonnes Pratiques de Fabrication** définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications.

L'Organisation Mondiale de la Santé le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise, incluant : mise au point de spécifications, échantillonnage, analyse, et traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final sont conformes aux spécifications établies d'identification, dosage, pureté et autres caractéristiques

2. Assurance de la qualité

Somme des activités et des responsabilités destinées à assurer que les médicaments qui parviennent au patient sont sans danger, efficaces et acceptables.

III. Cycle de vie d'un médicament

Globalement, le cycle de vie d'un médicament princeps peut être représenté par trois grandes étapes.

1. Conception : elle a lieu au sein du laboratoire de recherche et développement en étroite collaboration avec les laboratoires de contrôle, c'est la phase où se font les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication...etc. Elle aboutit à la réalisation d'un lot « prototype » ; appelé lot pilote, dont les unités serviront aux **essais cliniques**.

Les essais cliniques se déroulent en quatre phases successives :

- **Etude de phase I :** durant cette, on administre pour la première fois le produit à l'homme, on ne cherche pas les effets thérapeutiques mais on cherche comment l'espèce humaine réagit à l'administration de la molécule. Ceci permettra de mettre en évidence un profil cinétique et une analyse toxicologique sur un petit nombre de volontaires sains ;
- **Etude de phase II :** Dans la phase II, on quitte les volontaires sains pour aller chez des malades. Les doses pour les volontaires malades doivent être inférieures à la dose maximale tolérée chez le volontaire sain. La variation de dose permet de rechercher la plus petite dose efficace et de détecter également d'éventuels effets secondaires.
- **Etude de phase III :** C'est une phase de comparaison, soit par rapport à un placebo pour confirmer l'efficacité du principe actif, soit par rapport au traitement existant sur le marché pour déterminer la place du nouveau principe actif dans sa famille thérapeutique. On recherche donc le gain thérapeutique de la nouvelle molécule, qui n'est pas forcément une augmentation de l'efficacité mais peut être une efficacité égale avec moins d'effets indésirables. C'est rarement une efficacité inférieure. L'étude est réalisée sur un plus grand nombre de patients (2000-3000) et peut durer plusieurs années pour permettre d'identifier les risques potentiels d'effets indésirables rares. Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (comprimés, sirops, gélules, ...).
- **Etude de phase IV :** elles se déroulent en post AMM, après les phases I, II et III et après la commercialisation du médicament. Cette phase est également nommée phase de pharmacovigilance, c'est une phase essentielle car elle permet de récolter des données sur la tolérance et les effets indésirables du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et pour un plus grand nombre de patients.

2. Autorisation de Mise sur le Marché : une fois les essais cliniques concluants, le produit est candidat à la mise sur le marché, pour cela, le fabricant dépose auprès de l'autorité compétente, un dossier comportant quatre parties :

- ✚ Pharmaceutique (galénique et analytique) ;
- ✚ Toxicologique ;
- ✚ Pharmacologique ;
- ✚ Clinique.

Ce dossier est minutieusement examiné et évalué par l'autorité réglementaire du pays, et avec l'avis d'experts, la demande d'autorisation peut être acceptée ou refusée.

3. Fabrication : dans le cas de l'acceptation de la demande d'AMM, le produit initialement conçu à l'échelle du laboratoire, passe à la fabrication à l'échelle industrielle « scale-up ». Des lots, de tailles plus importantes, seront ensuite produits, en respectant rigoureusement les informations contenues dans le dossier d'AMM, et mis à disposition des patients, une fois que leur qualité ait été jugée satisfaisante. Le Pharmacien Responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue.

Pour pouvoir assurer une telle responsabilité il doit mettre en place un système d'assurance de la qualité.

