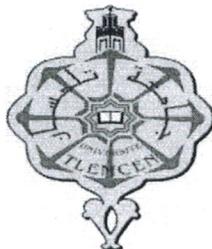


RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abou Bekr BELKAID de Tlemcen
Faculté de Technologie



ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT
GÉNÉRIQUE FABRIQUÉ EN ALGÉRIE

ASPECTS TECHNICO-RÉGLEMENTAIRES
DU CONTRÔLE DE QUALITÉ

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master en
Pharmacie Industrielle

Soutenu le 08 octobre 2014 par:

MIRI Faïza

Président du jury :

Pr Bachir KARA MOSTEFA Université de Tlemcen

Membres du jury :

Pr Yahia HAREK Université de Tlemcen

Pr Abdelhakim BENSAOULA Université de Tlemcen

Dr Habib BELMAHI Université de Constantine

Encadreurs :

Pr Abderrazak BABA AHMED Université de Tlemcen

Feu Dr Mokhtar MENOUEUR Laboratoires GEOPHARM

In memoriam

Mokhtar MENOUEUR (1945-2014)

« Nous trouvons de tout dans notre mémoire : elle est une espèce de pharmacie, de laboratoire de chimie, où on met la main tantôt sur une drogue calmante, tantôt sur un poison dangereux ».
Marcel PROUST

Par ces quelques mots, je voudrais rendre hommage à feu Monsieur MENOUEUR, il nous a quitté le samedi 20 septembre 2014, ancien professeur d'université et consultant auprès des laboratoires GEOPHARM.

Notre peine est immense. Son décès est une vraie douleur au cœur et à l'âme. Il était pour nous un modèle de vie, un exemple à suivre. Au sein du laboratoire, nous avons pu profiter de ses conseils, et nous nous en souviendrons tant que Dieu nous prêtera vie.

A l'heure de sa mort, il nous reste des milliers de souvenirs de lui...qu'ALLAH ait son âme et l'accueille en son vaste paradis.

Je suis fier d'avoir fait partie de son équipe, de l'avoir eu pour maître de stage, et de rédiger ce document, en son hommage.

Le 29 septembre 2015

Faïza MIRI

Dédicaces

Cette dédicace se veut spontanée et sincère à mon défunt père qui nous a quitté le 23 février 2008, qu'Allah ait son âme. A titre posthume et les larmes aux poings, ce mémoire lui est naturellement dédié.

Je veux affectivement faire hommage de ce mémoire, aussi modeste soit-il, à ma mère, qui a toujours été là pour moi.

A mes deux frères, ma belle-sœur et ma nièce, j'exprime, là, ma reconnaissance pour tant de tendresse et d'affection à mon égard.

A mon époux, qui plus est, dans toute circonstance, un ami et un confident, son soutien m'a été indispensable tout au long de mon parcours dans ce master.

A mes amies, avec lesquelles j'ai partagé d'inoubliables moments durant ce master.

Remerciements

Mes remerciements vont, tout d'abord, à feu Monsieur Benyounes CHERRAK, directeur général des laboratoires GEOPHARM pour m'avoir donné la possibilité de suivre ce master, tout en étant en activité au sein de l'entreprise. Je remercie également le personnel du laboratoire de contrôle de qualité ainsi que l'ensemble du staff des laboratoires GEOPHARM pour sa disponibilité.

Je voudrais donner une marque d'estime et de respect pour la faculté de médecine de Tlemcen, particulièrement au Professeur Abderrazak BABA AHMED, chef de département de pharmacie, ainsi qu'au Professeur Katia TAOULI, responsable du master pharmacie industrielle, par reconnaissance de ces années d'études fructueuses mais aussi de sa capacité de faire de nous (étudiants, professeurs et intervenants) une famille liée par le savoir-faire et les échanges d'informations.

J'adresse particulièrement mes remerciements aux membres du Jury. Je profite de l'occasion pour adresser mes sincères respects au Professeur A.BENSAOULA, pour la qualité des enseignements dispensés, et ses conseils qui nous serviront, sans doute, tout au long de notre carrière professionnelle.

Au-delà de cette vénération, cet hommage, en dernier ressort, s'accompagne de mon serment de fidélité aux enseignements reçus au long du cursus universitaire, et à leur respect dans l'exercice de la pharmacie industrielle, dans l'intérêt du malade et de la santé publique.

Table des matières

Table des illustrations	vi
Liste des tableaux	vi
Abréviations	vii
I. Introduction	1
II. Généralités	4
II.1. Définitions	4
II.2. Cycle de vie d'un médicament	6
II.2.1. <i>Princeps</i>	6
II.2.2. <i>Générique</i>	6
III. Autorisation de mise sur le marché.....	8
III.1. Au niveau mondial : Le format CTD.....	8
III.1.1. <i>Définition</i>	8
III.1.2. <i>Objectif</i>	8
III.1.3. <i>Présentation du format CTD</i>	9
IV. Le module 3 du format CTD : la qualité	10
IV.1. Substance active	10
IV.2. Produit fini	11
V. Procédure en Algérie : décision d'enregistrement	13
V.1. Processus d'enregistrement en Algérie	13
V.2. Composantes du dossier d'enregistrement	16
V.3. Exonération dans le cas d'un médicament générique	18
VI. Exigences fondamentales pour un laboratoire de contrôle de qualité du médicament.....	19
VI.1. Recommandations des BPF 2013	19
VI.2. Recommandations de l'USP	19
VII. Validation des méthodes analytiques.....	22
VII.1. Intérêts	22
VII.2. Paramètres de validation	22
VII.3. Cas particuliers	24
VII.3.1. <i>Transfert de technologie</i>	24
VII.3.2. <i>Méthodes issues d'un criblage</i>	24
VII.3.3. <i>Méthodes développées en interne</i>	24
VIII. Données de qualité	25
IX. Rôle du laboratoire de contrôle dans la procédure d'enregistrement d'un produit.....	29
IX.1. Contrôle de performances des procédés	30
IX.2. Contrôle des produits	32
X. Cas du Losartan Potassium comprimé à 50 mg.....	33
X.1. Contrôle de la substance active : Losartan Potassium	33
X.1.1. <i>Méthode analytique</i>	35

ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE FABRIQUÉ EN ALGÉRIE

X.2. Contrôle en cours de fabrication «in process »	38
X.3. Contrôle du produit fini	39
X.3.1. Méthode analytique	40
X.4. Protocole de validation	45
XI. Gestion des résultats hors spécifications	46
XI.1. Investigation	46
XI.2. Méthodologie	46
Conclusions	48
Les annexes	49
Références Bibliographiques	54

Table des illustrations

Figure 1 : Le processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie.....	14
Figure 2 : Eléments de BPL préalables à l'application des méthodes statistiques aux données analytiques.....	20
Figure 3 : Composantes des données de qualité.....	25
Figure 4: Contrôle de performance des procédés.....	31
Figure 5: Contrôle des produits.....	32
Figure 6: Logigramme de gestion des résultats hors spécifications.....	47

Liste des tableaux

Tableau 1: Résumé des différents modules du dossier d'AMM dans le format CTD.....	9
Tableau 2: Fiche de spécifications du losartan potassium.....	33
Tableau 3: Programme d'élution du losartan potassium.....	37
Tableau 4: Fiche de spécifications du losartan potassium comprimé.....	39
Tableau 5: Tableau des impuretés du losartan potassium comprimé.....	43
Tableau 6: Programme d'élution du losartan potassium comprimé.....	44
Tableau 7: Bulletin d'analyses de la SA losartan potassium.....	51
Tableau 8: Bulletin d'analyses du PF losartan potassium comprimé.....	52

Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AQ	Assurance Qualité
BP	British Pharmacopeia
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CTD	Common Technical Document
DMF	Drug Master File
DT	Directeur Technique
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICH	International Conference on Harmonization
INAPI	Institut National Algérien de la Propriété Industrielle
LC	Liquid Chromatography
LCQ	Laboratoire de contrôle de qualité
LNCPP	Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques
LOD	Limit Of Detection
LOQ	Limit Of Quantification
MSPRH	Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PF	Produit Fini
Ph.Eur	Pharmacopée Européenne
RS	Reference Standard
RSD	Relative standard Deviation
SA	Substance Active
SCR	Substance Chimique de Reference
USP	United States Pharmacopeia
WHO	World Health Organization

Partie 1 :
Notions théoriques

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, particulièrement celui du médicament générique.

L'élaboration du dossier d'AMM n'est pas tout ce qu'il y'a de plus facile, au contraire il s'agit d'un rude exercice nécessitant une équipe pluridisciplinaire, dont les individus, aux responsabilités clairement définies et délimitées, travaillent en étroite collaboration. 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 »* (ANSM, 2013).

Nous verrons donc, à travers un cas pratique, le rôle que joue un laboratoire de contrôle dans une industrie pharmaceutique, les moyens humains et matériels dont il doit être doté pour assurer ce rôle technique, d'une part, puisque le personnel doit procéder à des tests chimiques, physiques et biologiques pointus permettant de se prononcer sur la qualité du produit ; et, réglementaire d'autre part, car cette activité est encadrée par une réglementation nationale et internationale; dont la connaissance nécessite une formation initiale et continue de l'ensemble du personnel au sein du laboratoire. Nous verrons aussi, le rôle de chacun des acteurs principaux responsables de la conformité d'un médicament qui sont les pharmaciens aux postes clés dans une industrie pharmaceutique : le directeur technique, le responsable du contrôle de qualité, le responsable de production et le responsable de l'assurance qualité.

« La qualité se fabrique avant d'être contrôlée », J. BOTET considère que la qualité d'un médicament n'est pas simplement garantie par son analyse. En effet, le caractère destructif que possède le contrôle de qualité des produits pharmaceutiques sur l'échantillon d'analyse, fait qu'il est impossible d'analyser chacune des unités d'un lot et, qu'un échantillon, quand bien même, représentatif du lot est rarement en mesure d'assurer la qualité de chacune de ces unités fabriquées.

ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE FABRIQUÉ EN ALGÉRIE

Ce travail a pour but de décrire la démarche à suivre pour l'élaboration du dossier d'enregistrement d'un médicament fabriqué en Algérie, de mettre en relief les difficultés que nous pouvons rencontrer lorsque nous faisons partie de l'équipe chargée de ce dossier, à travers le cas d'un produit générique fabriqué pour la première fois par les laboratoires GEOPHARM candidat à l'enregistrement en vue d'une commercialisation en Algérie. Pour cela, il est important de connaître parfaitement la réglementation relative au médicament en Algérie, dont l'autorité principale est le ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière par le biais de la direction de la pharmacie, notamment le Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques LNCPP.

Comment contribue le laboratoire de contrôle dans la garantie de fiabilité des données de qualité d'un produit pharmaceutique fabriqué en Algérie ?

II. Généralités

II.1. Définitions

Médicament

Un médicament comprend toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique¹.

On entend par produits pharmaceutiques :

- Les médicaments ;
- Les réactifs biologiques ;
- Les produits chimiques officinaux ;
- Les produits galéniques ;
- Les objets de pansement ;
- Le radionucléide qui est l'isotope radioactif ;
- La trousse qui est toute préparation issue de la reconstitution ou de la combinaison avec des radionucléides dans le produit pharmaceutique final ;
- Le précurseur qui est tout radionucléide permettant le marquage radioactif d'une autre substance avant administration à l'homme ;
- Tous autres produits nécessaires à la médecine humaine².

Générique

On désigne par produit pharmaceutique générique, toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique déjà commercialisé sur le territoire national, dont au moins un dosage de la même forme a été enregistré conformément aux dispositions du présent décret, et qu'il n'est pas différent par rapport au médicament de référence.

Un produit pharmaceutique générique est considéré comme essentiellement similaire au produit pharmaceutique original, lorsqu'à la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que, lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontré par des études appropriées de biodisponibilité³.

¹ Article L.5111-1 du Code de la Santé Publique, en France.

² Art. 3 modifiant et complétant l'Art 169 de la loi 85-05 du 16 février 1985 ; JORADP 3 août 2008

³ Art. 4. Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, p. 1201.

Le produit pharmaceutique original, est celui qui a fait l'objet d'un brevet tombé dans le domaine public, appelé également spécialité, princeps, ou encore référence.

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 acceptables⁴.

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 (WHO).

