REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : juin 2014

Approche de la qualité par conception en industrie pharmaceutique

Présenté par :

- Menous Karima
- Mouméne Assia.
- Ydri Karima

Devant le jury :

- Président du jury : Pr S.DJERMOUNE, maitre de conférence en pharmacie galénique.
- Promoteur : Dr S. DJELLOULI, maitre assistant en pharmacologie.
- Examinateur : Dr S. BENHAMIDA maitre assistante en pharmacologie.
- Examinateur : Dr N. AYACHI, maitre assistante en pharmacie galénique.

Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à la participation de plusieurs personnes à qui on voudrait témoigner toute notre reconnaissance.

Nous voudrions avant tout présenter nos remerciements au Dr Djellouli qui a bien voulu dirigé ce travail. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa patience et son soutien qui nous ont été précieux afin de mener notre travail à bon port.

Nos sincères remerciements s'adressent également à tout le personnel de l'unité de production d'El Kendi qui nous ont fourni toutes les informations nécessaires pour compléter notre étude et cela dans une atmosphère très conviviale.

On désirerait aussi adresser nos remerciements au Dr Djermoune, Dr Ayachi et Dr Benhamida examinateurs et membres du jury de ce mémoire.

« La réussite est un chemin, l'amour des siens en est le guide »

Je dédie cette thèse...

A ma très chère mère MENOUS HAMIDA, affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A mon Père MENOUS DJAMEL, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut tes efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être .Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis a faire pour mon éducation et ma formation.

A mes très chers frères Sofiane et Amine : Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes chères belles sœurs Ratiba et Meriem et mon adorable nièce camélia source d'amour et de joie continuelle

A tous mes amis : Assiou, Twingo, Radi, Nabila, Mahdia, Asma, Amel, Imo, hanane, Leila, Wardia, fatima, mes chers Nassim et Mustapha

Aux familles MOUMENE et YDRI

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A tous ceux qui ont contribué de loin ou de prés à élaborer ce travail.

Menous Karima

« Aucun de nous, en agissant seul, ne peut atteindre le succès »

Ainsi, Je dédie cette thèse…

A mes très chers parents qui comptent énormément pour moi. Mon père MOUMENE A .GHANI, dans ta détermination, ta force et ton honnêteté, tu es une vraie école de la vie, je ne cesse d'apprendre de toi tous les jours. Ma mère MOUMENE RACHIDA, avec ta patience et ton dévouement, tu as toujours été là pour moi.

A mes adorables sœurs : Rania et Amira en témoignage de l'amour et l'affection que je porte pour vous.

A une personne unique dans ma vie : mon époux AMEUR OMAR, pour ta présence et ton amour dévoué qui ont donné du gout à notre vie de famille.

A mon futur enfant, tu m'as apporté une joie immense durant ces mois, j'espère qu'un jour en voyant ce travail tu seras fière de ta maman.

A mes beaux parents, AMEUR HASSANE et AMEUR ANGELA que je respecte beaucoup.

A mes belles sœurs : Sara et Karima et son adorable fille Meriem.

A mes grands parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines.

A tous mes amis : Kiki, Twingo, Radhia, hanane, Imene, Amel, Ibtissem Mustapha et Nassim.

Aux familles MENOUS et YDRI

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A tous ceux qui ont contribué de loin ou de prés à élaborer ce travail

Mouméne Assia

"Every story has an end but in life every ending is just a new beginning"

C'est avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie ce mémoire ...

A mes très chers, respectueux et magnifiques parents Ydri Ahmed et Adem Leila qui m'ont soutenue tout au long de ma vie.

A ma maman, ma chère et tendre maman à qui je dois tout. Sans toi je ne serais certainement pas arrivée là où je suis.

A mon papa, tes efforts ne sont pas partis en vain je suis arrivée à bon port. J'espère seulement être une fierté pour toi car tu es ma plus grande fierté dans ce monde.

A mes frères Abbes et Brahim qui ont toujours su protéger leur petite sœur adorée.