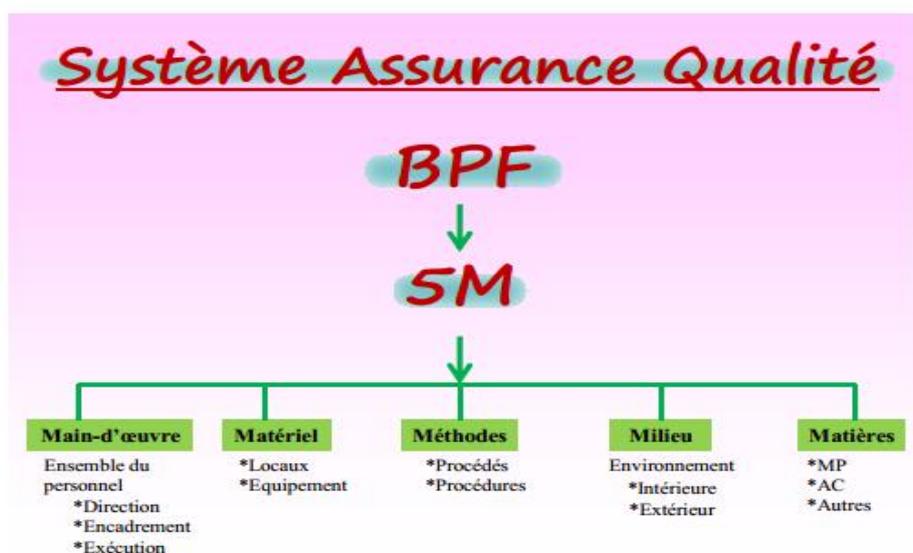


Figure 2 : Système assurance qualité.

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit.

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Les éléments techniques d'un système d'assurance de qualité devaient englober des normes de qualité strictes pour industrie pharmaceutique. Ces normes sont étudiés dans :

➤ **Pharmacopée** : selon l'OMS les pharmacopées nationales de plus de 38 pays détaillent les spécifications et les méthodes pour les excipients et les principes actifs.

Les plus connues sont :

Pharmacopée American, européenne et japonaise.

La pharmacopée est un ouvrage officiel des normes et exigence légales concernant identité, qualité, pureté, conditionnement, stockage des PA et autre produits pharmaceutiques.

➤ **Les bonnes pratiques de fabrication** des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les BPF (bonnes pratiques de fabrications) regroupent un ensemble de directives ou recommandations à utiliser au mieux dans chaque situation particulière. Ils donnent des lignes directrices pour la maîtrise de la qualité.

Le document européen de 2015 comprend 9 chapitres représenté dans la figure 3 et 19 lignes directrices correspondant à des spécificités particulières.

L'objectif des BPF est de reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM.

- *Systeme qualite pharmaceutique;*
- *Personnel;*
- *Locaux et Matériel;*
- *Documentation;*
- *Production;*
- *Contrôle de la qualité;*
- *Activités externalisées;*
- *Réclamations et rappels de médicaments;*
- *Auto – inspection;*

Figure 3 : Les chapitres de BPF.

Systeme qualite pharmaceutique :

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché AMM n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité.

L'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de BPF, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité et implique une participation active des responsables et du personnel des divers services. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté de personnel compétent et en nombre suffisant. Les locaux, le matériel et les installations doivent convenir à leur usage.

Personnel :

Tout, repose sur la compétence et la disponibilité du personnel. La répartition des responsabilités, la formation et la motivation sont des atouts de la bonne gestion.

La délégation des responsabilités à des personnes compétentes doit se faire par écrit. Ceci permettra de savoir à tout moment, Qui dépend de qui, Qui a autorité sur qui, et Qui fait (ou qui a fait) quoi.

Locaux et matériel :

Selon les BPF, les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir aux mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre Pour :

- Minimiser les risques d'erreurs,
- Permettre un nettoyage et un entretien faciles,
- Eliminer les sources de contamination de toutes sortes, contaminations croisées comprises.

Documents :

On distingue deux types de documents écrits.

- ✚ Les instructions écrites ou procédures dont le rôle est de donner des instructions précises pour produire et pour contrôler,
- ✚ Les recueils de données (relevés, compte-rendu, documents dits de suivi, enregistrement, etc.) Dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations en cours de production et de contrôle.