Contrôle en cours de procédé (ou contrôle du procédé) « in process control »

Vérifications réalisées pendant la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le procédé et / ou de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active sera conforme à ses spécifications.

Stratégie de contrôle

Un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liés :

- à la substance active, aux matières premières et aux composants du produit
- aux installations et conditions de fonctionnement des équipements ;
- aux contrôles en cours de fabrication ;
- aux spécifications du produit fini ;
- ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle (ICH Q10).

Critères d'acceptation

Limites numériques, fourchettes, ou autres mesures adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles⁵.

⁴ OMS, 2004.

⁵ BPF 2013.

II.2. Cycle de vie d'un médicament

II.2.1. *Princeps*

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

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.

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.

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.

II.2.2. *Générique*

De même que le princeps, le médicament générique passe par les mêmes étapes, dans son cycle de vie, il existe cependant quelques différences. Lors de la conception, les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, sont établis, par le biais des renseignements tirés du produit princeps.

Quant aux choix des procédés de fabrication, ils demeurent propres à chaque fabricant, lors de l'étape de conception, l'étude doit prendre en compte les propriétés physico-chimiques du (des) principe(s) actif(s), des excipients, et des interactions susceptibles d'exister entre eux, ainsi que les conditions de leur survenue.

ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE FABRIQUÉ EN ALGÉRIE

Les données disponibles à partir du princeps ne sont nullement négligeables car il représente la référence en matière de qualité, sécurité et efficacité. L'objectif est donc d'aboutir à un prototype qui soit strictement équivalent à sa référence.

Dans le chapitre suivant il sera question du dossier d'AMM, et de sa présentation.

III. 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.

III.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*.

III.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 ICH⁶, 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.

III.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.

⁶ International Conference On Harmonization, M4 guideline

III.1.3. Présentation du format CTD

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

TABLEAU 1: 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

IV. 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 ré-analyse 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.

IV.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 tout 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.

V. Procédure en Algérie : décision d'enregistrement

La mise sur le marché d'un médicament en Algérie est conditionnée par une décision d'enregistrement dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174,175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé (Cf. Annexe1). Elle est accordée par le ministre de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature.

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques a été désigné pour la première fois comme centre collaborateur de l'OMS pour la conformité des médicaments (CECOMED) en 2003, avec pour missions la formation pharmaceutique d'une part et l'expertise et le contrôle de qualité des médicaments d'autre part. Il a été redésigné comme tel en 2005, en 2009 (LNCPP, 2012).

C'est pourquoi, en Algérie, le LNCPP est considéré comme laboratoire de référence en matière de contrôle de médicament, il procède au contrôle systématique de tous les lots de médicaments importés, et à la validation des laboratoires de contrôle dont doit disposer tout fabricant de médicaments en Algérie pour avoir ensuite le pouvoir de libérer chaque lot produit.

V.1. Processus d'enregistrement en Algérie

La demande d'enregistrement d'un médicament produit en Algérie est adressée à la direction de la pharmacie du MSPRH (cf. figure1).

Le ministère chargé de la santé par le biais de la direction de la pharmacie et du médicament est l'administration chargée du contrôle, dans un cadre réglementaire, régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments. Elle est chargée en coordination avec le LNCPP de :

- L'évaluation des dossiers d'enregistrement et le contrôle des médicaments,
- L'homologation des dispositifs médicaux,
- La révision et le renouvellement des décisions d'enregistrement,
- Le suivi du contrôle de la qualité (contrôle de chaque lot de produit pharmaceutique importé avant sa commercialisation),
- L'inspection des établissements de production pharmaceutique pour la délivrance des autorisations d'exploitation, ainsi que la validation des sites de production et des laboratoires de contrôle. Ce dernier élément représente un prérequis pour tout projet de fabrication. Cette décision est délivrée pour une durée de cinq années renouvelable, permettant ainsi une révision et une actualisation des données scientifiques et techniques.

ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE FABRIQUÉ EN ALGÉRIE

La figure 1 représente le processus d'enregistrement et ses principales étapes :

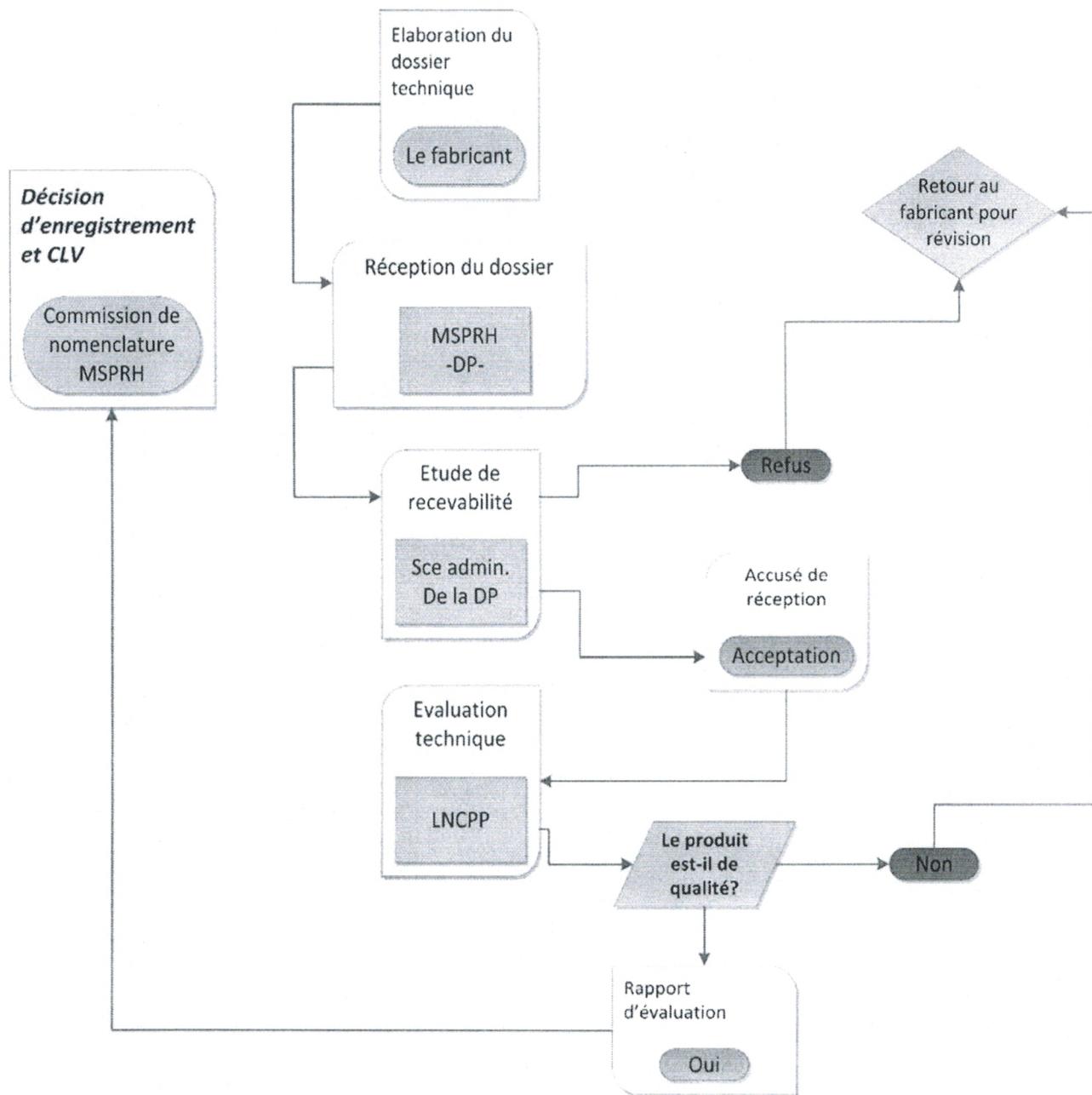


FIGURE 1: PROCESSUS D'ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT EN ALGERIE.

ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE FABRIQUÉ EN ALGÉRIE

Le dossier technique est élaboré par le fabricant, plus précisément, par une équipe composée, au moins, comme suit:

- Pharmacien directeur technique (DT), aidé par un personnel compétent dans le domaine des affaires réglementaires, qui sera chargé de la coordination entre les différentes parties prenantes de ce projet, de la préparation de tout document réglementaire relatif au produit (notice, vignette, étui... etc.) puis de l'organisation du dossier final afin de le présenter à la direction de la pharmacie.
- Pharmacien responsable de production, à la tête d'une équipe d'opérateurs, se chargent de la préparation des locaux de production, de la fabrication des premiers lots de produits ; et bien évidemment des dossiers de lots de fabrication de produit retraçant l'historique de chaque lot fabriqué.
- Pharmacien responsable du contrôle de qualité, avec une équipe composée de techniciens chimistes et biologistes, s'occupent de la préparation des dossiers analytiques et ainsi du contrôle des : matières premières (principes actifs, excipients, eau...etc.), produits intermédiaires (mélange principe actif + excipients), produits finis, et des articles de conditionnement, du contrôle de l'environnement des locaux de fabrication (eau, air, recherche d'éventuels traces de contamination).
- Pharmacien responsable de l'assurance qualité, chargé de la validation de la documentation technique relative au produit, du maintien de la qualité de celui-ci au niveau préétabli, dans un premier temps ; et de mettre sur pied des plans d'amélioration dans un second.
- Responsable du magasin des matières premières et articles de conditionnement, qui sera chargé de la gestion des stocks et des prévisions en vue de l'approvisionnement.
- Service de maintenance, pour le suivi des installations et qualifications des machines ainsi que l'établissement des programmes de maintenance préventive.
- Service commercial se charge de l'étude du marché et des différents coûts et prix.

La collaboration entre chacune des parties prenantes citées ci-dessus est une condition inéluctable au succès et l'aboutissement du projet, il est quasiment impossible d'imaginer le travail de l'une d'elle de façon indépendante.

Une fois ce dossier prêt, il est validé par l'AQ et remis par le DT à la direction de la pharmacie qui effectue une étude de recevabilité, il s'agit d'une évaluation administrative, c'est-à-dire une vérification du dossier et de ces composantes, dans le cas où le dossier est jugé incomplet, il sera retourné au fabricant pour le compléter ; sinon, une copie sera transmise au LNCPP et la demande d'enregistrement du produit sera enregistrée et numérotée, il obtiendra un accusé de réception.

Le LNCPP, étant le laboratoire de contrôle de référence, il se charge de l'évaluation technique du dossier, l'ensemble de la documentation technique du produit est alors passé au peigne fin, les protocoles d'analyses, les résultats des validations ainsi que les bulletins d'analyses sont vérifiés.

Le dossier peut présenter des anomalies, auquel cas il sera refusé et une notification sera envoyée au demandeur pour rectification ou refus ; ou il sera accepté et un rapport d'évaluation sera transmis à la commission nationale de nomenclature qui délivrera alors un CLV « Certificat de Libre Vente » au fabricant pour le produit en question.

V.2. Composantes du dossier d'enregistrement

Le dossier d'enregistrement d'un produit pharmaceutique, en Algérie, se compose comme suit :

1) **Formulaire de déclaration :**

a) Le formulaire A : ce formulaire comprend :

- nom et adresse du demandeur de la D.E
- nom et adresse du fabricant
- information sur le médicament
- trois annexes qui résument :
 - annexe I : statut administratif du produit
 - annexe II : composition du produit fini en principe actif et excipients
 - annexe III : procédure de fabrication et de contrôle

b) Le formulaire B : il se présente exactement de la même façon que le formulaire A, sauf qu'il comprend une annexe supplémentaire; l'annexe IV résumant les essais de toxicologie, de pharmacologie et cliniques.

Le formulaire B rentre donc parmi les composantes du dossier d'enregistrement d'un nouveau produit (princeps)

2) **Attestation de demandeur** : il s'agit d'une pièce justifiant l'engagement du futur détenteur de la D.E. au respect des :

- éléments du dossier de formulation,
- modalités de fabrication, de contrôle et de libération,
- bonnes pratiques de fabrication,
- exigences de soumission de toute modification au dossier initial.

3) **Sites de fabrication :**

a) La substance active : Le demandeur doit mentionner clairement :

- nom et adresse de tous les sites de fabrication,
- les opérations réalisées sur chaque site,
- les certificats BPF de chaque site,
- la lettre d'accès : un document établi par le fabricant de la substance active, au nom du demandeur de la D.E, dans lequel il s'engage à garantir une constance de la qualité de la substance, et à informer son client ainsi que l'autorité réglementaire de toute modification apportée au procédé de fabrication de la substance.

- b) Le produit fini : Le demandeur doit mentionner clairement :
- nom et adresse de tous les sites de fabrication qui participent à la fabrication du produit fini,
 - les opérations réalisées sur chaque site (production, conditionnement, étiquetage, contrôles et libération de lot),
 - les certificats BPF de chaque site.

4) Certificat de l'INAPI:

« La dénomination commerciale doit être choisie de façon à éviter toute confusion avec d'autres produits pharmaceutiques et ne pas induire en erreur sur les qualités ou les propriétés de la spécialité »⁷

5) RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit, qui est un document représentant les informations, particulières au produit, et destinées au professionnel de la santé.

6) Note d'intérêt thérapeutique et économique : apporter la preuve du service médical rendu.

7) Justification du prix gros HT agréé

8) Le prix de départ de l'usine HT

9) Proposition de prix PPA

10) Le dossier chimique pharmaceutique : qui doit être présenté sous format CTD, harmonisé.

11) Les échantillons : de substance active, et de produit fini accompagnés de leurs bulletins d'analyses

12) Les articles de conditionnement imprimés

Un versement de droit de demande d'un montant de 100 000 DA doit être effectué.

⁷Art 3 décret 92-284.

V.3. Exonération dans le cas d'un médicament générique

Le demandeur est exonéré par l'Art 13 du décret N°92-284 du 06 juillet 1992 de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques, et cliniques si ledit médicament est essentiellement similaire c'est-à-dire la même composition qualitative et quantitative du principe actif, la même forme pharmaceutique et le cas échéant la bioéquivalence à la spécialité de référence tombée dans le domaine public.

Pour les médicaments génériques, chaque produit candidat à l'enregistrement doit être soumis à une étude de bioéquivalence, prouvant que le produit en question est similaire au produit de référence, c'est-à-dire que leurs formes pharmaceutiques identiques qualitativement et quantitativement, offrent une même biodisponibilité du principe actif une fois administré.

Evidemment cette similarité est démontrée différemment selon la forme pharmaceutique et la voie d'administration, par exemple, pour les préparations semi-solides pour application cutanée, la composition en excipients de la référence et du générique est comparée ainsi que les caractéristiques physico-chimiques, pharmaceutiques et rhéologiques. Toute différence doit être argumentée en termes d'impact sur la sécurité et l'efficacité. Des études comparatives *ex-vivo* de diffusion du principe actif peuvent également être exigées.

VI. Exigences fondamentales pour un laboratoire de contrôle de qualité du médicament

La qualité des produits pharmaceutiques se mesure, son instrument de mesure est le laboratoire de contrôle. Par ailleurs, cette qualité se mesure en termes d'assurance, par le biais d'évaluations statistiques.

VI.1. Recommandations des BPF 2013

Selon la dernière édition du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, les recommandations pour que le laboratoire de contrôle puisse être à même de fournir des résultats fiables en vue de libérer chaque lot de produit analysé ; sont, à minima, les suivantes :

- ✓ Le laboratoire doit disposer d'installations adéquates, d'un personnel formé et de procédures autorisées concernant :
 - l'échantillonnage et le contrôle (analyse) des : matières premières, produits intermédiaires, vrac et finis ainsi que des articles de conditionnement.
 - surveillance des paramètres environnementaux, par exemple : l'air ambiant (température, humidité, contamination particulaire et microbienne ...etc.).
- ✓ Les échantillons doivent être prélevés par un personnel autorisé et suivant des méthodes approuvées.
- ✓ Les méthodes de contrôle doivent être validées.
- ✓ Les relevés et enregistrement prouvant l'application des procédures doivent être dûment établis.
- ✓ L'ensemble des produits et contrôles effectués sont conformes aux descriptions qualitatives et quantitatives du dossier d'AMM.
- ✓ La libération des produits à la vente / distribution ne peut se faire qu'après autorisation d'une personne qualifiée.
- ✓ Les échantillons doivent être conservés en quantité suffisante, et dans les conditions adéquates pour un contrôle ultérieur.

VI.2. Recommandations de l'USP

Principes et pratiques prérequis pour le laboratoire (éléments des Bonnes Pratiques de Laboratoire BPL)

Objectif : Assurer une utilisation adéquate des méthodes statistiques pour l'exploitation de données analytiques obtenues dans des conditions pré-établies, comme décrit sur la figure suivante :

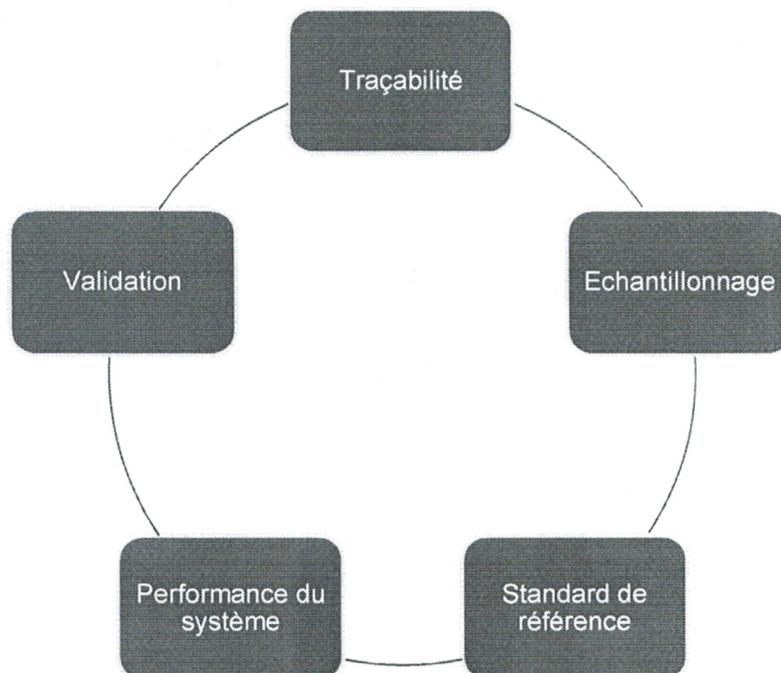


FIGURE 2: ELEMENTS DE BPL PREALABLES A L'APPLICATION DES METHODES STATISTIQUES AUX DONNEES ANALYTIQUES.

a) Conservation des enregistrements « traçabilité »

Les enregistrements doivent être suffisamment détaillés de façon à ce qu'un autre analyste, également qualifié, puisse reconstruire les conditions opératoires, dans un ordre chronologique, et retrouver les résultats obtenus. Ces derniers doivent être exprimés avec plus de décimales que les valeurs des spécifications.

b) Considérations à l'échantillonnage

L'échantillon doit être à même de fournir des données représentatives pour l'estimation des propriétés d'une population (le lot), pour cela, chaque unité de la population a une chance égale de faire partie de l'échantillon soumis au test, l'échantillonnage est alors dit *simple randomisé*.

Cependant cette méthode présente l'inconvénient de ne permettre la représentation de certains facteurs comme : le temps, le lieu, la machine...etc., la méthode n'est, donc, pas optimale.

Par exemple, si le temps nécessaire pour fabriquer un lot de produit est de 12h, et que l'on procède à un échantillonnage dès la fin de la fabrication, il n'existe alors aucune garantie que l'échantillon contienne le même nombre d'unités fabriquées à chaque période des 12h du procédé.

Pour pallier à cette insuffisance, la pharmacopée propose des méthodes, optimisant l'échantillonnage, c'est la randomisation :

i) *Echantillonnage randomisé systématique*

Une unité est sélectionnée de façon aléatoire, à un intervalle de temps prédéfinis, par exemple : toutes les 30min.

ii) *Echantillonnage randomisé stratifié*

Considérons l'exemple où le remplissage de flacons se fait à l'aide d'une machines à 4 pistons, dans ce cas l'échantillon doit inclure le même nombre d'unités de chaque piston.

Dans tous les cas, un plan d'échantillonnage doit être défini au préalable ; prenant en compte :

- *la méthode de prélèvement*
- *la taille de l'échantillon, suffisante pour :*
 - ✓ *l'analyse en cours*
 - ✓ *une vérification ultérieure*
 - ✓ *autres analyses, le cas échéant*

c) *Utilisation des standards de référence*

Assigner un résultat, une valeur à un paramètre par rapport à un standard est l'un des facteurs les plus importants influençant la précision d'une méthode.

Le standard est :

- *un standard de référence (pharmacopée).*
- *un standard secondaire étalonné par rapport au standard de référence.*

d) *Vérification des performances du système*

- *Utilisation d'échantillon de contrôle*
- *Etude de la variation par rapport au standard*
- *Rapport signal / bruit ...etc.*

e) *Validation*

Les méthodes de la pharmacopée sont des méthodes validées ; cependant, il est important de noter qu'une méthode validée ne peut doser, avec la même précision le PA dans une formulation différente de celle qui a servi à établir la validité de la méthode.

VII. Validation des méthodes analytiques

VII.1. Intérêts

Donner des garanties suffisantes que chacune des mesures qui seront réalisées en routine avec cette méthode, seront suffisamment proche de la « réalité », autrement dit que les résultats obtenus ne s'écartent que très peu du résultat attendu.

VII.2. Paramètres de validation

Quel que soit le produit à analyser, et la méthode utilisée pour ce faire, il est impératif de définir correctement à la fois :

- *les conditions dans lesquelles la méthode sera utilisée,*
- *but dans lequel elle sera employée.*

Exactitude

On évalue l'exactitude d'une méthode d'analyse en la comparant à une méthode qui a déjà été validée. C'est donc l'accord entre la valeur acceptée (valeur de référence obtenue par la méthode de référence) et la valeur trouvée.

Pour vérifier l'exactitude d'une méthode, il suffit de tracer la droite : « valeur trouvée » en fonction de « valeur de référence ».

La méthode est exacte si la pente=1, et l'ordonnée à l'origine=0.

Précision

Il s'agit de la comparaison des résultats obtenus lors d'essai différents à partir d'échantillons identiques, et selon un même protocole (en calculant l'écart par rapport à la moyenne)

Spécificité

La spécificité est recherchée lors de la validation des méthodes d'identification, de recherches d'impuretés et de dosage.

Par exemple, pour une méthode HPLC, elle est vérifiée par l'injection d'un placebo, il s'agit d'un mélange contenant l'ensemble des composés de la formulation hormis l'analyte recherché. Le chromatogramme obtenu est ensuite comparé à celui obtenu avec l'échantillon contenant l'analyte recherché. Une nette différenciation des pics doit être observée.

Linéarité et domaine d'utilisation

Obtention de résultats directement proportionnels à la concentration en principe actif à examiner dans l'échantillon à l'intérieur d'un certain intervalle.

La linéarité est vérifiée par examen de la courbe et analyse de variance.

Les résultats sont exprimés par l'équation de la droite, ordonnée à l'origine, coefficient de détermination r^2 .

Le domaine d'utilisation est l'intervalle entre la plus faible et la plus forte concentration pour lesquelles la détermination est juste, fidèle et précise. (ICH, 2005)

Fidélité (Définitions ISO 3534-1)

Étroitesse d'accord entre des résultats indépendants obtenus sous des conditions stipulées.

Elle dépend uniquement de la distribution des erreurs aléatoires et n'a aucune relation avec la valeur vraie ou spécifiée.

La mesure de fidélité est exprimée en termes d'infidélité et est calculée à partir de l'écart-type des résultats d'essais. Une fidélité moindre est reflétée par un plus grand écart-type.

Le terme "résultats d'essai indépendants" signifie des résultats obtenus d'une façon non influencée par un résultat précédent sur le même matériau d'essai ou similaire.

Les mesures quantitatives de la fidélité dépendent de façon critique des conditions stipulées.

Répétabilité

Fidélité sous des conditions de répétabilité.

Conditions de répétabilité :

Conditions où les résultats d'essai indépendants sont obtenus par la même méthode sur des individus d'essai identiques dans le même laboratoire, par le même opérateur, utilisant le même équipement et pendant un court intervalle de temps.

Reproductibilité

Fidélité sous des conditions de reproductibilité.

Conditions de reproductibilité :

Conditions où les résultats d'essai sont obtenus par la même méthode sur des individus d'essais identiques dans différents laboratoires, avec différents opérateurs et utilisant des équipements différents.