L'ensemble des données concernant un lot de médicament constitue son « dossier de lot »

Production :

Une unité de production pharmaceutique est constituée par un ensemble de locaux délimités, traversés par un flux de matière dont la qualité doit être parfaitement maîtrisée.

Les matières premières en provenances des fournisseurs subissent à l'intérieur des transformations qui d'étapes en étapes, conduisent à des lots de produits finis.

Les deux étapes clés sont le passage des fournitures (principe actifs, excipients et articles de conditionnement) de la quarantaine aux magasins centraux ce qui correspond à la « prise en

stock pharmaceutique » et passage des produits finis du magasin à l'expédition qui correspond à « libération des lots ».

Contrôle :

Le mot « contrôle » peut être utilisé dans le sens de vérification ou dans celui de maîtrise. Pour éviter toute ambiguïté, il est préférable de ne l'utiliser que dans le premier sens et de parler de maîtrise dans le second.

Selon Denise BENOIT, Le contrôle, c'est la phase mal aimée à qui l'on reproche bien souvent de coûter trop cher, oubliant quelque fois que le contrôle est le prix de la sécurité. En effet le contrôle coûte. Il ne produit pas, il consomme de la matière et pour les produits chers, le prix de l'échantillonnage est loin d'être négligeable. Il immobilise les produits (Matières premières et Produits terminés) pendant un certain temps, donc augmente la durée des stocks. Ce qui entraîne un accroissement de l'immobilisation de trésorerie. Il exige des installations et appareils de laboratoire de plus en plus sophistiqués et coûteux faisant appel à des techniques très élaborées susceptibles d'exiger un personnel spécialisé ou au maximum une formation particulière du personnel existant.

Selon ALAIN, « tous pouvoirs sans contrôle rend fou ». Il faut admettre le contrôle, mais aussi il faut admettre qu'il a un coût.

Selon Montesquieu, « les lois inutiles affaiblissent les lois nécessaires. »

Le contrôle est fondé sur les principes suivants :

- ✚ Les matières premières, articles de conditionnement et médicaments sont fabriqués par lots,
- ✚ Un lot est une quantité définie fabriquée en une opération ou une série d'opérations telle que cette quantité puisse être considérée comme homogène,
- ✚ Chaque lot est caractérisé par un numéro de lot,
- ✚ Le contrôle doit être effectué sur un échantillon représentatif d'un lot.

Comme décrit dans la figure 4, qui représente l'organisation du contrôle qualité dans une usine pharmaceutique de puis la réception des matières premières et les articles de conditionnements, puis les différentes étapes de fabrication jusqu'à la libération des lots.

Le contrôle s'exerce à tous les stades :

- ✚ Sur les matières premières et articles de conditionnement,
- ✚ Sur le produit en cours de fabrication à différents stades de la fabrication,
- ✚ Sur le produit fini par rapport aux spécifications déclarées dans le dossier d'AMM.

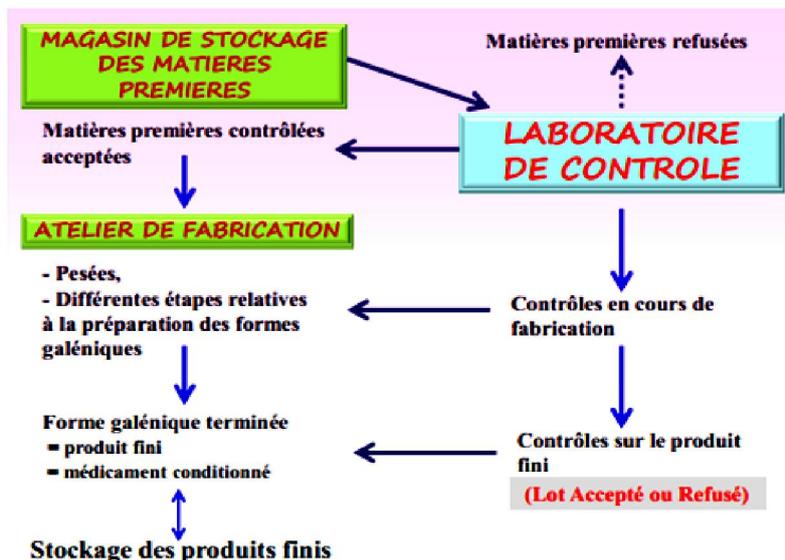


Figure 4 : Organisation du contrôle de qualité dans une usine pharmaceutique.