Limite de détection (LOD)

Plus petite quantité d'une substance à examiner dans un échantillon pouvant être détectée mais pas nécessairement quantifiée comme une valeur exacte.

Limite de quantification (LOQ)

Plus petite quantité d'une substance à examiner dans un échantillon pouvant être dosée avec une fidélité et une exactitude définies. (N.GRABY, 2007)

VII.3. Cas particuliers

Les paramètres à valider pour une méthode d'analyse diffèrent selon la source de cette méthode, trois cas de figures peuvent se présenter :

VII.3.1. Transfert de technologie

Une méthode d'analyse peut provenir d'un transfert de technologie, par exemple les méthodes issues des différentes pharmacopées, auquel cas, les données présentées à des fins d'enregistrement peuvent s'appuyer sur des paramètres plus sommaire, car il est admis que les méthodes de la pharmacopée ont déjà été correctement validées, toute fois, il peut être nécessaire d'apporter la preuve que ces méthodes s'appliquent bien au produit analysé.

➤ Principe actif :

Méthode validée et Substances de référence (SCR) disponibles :

- ✓ validation non exigée.
- ✓ vérification des tests de conformité du système « system suitability ».

➤ Produit fini :

Composition exacte du médicament non décrite (excipients).

• Identification :

- ✓ validation non exigée.

• Substances apparentées :

- ✓ spécificité : démontrer non interférence avec les excipients,
- ✓ limite de quantification (LOQ).

• Dosage :

- ✓ spécificité,
- ✓ exactitude,
- ✓ fidélité,
- ✓ linéarité.

VII.3.2. Méthodes issues d'un criblage

Dans le cas d'un produit inconnu, il est recommandé de valider suivant les critères suivants :

- ✓ spécificité
- ✓ limite de détection (LOD)
- ✓ limite de quantification (LOQ)

VII.3.3. Méthodes développées en interne

- ✓ Validation complète selon les directives ICH. (N.GRABY, 2007).

VIII. Données de qualité

Une large gamme d'équipements de laboratoire, d'instruments, et de systèmes analytiques informatisés sont utilisés en contrôle de qualité, pour l'acquisition de données, permettant de prouver que le produit est conforme à l'usage auquel il est destiné.

Selon l'application, l'utilisateur, qualifie son équipement, valide ses méthodes, et procède à des tests de performance, afin de vérifier la validité des données analytiques.

La validité des données est liée à quatre (04) composantes principales, dont la qualification des instruments constitue la base, comme le décrit la pyramide, dans la figure ci-dessous :

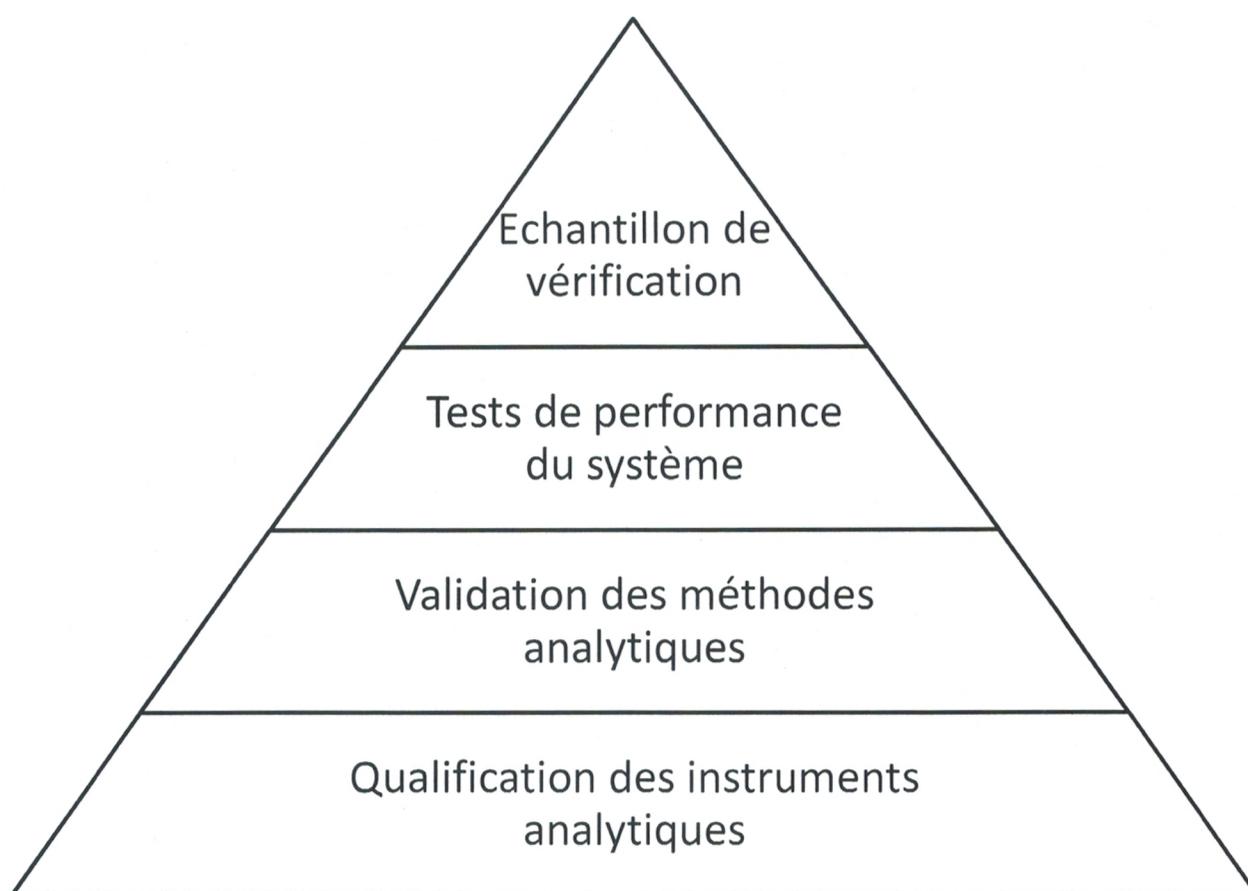


FIGURE 3 : COMPOSANTES DES DONNEES DE QUALITE

La qualification des instruments consiste à apporter les preuves documentées qu'un équipement fonctionne correctement selon l'usage auquel il est destiné.

La validation, consiste à apporter les preuves documentées qu'une procédure analytique convient à l'usage auquel elle est destinée. Utiliser une méthode validée avec un équipement qualifié apporte l'assurance d'obtenir des données acceptables.

Les tests de performance permettent d'apporter les preuves que le système fonctionne correctement pendant l'analyse.

L'utilisation d'un échantillon de vérification, un standard de référence par exemple, permet s'assurance de la validité des données pendant l'analyse.

La qualification et la validation permettent d'apporter une garantie de validité des données attendues, quant aux tests de performance et l'utilisation d'un échantillon de vérification, ils apportent la garantie de validité des résultats obtenus.

Nous pouvons distinguer quatre (04) phases dans les qualifications :

1) Qualification de conception

Il s'agit de la documentation relative aux spécifications fonctionnelles et opérationnelles de l'équipement à acquérir, ainsi que les critères de sélection du fournisseur.

2) Qualification d'installation

Permet de garantir que l'équipement a été fourni tel qu'il a été conçu, et spécifié par le client.

3) Qualification opérationnelle

Apporte les preuves documentées que l'appareil fonctionne correctement, selon les spécifications opérationnelles dans un environnement donné.

4) Qualification de performance

Permet de garantir que l'équipement fonctionne selon les critères de performances fixés par le client, et est approprié pour l'usage auquel il est destiné. (United States Pharmacopeia, 2011)

Pour résumer, nous avons vu dans cette première partie un aperçu sur le cycle de vie d'un médicament, depuis sa conception jusqu'à sa commercialisation, en mettant l'accent sur les procédures d'AMM, qui demeurent complexes en l'absence de directives limitant les ambiguïtés. D'où l'initiative prise par l'OMS, en instaurant un seul et même processus pour l'élaboration du dossier d'AMM, le format CTD, c'est pourquoi davantage d'efforts doivent être fournis pour une parfaite maîtrise et compréhension de ce format par les opérateurs, en matière de formation, d'équipement en ressources humaines et matériels pour que les dossiers des produits Algériens soient alignés avec des produits importés ou fabriqués par des firmes étrangères, et qu'ils soient par conséquent, concurrentiels en matière de qualité.

Un problème persistant pour la production locale, est sans doute, de s'approvisionner en une matière première, de qualité constante, et dans les meilleurs délais. Une solution envisageable, est de mettre à dispositions des opérateurs une liste de fournisseurs agréés, avec le gage de l'autorité réglementaire en Algérie, et un allègement des procédures administrative d'importation.

ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE FABRIQUÉ EN ALGÉRIE

Devant cette difficulté liée à l'approvisionnement en matière première de qualité constante, le contrôle de qualité reste le principal moyen de déceler un défaut, et il sera d'autant plus performant que les spécifications fixées en amont soient strictes, que le personnel ait été formé, et que les méthodes utilisées aient été validées, tout ceci devra être documenté, pour répondre à l'exigence de traçabilité.

Partie 2 :

Cas pratique

IX. Rôle du laboratoire de contrôle dans la procédure d'enregistrement d'un produit

Le laboratoire de contrôle est l'instrument de mesure de la qualité au sein de l'industrie du médicament, une industrie de pointe où la préoccupation de fournir un produit de qualité est à double visée, la première est déontologique, puisque le client final est un patient qui va consommer le produit dans un but préventif ou curatif d'une maladie donnée, la seconde est économique et commerciale, et aujourd'hui plus que jamais, l'objectif de toute entreprise est de se garantir pérennité et rentabilité, et le produit est d'autant plus concurrentiel que sa qualité est constante.

Le stage a été effectué dans un laboratoire comportant deux unités séparées, l'une dédiée au contrôle physicochimique et l'autre au contrôle microbiologique. Il est équipé du matériel suivant :

Physicochimie :

- friabilimètre
- appareil pour test de désagrégation
- appareil de dissolution
- duromètre
- chaîne HPLC avec un détecteur UV
- spectrophotomètre UV
- spectromètre IR
- photomètre de flamme
- polarimètre
- pH mètre
- conductimètre
- centrifugeuse
- balances analytiques
- bain ultrason
- distillateur
- agitateurs
- plaques chauffantes
- four à moufle
- sécheur
- étuves
- enceintes climatiques
- appareille de densité après tassement
- pompe à vide
- potentiomètre KARL FISHER

Microbiologie :

- Microscope optique
- pH mètre
- biocollecteur d'air
- colorimètre
- compteur de colonies
- rampe de filtration
- appareil de filtration
- four pasteur
- étuves
- autoclave
- agitateur
- incubateur réfrigéré

Equipements de sécurité :

- hotte à flux laminaire
- hotte chimique aspirante
- douche / lave yeux

Lors de ce stage, nous avons contribué à la rédaction du protocole d'analyse du produit, il s'agit des parties suivantes du module 3 :

- 3.2.S.4. Contrôle de la substance active
- 3.2.P.5. Contrôle du produit fini

Ce travail a pour objectif de mettre en reliefs certains aspects qu'il est indispensable de connaître lorsque le laboratoire de contrôle est impliqué pour la première fois dans le projet d'enregistrement d'un produit.

L'activité du laboratoire de contrôle peut se résumer comme suit :

IX.1. Contrôle de performances des procédés

En respect des exigences des BPF, le LCQ et l'unité de production sont deux entités différentes et strictement indépendantes.

Cependant, le laboratoire doit assurer une parfaite connaissance des procédés utilisés en fabrication, depuis l'approvisionnement en matière première jusqu'à la libération des lots, voire leur distribution et en post commercialisation. Nous avons vu précédemment dans les définitions, que la stratégie de contrôle (Cf. 2.1. Définitions) est le maillon fort de la chaîne qui permet la garantie des performances du procédé ainsi que la qualité du produit. Le schéma suivant décrit les grands axes de connaissance des procédés en industrie pharmaceutique :

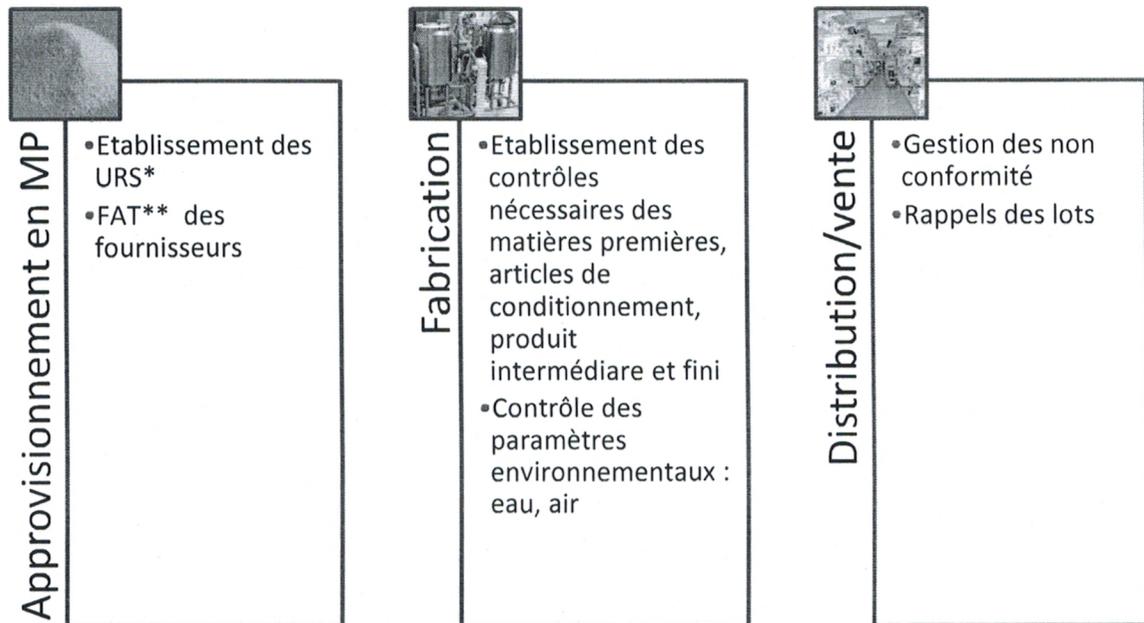


FIGURE 4: CONTROLE DE PERFORMANCE DES PROCÉDES

*URS (User Requirement Specification): exigences fixés par le client, concernant les spécifications du produit qu'il désire acquérir en amont de l'achat.

** FAT (Factory Acceptance Test): test réalisé sur le produit chez le fournisseur, par le client, en vue de contrôler sa qualité avant son acquisition.

La connaissance des procédés décrites précédemment permet au laboratoire de contribuer à la mise en place de système performant de :

- bonnes pratiques d'achat
- bonne pratiques de fabrication
- bonne pratiques de distribution

IX.2. Contrôle des produits

La connaissance parfaite du produit, est également nécessaire pour son contrôle adéquat :

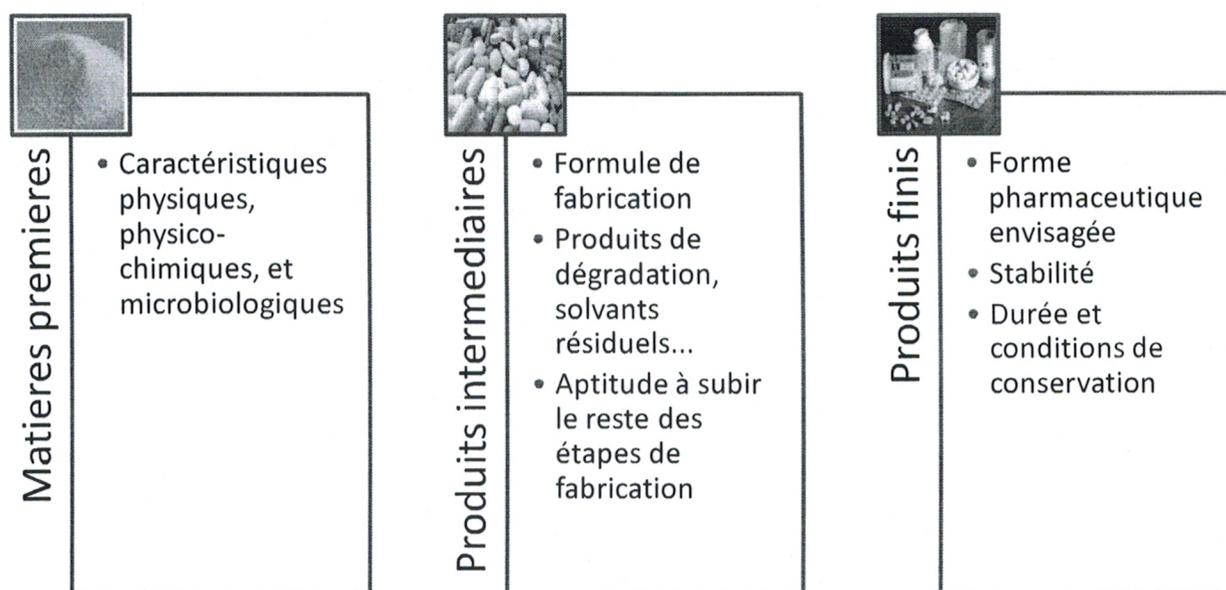


FIGURE 5: CONTROLE DES PRODUITS

L'OMS décrit les indicateurs de performances comme étant basés sur une réflexion scientifique ayant les caractéristiques suivantes :

- **Simplicité** : les méthodes utilisées doivent être à la portée du personnel qui devra les appliquer, dans le cas contraire, et dans tous les cas la formation initiale et continue s'impose.
- **Représentativité** : le choix de chaque paramètre de contrôle doit être justifié, c'est à dire que la mise au point et/ou l'application d'une méthode doit se faire avec efficacité et efficience.
- **Exhaustivité** : une méthode d'analyse doit prendre en compte l'ensemble des paramètres critiques des procédés et des caractéristiques des produits.

Pour résumer, en contrôle de qualité, il est impératif de chercher l'information avec anticipation pour la retrouver, considérons l'exemple des solvants résiduels, lorsque nous connaissons parfaitement le procédé de fabrication du produit, il est important de le retracer schématiquement en détail pour appréhender tous les solvants susceptibles d'apparaître dans le produit fini afin de les rechercher lors de l'analyse de celui-ci, de leur fixer un seuil et d'envisager des solutions en cas de dépassement de ce seuil.

X. Cas du Losartan Potassium comprimé à 50 mg

X.1. Contrôle de la substance active : Losartan Potassium

Une parfaite connaissance de la substance active nécessite une recherche bibliographique aussi complète que possible, nous disposons pour cela des référentiels suivants :

- pharmacopée Américaine USP, 34^{ème} éd.
- pharmacopée Européenne 2011
- pharmacopée Anglaise BP 2013

Avant de définir le protocole d'analyse du produit, une étude de faisabilité a été faite sur la base des équipements disponibles au niveau du laboratoire, et le niveau de maîtrise technique des futurs opérateurs.

La fiche de spécification du produit a été établie en conformité avec les différentes pharmacopées :

TABLEAU 2: FICHE DE SPECIFICATION DU LOSARTAN POTASSIUM.

TESTS	EXIGENCES	RÉFÉRENCES
ASPECT	Poudre cristalline blanche à sensiblement blanche, hygroscopique	Ph.Eur / BP
SOLUBILITÉ	Facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétonitrile	Ph.Eur / BP
IDENTIFICATION	Satisfait les tests d'identification A, B et C	USP34
DOSAGE	98,5% - 101 %	USP34
IMPURETÉS	Impureté maximale $\leq 0,2\%$	USP34
	Impuretés totales $\leq 0,5\%$	
MÉTAUX LOURDS	$\leq 0,001\%$	USP34
TENEUR EN EAU	$\leq 0,5\%$	USP34

Lorsqu'un paramètre fait référence à une pharmacopée donnée, cela veut dire que l'on doit se conformer aux exigences fixées par la monographie en reproduisant le test de façon exacte que celle qui a été décrite, en utilisant le même principe, la même méthode, et les mêmes réactifs, sauf exceptions justifiées et autorisées.

Il est très important de souligner que cette substance, présente le phénomène de polymorphisme, ce qui implique des exigences particulières lors de l'approvisionnement, du transport, du contrôle ainsi que du stockage de la matière.

En effet, lorsqu'une monographie indique qu'une molécule présente le phénomène de polymorphisme, il peut s'agir de :

- polymorphisme cristallin vrai : c'est la présentation d'un composé à l'état solide sous différentes formes cristallines, sans variation de sa composition chimique
- existence de solvates : lorsque le solvant participe à la maille cristalline en proportion stœchiométrique
- allotropie : lorsqu'il s'agit de corps simple, exemple : le soufre
- forme amorphe : lorsque l'état solide se présente sous forme non cristalline.

L'étude du polymorphisme peut être réalisée en associant plusieurs techniques parmi les suivantes :

- diffraction des rayons X des poudres (2.9.33)
- diffractions des rayons X par un seul cristal
- analyse thermique (2.2.34)
- microcalorimétrie
- analyse de l'absorption de l'eau
- microscopie optique et électronique
- Résonance Magnétique Nucléaire de l'état solide
- spectrométrie d'absorption dans l'IR
- spectrométrie RAMAN
- mesure de la solubilité et de la vitesse intrinsèque de dissolution
- mesure de la masse volumique

Dans le cas des formes polymorphe, la différence des propriétés physico-chimiques peut entraîner une différence de :

- réactivité
 - biodisponibilité
- (British Pharmacopoeia, 2011).

Il s'agit aussi d'une substance hygroscopique, ce qui implique des exigences particulières lors du transport et du stockage, le contrôle du taux d'humidité à toutes les étapes pouvant le faire varier, et par conséquent détériorer la qualité du produit, s'avère donc nécessaire. Nous disposons pour cela, de la méthode dite par semi microdosage de l'eau, basée sur la réaction de Karl Fisher, et de la méthode de la perte à la dessiccation.

L'élaboration de la fiche de spécifications pour la substance active servira lors :

- de l'approvisionnement, ainsi que pour l'agrément des fournisseurs.
- contrôle de conformité après réception, en vue de libérer la substance pour la production.
- suivi de la stabilité après stockage.

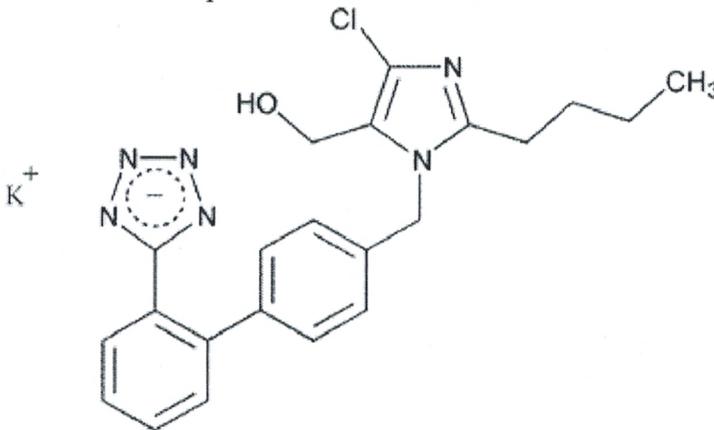
X.1.1. Méthode analytique

Analyses physico-chimiques

Aspect : (EDQM, 2011)

Poudre cristalline blanche à sensiblement blanche, hygroscopique.

La molécule se présente sous la formule suivante :



Solubilité :

Peser 100 mg de substance (losartan potassium) finement pulvérisée dans un tube, ajouter 1 ml d'eau ; la dissolution est complète.

Peser 100 mg de substance finement pulvérisée dans un tube, ajouter 1 ml de méthanol ; la dissolution est complète.

Peser 10 mg de substance finement pulvérisée dans un tube, ajouter 10 ml d'acétonitrile ; la dissolution est complète.

Identification :

A: Absorption infrarouge, par comparaison au spectre obtenu par la SCR

B: Spectre UV

Solution: 10 µg par ml dans le méthanol

C: Satisfait les exigences du test Potassium.

Dans les solutions neutres, concentrées ou moyennement concentrées en sels de potassium (en fonction de la solubilité et de la teneur en potassium), le bitartrate de sodium produit un précipité cristallin blanc qui est soluble dans d'hydroxyde d'ammonium 6 N et les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins. La formation du précipité, qui est généralement lente, est accélérée par agitation ou par frottement à l'intérieur du tube à essai avec une baguette de verre. L'addition d'une petite quantité d'acide ou de l'alcool également acétique glacial favorise la précipitation.