Auto-inspection :

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance qualité. Les objectifs sont :

- ✚ De s'assurer du respect des BPF,
- ✚ De vérifier le bon fonctionnement et l'efficacité du système qualité,
- ✚ De proposer des mesures correctives si nécessaires, d'en assurer le suivi et d'évaluer leur efficacité.

En Conclusion :

L'Assurance de la qualité est un système et une organisation qui permettent la fabrication de médicaments :

- ✚ De qualité contrôlée;
- ✚ Dans le respect du cadre réglementaire;
- ✚ Dans des bâtiments de dimension suffisante, conçus et maintenus en état;
- ✚ En utilisant du matériel qualifié;
- ✚ En faisant appel à des procédés validés;

✚ Et en utilisant une documentation préétablie et approuvée.

IV. Autorisation de mise sur le marché

Toute démarche de mise au point d'un médicament à usage humain en vue d'une commercialisation aboutit à un certain moment à la présentation optimale du principe actif confié au galéniste, c'est-à-dire, la forme la mieux adaptée technologiquement et économiquement à l'usage auquel elle est destinée.

Cet aboutissement caractérise la fin de la période de conception, débouchant à la constitution du dossier d'AMM et plus précisément pour le galéniste en collaboration avec l'analyste, à la rédaction du dossier technique.

L'objectif de ce dossier est de décrire de façon, aussi précise et indiscutable que possible, le médicament qui fait objet de la demande d'AMM. Celui-ci est défini à la fois par les conditions de fabrication, par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de fabrication et sur le produit fini.

1. Au niveau mondial : Le format CTD

Pour l'industrie pharmaceutique, il y'a eu une incitation à l'évolution qui résulte de l'intervention de l'Organisation Mondiale de la Santé, elle a créé un « système de certification des produits pharmaceutiques » et a demandé aux pays industriels d'y adhérer en s'engageant à respecter les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôles de leur qualité.

En ce qui concerne le dossier d'AMM, l'OMS a statué sur l'adoption d'une seule et même forme de présentation, c'est le format CTD.

1.1. Définition

Le format « Common Technical Document » est une forme de présentation du dossier pharmaceutique qui a révolutionné les processus réglementaires régissant le médicament.

En effet, il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par les ICH International Conference On Harmonization, qui, pour les industries, a permis les soumissions de demandes d'AMM sous le même format, qu'importe l'autorité réglementaire à laquelle s'adresse le demandeur.

1.2. Objectif

L'objectif de cette recommandation est de promouvoir un processus efficace et efficient d'élaboration des dossiers pharmaceutiques, et de leur évaluation.

1.3. Présentation du format CTD

Le CTD est organisé en cinq modules. Le module 1 est spécifique à chaque région. Les

TABLEAU I: RESUME DES DIFFERENTS MODULES DU DOSSIER D'AMM DANS LE FORMAT CTD.

Module 1	Données administratives relatives à l'information sur le produit, il n'est pas objet d'une harmonisation, sa composition varie d'un pays à un autre, selon son exigence.
Module 2	Synthèses des données relatives à la qualité, précliniques et cliniques «Quality Overall Summary»
Module 3	Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
Module 4	Données non cliniques*
Module 5	Données cliniques d'efficacité et de sécurité **

* : non applicable pour les produits génériques

** : remplacé par les études de bioéquivalence dans le cas du produit générique

modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à toutes les régions. Le respect de cette directive est la garantie que ces quatre modules soient fournis dans un format accepté par l'OMS et les autorités réglementaires.

V. Le module 3 du format CTD : la qualité

Globalement, le module 3 comprend les informations détaillées concernant la qualité de la substance active et celle du produit fini.