Les tests d'identification tels que décrits à l'USP doit être réalisés dans l'ensemble contrairement à ceux de la pharmacopée Européenne où le choix est laissé libre à l'analyste entre première, deuxième, troisième identification..., selon la disponibilité du matériel et des équipements au niveau du laboratoire.

Dosage: (United State Pharmacopia, 2011)

Phase mobile:

Solution A/Solution B (3/2). Ajuster si nécessaire.

Solution A : 0,1% d'acide phosphorique dans l'eau.

Solution B : acétonitrile.

Standard:

Peser exactement une quantité de Losartan Potassium SCR dans le méthanol, et diluer pour avoir une solution de concentration de 0,25 mg/ml.

Echantillon :

Peser exactement 25 mg de Losartan Potassium, dans une fiole de 100mL, dissoudre dans le méthanol, et agiter.

Système chromatographique :

Mode: LC

Détecteur: UV 254 nm

Colonne : 4,0-mm × 25-cm C18

Température de la colonne : 35°C

Débit: 1 mL/min

Injection: 10 µL

Tailing factor: ≤ 1,4

RSD: ≤ 0,5%

Nombre de plateaux théoriques : 5600

Analyse :

Injecter le standard et l'échantillon

Calculer le % Losartan Potassium par la formule suivante :

Résultat = (rU/rS) × CS × 100

rU = surface du pic de Losartan Potassium dans l'échantillon

rS = surface du pic de Losartan Potassium dans le standard

CS = concentration en Losartan Potassium SCR dans le standard (mg/mL)

Critères d'acceptation : 98,5%–101,0%

Pureté:

Solution A, Solution B : voir dosage

Mobile phase : voir tableau 4

Solution System suitability : Dissoudre une quantité exactement pesée de Losartan Potassium SCR et triphenylmethanol dans le méthanol, et diluer pour avoir une concentration de 0,3 mg/ml et 0,002 mg/ml, respectivement.

Solution échantillon : Transférer environ 30 mg of Losartan Potassium, exactement pesé, dans une fiole de 100 ml, dissoudre et diluer au méthanol, et agiter.

Système chromatographique :

Mode: LC

Détecteur: UV 220 nm

Colonne : 4,0-mm × 25-cm C18

Débit : 1 mL/min

Injection : 20µl

TABLEAU 3: PROGRAMME D'ELUTION DU LOSARTAN POTASSIUM

Temps (minutes)	Solution A (%)	Solution B (%)	Élution
0	75	25	Equilibration
0–25	75-10	25-90	Gradient linéaire
25–35	10	90	Isocratique
35–45	10-75	90-25	gradient linéaire
45–50	75	25	Rééquilibration

Injecter la solution « system suitability »:

TRR = 1,0 pour Losartan Potassium et 1,9 pour triphenylmethanol; et le tailing factor pour Losartan Potassium ≤ 1,6.

(TR : triphenylmethanol est d'environ 20 minutes) TRR : temps de rétention relatif, TR : Temps de rétention.

Injecter la solution échantillon :

Calculer le pourcentage de chaque impureté dans le Losartan Potassium par la formule: $100(\mathbf{ri} / \mathbf{rs})$

Où : **ri** : Réponse de chaque impureté; et **rs** : somme des réponses de tous les pics.

Exigences :

Impureté max $\leq 0,2\%$

Impuretés totales $\leq 0,5\%$

Teneur en eau par Karl Fisher : $\leq 0,5\%$

X.2. Contrôle en cours de fabrication «in process »

C'est une étape cruciale pour la fabrication, elle représente un des éléments essentiels de la construction de la qualité du médicament.

L'OMS souligne dans ses recommandations que « la garantie de la qualité est mieux assurée lorsque le contrôle ultime de la forme pharmaceutique n'est plus que la confirmation et le couronnement de la surveillance étroite et permanente d'une fabrication bien ordonnée »

Nous entendons par cela la confirmation que la qualité du produit final se construit tout au long de son procédé de fabrication ; le contrôle vient à la fin juger de ceci.

Pour le produit objet de l'étude, les contrôles en cours de fabrication, après réalisation du mélange substance active + excipients, suivants sont nécessaires :

- Densité apparente/ après tassement
- Teneur en eau
- Uniformité de teneur
- Taux d'impuretés

Une fois ces analyses concluantes, le passage à l'étape de compression est possible, mais nécessite toutefois quelques contrôles en cours, par exemple :

- Poids moyen
- Contrôles de pharmacotechnie : diamètre, dureté des comprimés ainsi que la friabilité (comprimés avant pelliculage), et le temps de désagrégation.

X.3. Contrôle du produit fini

Les contrôles sur le produit fini varient selon sa forme pharmaceutique, ainsi, il s'agit dans notre cas de comprimés pelliculés, nous avons, donc, établi la fiche de spécifications, en conformité avec les pharmacopées, comme suit sur le tableau suivant :

TABLEAU 4: FICHE DE SPECIFICATIONS DU LOSARTAN POTASSIUM COMPRIMES.

TESTS	EXIGENCES	RÉFÉRENCES
ASPECT	Forme du comprimé, couleur ...	interne
UNIFORMITÉ DE MASSE DES PRÉPARATIONS UNIDOSES	280 mg \pm 5%	Ph.Eur
DISSOLUTION	\geq 75% au bout de 30 min	USP34
IDENTIFICATION	Le temps de rétention du pic principal obtenu par HPLC est identique pour l'échantillon et le standard	USP34
DOSAGE	95-105 %	USP34
UNIFORMITÉ DES PRÉPARATIONS UNIDOSES	satisfait au test < 905 > : UNIFORMITE DE TENEUR VA \leq 15%	USP34
IMPURETÉS	Impureté maximale \leq 0,5%	USP34
	Impuretés totales \leq 1%	

Les exigences sur l'aspect du comprimé, c'est-à-dire forme, couleur, sécable ou pas, sont fixés lors du développement et doivent être reproduites de façon exacte d'un lot à un autre.

L'uniformité de masse consiste à peser chacun des 20 comprimés prélevés au hasard ; en calculant l'écart de la masse de chaque comprimé par rapport à la masse moyenne m , l'écart limite $e\%$, varie suivant la forme pharmaceutique, sa valeur est indiquée dans la monographie correspondante. Cet écart est plus grand pour les petites unités (EDQM, 2009).

L'essai de dissolution permet d'apprécier la vitesse de libération du principe actif à partir du comprimé.

L'identification permet de vérifier l'identité du principe actif, et de confirmer qu'il n'a pas subi d'altération lors des opérations de fabrication.

Le dosage en principe actif se fait sur un prélèvement de 10 comprimés pris au hasard, la monographie indique qu'une variation maximale de $\pm 5\%$ est tolérée.

Le test de l'uniformité des préparations unidoses représente le degré d'uniformité du dosage en principe actif dans un échantillon de la forme unidose ; le comprimé en l'occurrence, l'essai se fait par l'une des deux méthodes : l'uniformité de teneur ou la variation de masse. La méthode de l'uniformité de teneur est appliquée pour les comprimés pelliculés dont le dosage énoncé est de 25 mg ou dont le pourcentage du principe actif par rapport à la masse du comprimé est de 25%, elle consiste à doser individuellement 10 comprimés et à calculer la valeur d'acceptation VA.

La méthode de la variation de masse est appliquée pour les comprimés pelliculés dont le dosage énoncé est ≥ 25 mg ou dont le pourcentage du principe actif par rapport à la masse du comprimé est $\geq 25\%$, elle consiste à peser individuellement 10 comprimés, la teneur en principe actif de chaque comprimé est calculée par rapport au résultat du dosage. Calculer la valeur d'acceptation VA (United State Pharmacopeia, 2011).

Concernant les impuretés dans le produit pharmaceutique, les spécifications doivent inclure une liste de produits de dégradation susceptibles d'être générés lors des étapes de fabrication ou pendant le stockage sous les conditions recommandées, il convient de les rechercher, les identifier et les quantifier lors de l'étape de conception du produit, afin de pouvoir évaluer leur impact sur la stabilité du produit.

X.3.1. Méthode analytique

Aspect :

Comprimé pelliculé de couleur verte claire

Uniformité de masse des préparations unidoses :

Peser individuellement 20 comprimés

Déterminer la masse moyenne des 20 comprimés

Calculer l'écart limite de chacun des 20 comprimés par rapport à la masse moyenne par la formule :

Ecart limite en% du Pm = $[(\text{poids du comprimé} - Pm)/Pm] \times 100$

Deux unités au plus peuvent s'écarter de $\pm 5\%$ du poids moyen, et aucune unité ne peut s'écarter de $\pm 10\%$

Dissolution : (United State Pharmacopeia, 2011)

Milieu : 900 ml d'eau

Appareil : Type 2, 50 rpm.

Temps: 30 minutes.

Standard : Dissoudre une quantité exactement pesée de Losartan Potassium SCR dans le milieu (eau), et diluer pour avoir une concentration d'environ **L/1000** mg/ml, où : L est le dosage énoncé en mg.

Echantillon : filtrer une partie de la solution à 0,45 µm.

Déterminer le dosage en Losartan Potassium dissout en employant l'absorption UV à 256 nm sur une fraction de la solution échantillon en comparant à la solution standard, en utilisant l'eau comme blanc. Calculer le pourcentage de C₂₂H₂₂ClKN₆O dissout par la formule:

$$\frac{Au * Cs * 900 * 100}{As * L}$$

Où :

Au et **As** sont les absorbances obtenues à partir de l'échantillon et du standard respectivement; **Cs** est la concentration, en mg/ml, du Standard; **900** est le volume, en ml, du milieu de dissolution utilisé; **100** est le facteur de conversion en pourcentage; et L est le dosage énoncé en mg.

Exigence : plus de 75% (Q) du dosage énoncé en losartan potassium est dissout en 30 minutes.

Uniformité des préparations unidoses :

Satisfait aux exigences du test : uniformité de teneur.

Solution tampon :

Dissoudre 2,72 g phosphate de potassium monobasique dans l'eau, et diluer à 2000 ml. Ajuster avec l'acide phosphorique à pH = 2,5. Mélanger et filtrer.

Phase mobile : Préparer un mélange dégazé d'acétonitrile/solution tampon (3/2).

Diluent :

Dissoudre 17,42 g phosphate de potassium dibasique dans 900 ml d'eau. Ajuster avec l'acide phosphorique à pH = 8,0. Diluer avec de l'eau à 1000 ml, et agiter. Préparer une dilution dans l'eau au 1/10ème, et mélanger.

Standard :

Dissoudre une quantité exactement pesée de Losartan Potassium SCR dans le milieu (eau), et diluer pour avoir une concentration 0,05 mg/ ml.

Echantillon solution mère:

Transférer 1 comprimé dans une fiole de 100 ml, ajouter 65 ml de diluent, et agiter pendant 30 minutes. Diluer avec le diluent, et agiter.

Echantillon :

Diluer un volume d'échantillon solution mère pour avoir une concentration de 0,05 mg/ml de Losartan Potassium. Filtrer et utiliser le filtrat.

Système chromatographique :

Mode : LC (liquid chromatography)
 Détecteur : UV 230 nm
 Colonne : 4,6 mm × 25 cm; 10 µm C8
 Débit : 1,4 ml/min
 Volume d'injection : 20 µl
 RSD: ≤ 2,0%
 Nombre de plateaux théoriques > 3000

Injecter des volumes égaux du standard et de l'échantillon (20µl). Calculer la quantité, en pourcentage, de losartan potassium dans le comprimé par la formule: $100(\text{CS} / \text{CU})(\text{rU} / \text{rS})$

CS : concentration, en mg/ml, de Losartan Potassium dans la solution standard; **CU**: concentration, en mg/mL, de Losartan Potassium dans l'échantillon; et **rU** et **rS** sont les réponses des pics Losartan Potassium obtenu à partir de l'échantillon et du standard respectivement.

Substances apparentées :

Solution A, Solution B, et phase mobile : procéder comme décrit dans le dosage.

Solution « system suitability » : Utiliser la préparation system suitability, comme décrit dans le dosage.

Standard solution mère: procéder comme décrit dans le dosage.

Standard : Diluer un volume de la Standard solution mère dans la Solution A pour avoir une concentration de 0,0025 mg/ml de Losartan Potassium.

Solution limite de quantification : Diluer la solution standard dans la Solution A (1 dans 10).

Echantillon : utiliser l'échantillon préparé comme décrit dans le dosage.

Système chromatographique :

Procéder comme décrit dans le dosage.

RSD: ≤ 5,0%

Injecter la solution limite de quantification et calculer le rapport signal/bruit.

Rapport signal/bruit : > 10 pour la première injection, si cette exigence n'est pas satisfaite, le rapport signal/bruit doit être > 3 avec un RSD sur les surfaces < 25% pour 3 injections.

Injecter des volumes égaux du standard et de l'échantillon (10 µL), identifier les pics en utilisant les temps de rétention relatifs comme décrit dans tableau 5. Calculer le pourcentage de chaque impureté par la formule suivante :

$100 (\text{CS} / \text{CU}) (\text{ri} / \text{rS})$

CS : concentration de Losartan Potassium, en mg/ ml, dans le Standard; **CU** : concentration de Losartan Potassium, en mg/ml, dans l'échantillon; **ri** : réponse du pic de chaque impureté dans l'échantillon; et **rS** : réponse du pic Losartan obtenu dans le standard.

TABLEAU 5 : TABLEAU DES IMPURETES DU LOSARTAN POTASSIUM COMPRIME

Composé	Temps de Rétention Relatif	Limite (%)
Losartan	1.0	—
1-H-Dimer ¹	2.4	0.5
2-H-Dimer ²	2.9	0.5
Total impurities ³	—	1.0

¹ 5-[4¢-(2-Butyl-5-[(5-{4¢-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)methyl}biphenyl-2-yl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl]-4-chloro-1H-imidazol-1-yl)methyl}biphenyl-2-yl]tetrazol, sel de potassium.
² 5-[4¢-(2-Butyl-5-[(5-{4¢-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)methyl}biphenyl-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-4-chloro-1H-imidazol-1-yl)methyl}biphenyl-2-yl]tetrazol, sel de potassium.
³ le total des impuretés inclut la somme de toutes les impuretés qui sont ≥0,1%.

Dosage :

Solution tampon pH = 7,0 : Dissoudre 2,5 g de phosphate de potassium monobasique et 3,0 g phosphate de sodium dibasique dans l'eau, et diluer à 2000 ml. Filtrer la solution à 0,45 µm, et dégazer avant utilisation.

Solution A : solution tampon/acétonitrile (17:3).

Solution B : acétonitrile.

Mobile phase : utiliser un mélange variable de Solution A et Solution B comme décrit dans le tableau 6.

System suitability solution mère : Dissoudre 12 mg de Losartan Potassium SCR dans une fiole de 50 ml, avec 5 ml d'eau, puis 5 ml d'acide chlorhydrique 0.1 N. Mettre la fiole dans une étuve à 105°C pendant 1 à 2 heures, Refroidir à température ambiante. Prélever 5 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 N dans la fiole, et ajuster avec de l'eau. Ajuster avec l'acide chlorhydrique 0,1 N ou l'hydroxyde de sodium 0,1 N à pH = 6.0 (la solution obtenue ainsi contient le 1-H-dimer et le 2-H-dimer et peut être trouble.)

Solution system suitability : Ajouter 3 ml d'acétonitrile à 7 ml du système suitability solution mère pour éliminer le trouble de la solution, et agiter.

Standard : Dissoudre une quantité de Losartan Potassium RS dans la solution A pour obtenir une solution à la concentration de 0,25 mg/mL, et filtrer à 0,45 µm.

Echantillon solution mère : Transférer 10 comprimés dans une fiole de 500 ml, ajuster avec la solution A à environ 50% du volume de la fiole, mettre à l'ultrason et à l'agitation en alternant des durées de 15 minutes. Diluer avec la Solution A au volume, et agiter.

Echantillon: Diluer une quantité d'échantillon solution mère, avec la Solution A pour obtenir une concentration de 0,25 mg/ml de Losartan. Agiter. Filtrer à 0,45 µm.

Système chromatographique :

Mode : LC
 Détecteur : UV 250 nm
 Colonne : 3,9 mm × 15 cm; 5 µm C8
 Débit : 1,0 ml/min
 Volume d'injection : 10 µl
 Temps de lecture : 5 fois le temps de rétention du Losartan Potassium

TABLEAU 6 : PROGRAMME D'ÉLUTION DU LOSARTAN POTASSIUM COMPRIME

Temps (minutes)	Solution A (%)	Solution B (%)	Élution
0-10	80-40	20-60	Gradient linéaire
10-11	40-80	60-20	Gradient linéaire
11-15	80	20	Rééquilibration

Injecter la solution System suitability ; la résolution, R, entre le 1-H-dimer et 2-H-dimer est > 2,0; et le tailing facteur des pics Losartan Potassium, 1-H-dimer et 2-H-dimer sont < 2,0.

Injecter le standard. Le tailing facteur du pic Losartan Potassium est < 2,0; le nombre de plateaux théoriques pour le pic Losartan Potassium est > 3000; et le RSD de 5 injections consécutives est < 2,0% pour le pic Losartan Potassium.

Injecter des volumes égaux du standard et de l'échantillon (10 µl). Calculer la quantité, en pourcentage, de losartan potassium par la formule : $100(CS / CU)(rU / rS)$

CS : la concentration de Losartan Potassium, en mg/mL, dans le standard; **CU** : la concentration de Losartan Potassium, en mg/mL, dans l'échantillon; **rU** et **rS** sont les réponses des pics Losartan Potassium obtenus à partir de l'échantillon et du standard, respectivement.

Une fois que les fiches de spécifications établies et les méthodes rédigées, on passe à une étape administrative mais très importante, c'est l'approvisionnement.

En effet, suivant le matériel que nécessite l'application d'un protocole, une procédure d'acquisition est lancée, évidemment, en priorisant. Ce qui est généralement à acquérir dans un premier temps :

- colonnes chromatographiques,
- standards de référence, ou SCR (substances chimiques de référence),
- réactifs chimiques et milieux de culture microbiologiques.

X.4. Protocole de validation

Nous avons vu précédemment, que les méthodes ayant fait l'objet d'une monographie, sont des méthodes validées, nous avons donc une assurance dans leur application, nous pouvons donc envisager le protocole de validation appliqué aux méthodes issues d'un transfert de technologie (Cf. VII.3.1).

En amont, un programme de requalification des équipements a été établi, afin de garantir l'obtention de données de qualité, (Cf.VIII.), comprenant :

- Balance analytique.
- Chaine HPLC, avec commande de logiciel pour la prise en charge du calcul des paramètres de performance du système.
- Appareil du test de dissolution.
- Spectrophotomètre UV/V.
- Spectromètre IR.

Toutes ces mesures étant prises, dans certains cas , les résultats obtenus ne sont pas satisfaisant, où le laboratoire doit disposer d'une procédure lui permettant d'établir une méthode de gestion routinière des résultats hors spécifications, qui doit, autant que possible, identifier leur cause et évaluer leur impact, et ainsi proposer des solutions pour leur levée, le cas échéant.

XI. Gestion des résultats hors spécifications

XI.1. Investigation

Elle doit être:

- Complète
- Immédiate
- Impartiale
- Documentée
- Scientifiquement basée

XI.2. Méthodologie

N.B. : l'examen immédiat doit inclure : les réactifs et la verrerie utilisés, les solutions préparées, les échantillons objet du test...etc.

L'investigation se fait comme suit :

- ✓ discuter la méthode avec l'analyste : est-il habilité à faire ce test ? maîtrise-t-il la procédure ?
- ✓ examiner les données brutes obtenues lors de l'analyse, ex. : chromatogrammes, spectres...etc.,
- ✓ vérifier que la formule, permettant d'obtenir le résultat final à partir de données brutes, est appropriée et correcte,
- ✓ confirmer les performances de l'appareil,
- ✓ s'assurer de l'utilisation des standards appropriés,
- ✓ évaluer la performance du test en se basant sur les données de validation et/ou l'historique de la méthode,
- ✓ documenter et conserver l'enregistrement de l'évaluation.

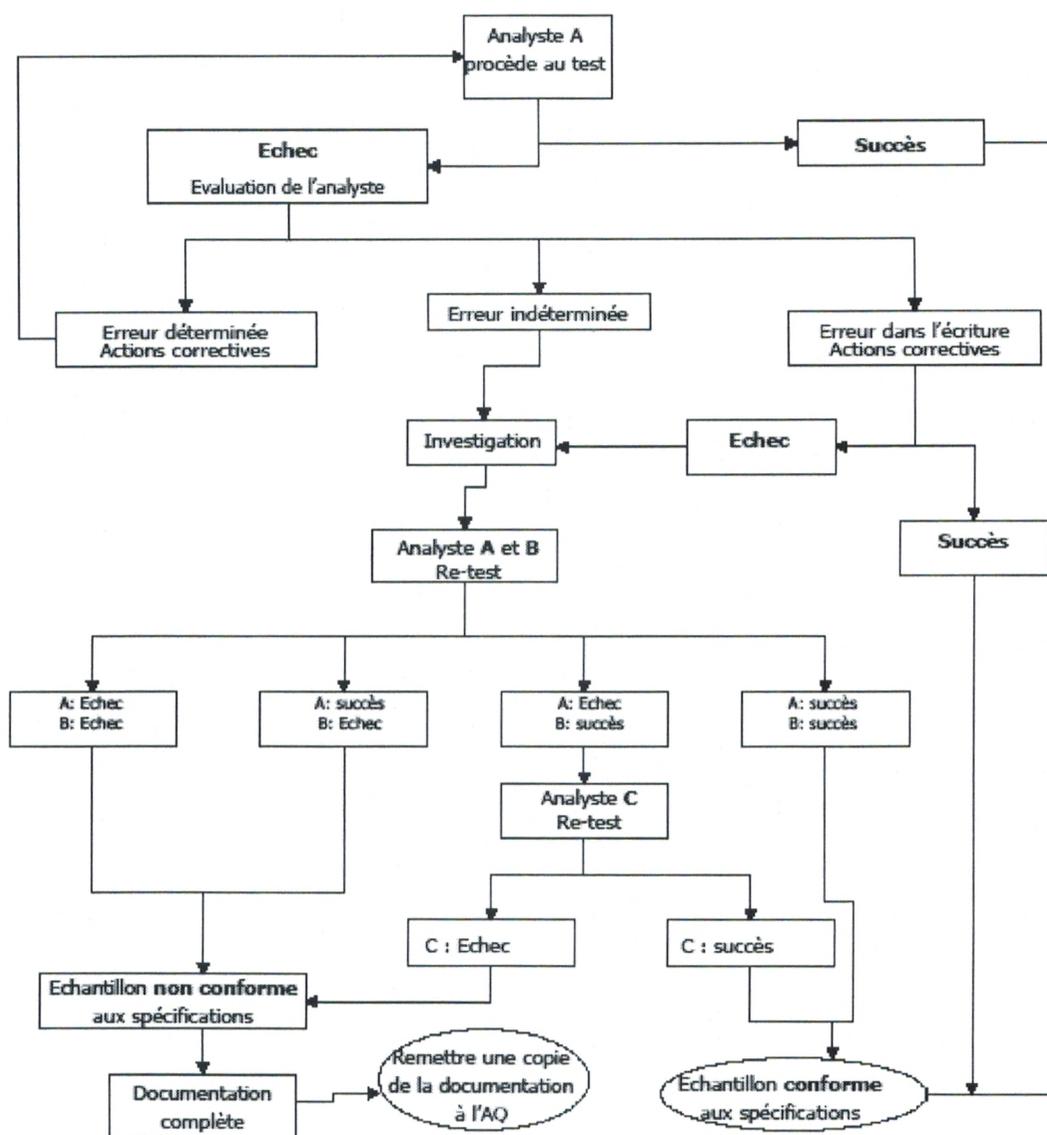


FIGURE 6: LOGIGRAMME DE GESTION DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS

Conclusions

Ceci n'est pas une liste exhaustive des activités menées par le laboratoire dans les procédures d'enregistrement d'un nouveau produit, ce n'est que la documentation préliminaire qui doit être préparée par l'équipe du laboratoire dès les premières étapes du cycle de vie d'un produit générique.