IV.1.Substance active

Par convention, les différents chapitres de cette partie sont numérotés et intitulés comme suit :

3.2.S.1. Informations générales

Cette partie comprend la nomenclature, et les propriétés physico-chimiques de la molécule.

3.2.S.2. Fabrication

Inclut le schéma de synthèse de la molécule, le procédé de fabrication, ainsi que sa validation.

3.2.S.3. Caractérisation

Les réactions caractéristiques de la molécule, sa structure, et ses impuretés.

3.2.S.4. Contrôle

La fiche de spécifications détaillant les tests que devra subir chaque lot de matière en vue de sa libération, c'est-à-dire les tests « de routine », les méthodes analytiques, décrites sans ambiguïté, ainsi que leur validation.

3.2.S.5. Substances (standards) de référence

Appelé Reference Standard (RS) dans la pharmacopée américaine (USP), et Substance chimique de référence (SCR) dans la pharmacopée Européenne. Il s'agit d'un échantillon de substance active, excipient, impureté, produit de dégradation, additif alimentaire ou étalon, hautement caractérisé.

Il est requis dans une méthode officielle pour assurer que le produit a l'identité, le titre, la qualité et la pureté appropriés.

Dans cette partie, sont cités l'ensemble des standards de référence ayant servi au contrôle des différentes composantes du produit.

3.2.S.6. Conditionnement

Description des articles de conditionnement et justification de leur choix.

3.2.S.7. Stabilité

Le protocole suivi pour les essais de stabilité, leurs conditions de réalisation; les résultats d'analyses de lots soumis aux essais de stabilité; proposition d'une date péremption et/ou de réanalyse et leur justification.

Les éléments sus cités sont détaillées dans le DMF de la substance active que délivrera le fournisseur de cette dernière à son client. Le fournisseur doit s'engager au respect de ces informations, le client doit effectuer des audits chez son fournisseur afin de s'assurer du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

V.2.Produit fini

3.2.P.1. Description et composition du produit fini

La composition qualitative et quantitative du produit fini, sa forme pharmaceutique et sa présentation, ainsi que les articles de conditionnement, sont décrits dans cette partie.

3.2.P.2. Développement pharmaceutique

Justification des choix concernant la forme pharmaceutique, présentation, articles de conditionnement, excipients...etc.

3.2.P.3. Fabrication

Inclut le détail du procédé de fabrication : pesées, opérations unitaires, équipements utilisés, étapes critiques, validation du procédé.

3.2.P.4. Contrôle des excipients

Bien que dépourvus d'activité thérapeutique, les excipients sont des matières premières, ils sont donc considérés de la même façon que toute autre matière première en ce qui concerne l'établissement des fiches de spécifications, des méthodes d'analyse et leur application et du contrôle de chaque lot.

3.2.P.5. Contrôle du produit fini

Méthode analytique et sa validation, résultats d'analyse de lots.

3.2.P.6. Substances de référence

Les SCR des matières premières utilisés dans le contrôle du produit fini.

3.2.P.7. Conditionnement

Détail de la forme de présentation : flacons, blisters, boîtes...etc.

3.2.P.8. Stabilité

L'étude de stabilité du produit fini permet d'établir sa date de péremption. Dans cette partie sont décrits; le protocole suivi pour l'étude de stabilité, les conditions des essais et leur durée, la fréquence des prélèvements, les bulletins d'analyses et le programme de suivi de stabilité après commercialisation.

En résumé, le dossier pharmaceutique d'un médicament est sa « carte professionnel » dans l'entreprise qui s'appelle « marché du médicament ». Il doit comprendre tous les éléments permettant de justifier :

- ✚ La qualité du médicament (contrôle)
- ✚ La reproductibilité de cette qualité d'un lot à un autre (validation)
- ✚ Le maintien de cette qualité (étude de stabilité)

Un médicament qui ne répond pas aux critères de qualité fixés et énoncés dans le dossier pharmaceutique, est un médicament non conforme, cela peut engendrer une absence d'effet thérapeutique et provoquer des réactions indésirables voire toxiques.