Le cas de notre produit ; le losartan potassium, substance active et produit fini, pour lequel nous avons eu comme tâche de préparer le dossier analytique, a suscité certaines difficultés, parmi lesquelles nous citerons : la multitude de monographies existantes, puisque le produit est décrit dans l'ensemble des pharmacopées que nous avons utilisé, mais les méthodes étaient différentes d'une monographie à l'autre, le choix s'est donc fait, selon disponibilité des équipements et facilité d'application de la méthode. Par ailleurs, des recommandations sont faites pour cette substance quant à son stockage, traitement et analyse, puisqu'elle est hygroscopique et polymorphe, de mauvaises conditions environnementales peuvent avoir un impact direct sur la qualité du produit fabriqué.

Le point qui revêt une importance majeure, et qui se lit entre les lignes de ce travail, est celui de la compétence du personnel. Aucun texte aussi précis et détaillé soit-il ne peut prévoir toutes les situations susceptibles de se présenter, les variations et les problèmes posés ne peuvent donc faire l'objet de règles rigides et absolues. Cela est particulièrement vrai pour le contrôle des médicaments. Selon les textes de L'OMS : « *Les spécialistes responsables de la fabrication et du contrôle des médicaments doivent posséder les connaissances scientifiques et l'expérience pratique exigées par la législation nationale* », ceci leur permet d'appréhender les différentes situations auxquels ils seront confrontés au cours de la fabrication et du contrôle des médicaments.

Cette appréhension est facilitée, et le risque de survenue de problèmes liés aux résultats hors spécification est amoindri lorsque le laboratoire utilise des procédures clairement rédigées, vérifiées et approuvées. Il est important de noter que l'utilisation de méthodes de référence, comme celles décrites dans la pharmacopée, est un atout majeur, qui permet un gain de temps considérable dans l'élaboration des procédures analytiques.

Les annexes

Annexe 1 : quelques textes de loi algériens relatifs à l'enregistrement des médicaments

Art. 174. « Afin de protéger ou de rétablir la santé des citoyens, d'assurer l'exécution des programmes et des campagnes de prévention, de diagnostiquer et de traiter les malades et de protéger la population contre l'utilisation de produits non autorisés, les praticiens médicaux ne peuvent prescrire et utiliser que les médicaments enregistrés et les produits pharmaceutiques homologués, à usage de la médecine humaine, figurant sur les nomenclatures nationales y afférentes ou les médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation ».

Art. 175. « Tout médicament à usage de la médecine humaine prêt à l'emploi, fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, d'une décision d'enregistrement accordée par l'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine prévue à l'article 173-1 ci-dessus après avis de la commission d'enregistrement des médicaments, créée auprès de cette agence.

Les missions, la composition, l'organisation et le fonctionnement de la commission d'enregistrement des médicaments, les modalités d'enregistrement des médicaments à usage de la médecine humaine, les conditions d'octroi, de renouvellement et de retrait de la décision d'enregistrement ainsi que les conditions de cession et de transfert de l'enregistrement, sont fixés par voie réglementaire ».

Art. 175 bis. « Les nomenclatures nationales des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine sont les recueils des produits enregistrés ou homologués.

Les nomenclatures des produits pharmaceutiques à usage hospitalier sont issues des nomenclatures nationales prévues à l'alinéa ci-dessus.

Les modalités d'établissement et de mise à jour des nomenclatures nationales et hospitalières sont fixées par voie réglementaire ».

Art 175 ter. « L'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine peut délivrer, pour une durée limitée, une autorisation temporaire d'utilisation des médicaments non enregistrés en Algérie lorsque ceux-ci sont prescrits dans le cadre de la prise en charge de maladies graves et/ou rares, pour lesquelles il n'existe pas de traitement équivalent en

Algérie et pour lesquelles il y a une utilité thérapeutique fortement présumée.

Les modalités et conditions d'octroi de l'autorisation temporaire d'utilisation des médicaments cités à l'alinéa ci-dessus sont fixées par voie réglementaire ».

Art. 176. « Ne peuvent être importés, ni délivrés au public, sur le territoire national, que les médicaments enregistrés ou autorisés et les produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux homologués à usage de la médecine humaine ».

Cas d'exonération :

Le demandeur est exonéré par l'Art 13 du décret N°92-284 du 06 juillet 1992 de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques, et cliniques si ledit médicament est essentiellement similaire (c'est-à-dire la même composition qualitative, et quantitative du principe actif, la même forme pharmaceutique et le cas échéant la bioéquivalence) à la spécialité de référence tombée dans le domaine public :

Art. 13. « Les produits pharmaceutiques génériques sont dispensés des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques prévus ci-dessus.

Pour cette catégorie de produits, les essais physico-chimiques, le cas échéant, microbiologiques ou biologiques ainsi que les tests d'innocuité, sont obligatoires dans tous les cas.

Cependant, pour les produits à index thérapeutiques étroit, ou posant des problèmes de biodisponibilité ou possédant des caractéristiques pharmacocinétiques particulières, la commission nationale de nomenclature peut demander à ce que soit démontrée la bioéquivalence in vivo de la spécialité, objet de la demande d'enregistrement avec celle présente sur le marché.

La commission nationale de nomenclature indiquera pour chaque cas, après examen du dossier de synthèse, les phrases d'expertise qui doivent être effectuées lorsque lui sont soumis:

- une forme pharmaceutique ou un dosage différent d'un produit déjà enregistré.*
- une association de principes actifs, déjà inscrits, séparément à la nomenclature mais associés pour la première fois dans une même forme pharmaceutique pour des raisons thérapeutiques ou économiques,*
- une modification ou extension d'indications thérapeutiques d'un produit déjà enregistré »*

Annexe 2 : Résultats d'essai sur la SA**TABLEAU 7 : BULLETIN D'ANALYSES DE LA SA LOSARTAN POTASSIUM**

TESTS	EXIGENCES	RÉFÉRENCES	RÉSULTATS
ASPECT	Poudre cristalline blanche à sensiblement blanche, hygroscopique	Ph.Eur / BP	CONFORME
SOLUBILITÉ	Facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétonitrile	Ph.Eur / BP	CONFORME
IDENTIFICATION	Satisfait les tests d'identification A, B et C	USP34	A CONFORME
DOSAGE	98,5% - 101 %	USP34	100,23%
IMPURETÉS	Impureté maximale $\leq 0,2\%$	USP34	//
	Impuretés totales $\leq 0,5\%$		//
MÉTAUX LOURDS	$\leq 0,001\%$	USP34	//
TENEUR EN EAU	$\leq 0,5\%$	USP34	0,37%

Annexe 3 : Résultats d'essai sur le PF**TABLEAU 8 : BULLETIN D'ANALYSES DU PF LOSARTAN POTASSIUM COMPRIME**

TESTS	EXIGENCES	RÉFÉRENCES	RÉSULTATS
ASPECT	comprimé pelliculé de couleur verte claire	interne	CONFORME
UNIFORMITÉ DE MASSE DES PRÉPARATIONS UNIDOSES	280 mg \pm 5%	Ph.Eur	285,31 mg
DISSOLUTION	\geq 75% au bout de 30 min	USP34	95,38 %
IDENTIFICATION	Le temps de rétention du pic principal obtenu par HPLC est identique pour l'échantillon et le standard	USP34	CONFORME
DOSAGE	95-105 %	USP34	103,06 %
UNIFORMITÉ DES PRÉPARATIONS UNIDOSES	satisfait au test < 905 > : UNIFORMITE DE TENEUR VA \leq 15%	USP34	3,97 %
IMPURETÉS	Impureté maximale \leq 0,5%	USP34	0,37%
	Impuretés totales \leq 1%		0,66%

Annexe 4 : Informations relatives au principe actif losartan potassium

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans.
- Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie $\geq 0,5$ g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est inadapté en raison d'une intolérance (en particulier, la toux) ou d'une contre-indication. Le losartan ne doit pas être utilisé en traitement de relais chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, stabilisés par un IEC. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 % et doivent être cliniquement stabilisés et sous un traitement régulier pour l'insuffisance cardiaque chronique.
- Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. (Vidal, 2013)

Références Bibliographiques

AFSSAPS. (2011, décembre). *Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain*. Récupéré sur ANSM:
ansm.sante.fr/var/ansm.../a36b775f52bb311de935c129e16bf70f.doc

ANSM. (2012). *médicaments génériques: des médicaments à part entière*.

ANSM. (2013). *Bonne Pratiques de Fabrication*. République Française.

BOTET, J. (2005). *Guide pratique pour les projets d'installations pharmaceutiques*. STE Packaging engineering.

British Pharmacopiea. (2011). appendix I F : polymorphism. Dans B. Pharmacopiea, *british pharmacopiea Volume5*.

EDQM. (2009). 2.9.5. uniformité de masse des préparations unidoses. Dans *pharmacopée européenne*.

EDQM. (2011). losartan potassium. Dans *Europeen Pharmacopeia*.

EMA. (2012). *Guidance document on the content of the <co->* . Récupéré sur www.ema.org:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004835.pdf

GRECH, p. (1980). Travaux de la société de pharmacie de montpellier. *Autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques au niveau Européen*, (p. 171).

ICH. (2005, novembre). *VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES:TEXT AND METHODOLOGY Q2(R1)* . Récupéré sur www.ich.org:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf

Lanet, J. (1979, juin). Labo-Pharma, n°288,. *Labo-Pharma*, p. p 489.

Le Hir, A., Chaumeil, J.-C., & Brossard, D. (2009). *pharmacie galènique*. MASSON.

LNCPP. (2012, septembre 25). *laboratoire nationale de contrôle des produits pharmaceutiques*. Récupéré sur www.lncpp.dz: <http://www.lncpp.dz/?p=123>

N.GRABY. (2007). VALIDATION DES PROCEDURES ANALYTIQUES. *ISO/IEC 17025 Chapitre 5 : EXIGENCES TECHNIQUES*. Rabat, Maroc: AFSSAPS.

OMS. (2004). *Les comités pharmaceutique et thérapeutique-guide pratique*. Récupéré sur OMS 2014: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6173f/>

OMS. (2005). *stratégie OMS de coopération avec les pays*.

United State Pharmacopeia. (2011). losartan potassium tablet. Dans *USP 34 NF 29* (p. 3343).

United State Pharmacopeia. (2011). uniformity of dosage unit. Dans *USP34-NF29* (p. 403).

United State Pharmacopia. (2011). losartan potassium. Dans *USP 34 NF 29* (p. 3342).

United States Pharmacopeia. (2011). Analytical instrument qualification. Dans *USP 34 NF 29* (p. 550).

Vidal. (2013).

WHO. (s.d.). WHO Technical Report Series, No. 957, 2010 : WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories.

Résumé

Le document, dans son ensemble a pour objectif de permettre à l'ensemble des acteurs impliqués dans la mise en œuvre des procédures d'enregistrement des médicaments génériques, de comprendre de façon plus concrète les procédures techniques et administratives faisant partie du processus d'enregistrement en Algérie. Le laboratoire de contrôle de qualité est, au sein de l'industrie du médicament, un des acteurs principaux de transparence et de lutte contre la contrefaçon, ce fléau, qui menace aujourd'hui plus que jamais, l'intégrité et la conscience professionnelle des praticiens de la santé, et qui suscite bien de point d'interrogation au sein de la population, quant à la consommation des produits génériques.

Summary

The document as a whole, aims to enable all stakeholders involved in the implementation of registration procedures of generic drugs, understand more concretely the technical and administrative procedures as part of the registration process aims applied in Algeria.

The laboratory quality control is, in the pharmaceutical industry, a leading transparency and fight against counterfeiting industry, this scourge, which threatens more than ever, the integrity and dedication of health practitioners, which raises many questions in the population, for the consumption of generics.

ملخص

الهدف من هذه الوثيقة ، ككل ، تمكين جميع أصحاب المصلحة المعنيين في تنفيذ إجراءات تسجيل الأدوية الجينية ، و فهم أكثر تحديدا ، للإجراءات الفنية والإدارية كجزء من عملية التسجيل في الجزائر . مخبر مراقبة الجودة هو احد العوامل الاساسية و مكافحة التزوير من اجل الشفافية الرائدة ، هذه الآفة التي تهدد أكثر من أي وقت مضى ، و النزاهة و التفاني من الممارسين الصحيين ، الأمر الذي يثير العديد من علامات الاستفهام لدى الناس ، حول استهلاك الأدوية الجينية .