A mon futur mari Adem ainsi qu'à toute ma belle famille, je vous dédie ce mémoire en signe de nouveau départ que j'entame en votre compagnie.

A toute ma famille : grands parents, tantes, oncles, cousins et cousines et surtout à ma petite et chère Amel.

Aux membres de la pharmacie familiale : Leila, Fatima, Wardia et Khadidja je ne pense pas qu'il puisse exister une meilleure équipe que nous.

Je n'oublie certainement pas mes amis : Kiki, Assiou, Radi, Mus, Mouni, Lydia, Imène, Amel, Nassim, Hanane.

Aux familles Menous et Mouméne.

A ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A ceux qui ont contribué de loin ou de près à élaborer ce travail.

Ydri Karima

Table des Matières

Partie théorique

CHAPITRE I : GENERALITES

CHAPITRE II : DEVELOPPEMENT CLASSIQUE DE LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE ET NOTION DU PAT

CHAPITRE III : L'APPROCHE DE LA QUALITE PAR CONCEPTION « QbD »

Partie pratique

Liste des abréviations

ADME *: Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion*

AMM *: Autorisation de Mise sur le Marché*

BPF *: Bonne Pratiques de Fabrication*

CPP *: Critical Parameters Product*

CQA*: Critical quality attributes*

DCI*: Denomination Commune International*

FDA*: Food and Drugs Administration*

ICH*: International Conference of Harmonization*

IPC*: In Process Control*

JO: *Journal Officiel*

OC *: Ordre de Conditionnement*

OF *: Ordre de Fabrication*

ONDQA*: Office of New Drug Quality Assessment*

PA*: Principe Actif*

PAT*: Process Analytical Technology*

QbD*: Quality by Design*

QTPP*: Quality Target Product Profile*

US*: United States*

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction

La fabrication de produits pharmaceutiques est régie par de nombreuses recommandations et doit répondre aux exigences les plus rigoureuses du point de vue qualité, efficacité et sécurité d'utilisation.

Au cours de ces dernières années, l'industrie pharmaceutique vit une sorte de révolution et ce avec l'arrivée de nouvelles technologies, ainsi qu'une réglementation stricte impliquant l'expansion et le développement du secteur pharmaceutique en vue d'améliorer le produit fini.

La démarche QbD s'affirme de plus en plus, aujourd'hui, dans le secteur pharmaceutique ; ce qui n'est pas en soi une nouvelle démarche puisque d'autres secteurs (exemple : automobile) l'appliquent depuis de nombreuses années mais sous des formes différentes. L'approche du QbD est proposée dans le texte ICH Q8 lequel incite les laboratoires pharmaceutiques à orienter la stratégie de développement vers une connaissance meilleure du produit dès la conception, et à organiser cette connaissance pour surveiller plus tard le procédé de fabrication du médicament de façon optimale.

Les textes de référence ont souligné que le quality by design (QbD) met un accent particulier sur la maitrise de l'innocuité du produit et cela nécessite un lien (scientifique) entre les opérations pharmaceutiques réalisées au niveau des systèmes de production et leurs impacts sur le patient.

1. Médicament

1.1. Définition

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), qui sont associés à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament). *(Article L5111-1 du code de la santé publique français)*

1.2. Caractéristiques d'un médicament

Chaque produit pharmaceutique est lié à deux caractéristiques pharmacologiques par lesquels on peut suivre son développement et contrôler son action à l'intérieur de l'organisme.

a. Caractéristiques pharmacocinétiques

A pour but d'étudier le devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme.

Elle comprend quatre grandes étapes qui suivent le cheminement de la substance active dans l'organisme humain appelées système ADME :

- Absorption (A) : c'est la vitesse à la quelle le principe actif va être absorbé.
- Distribution (D) : distribution du principe actif dans l'organisme.
- Métabolisme (M) : c'est la transformation du principe actif par le système enzymatique de l'organisme.
- Excrétion (E) : l'évacuation de la substance active de l'organisme par divers mécanismes.

b. Caractéristiques pharmacodynamiques

Elles résument les effets que peut avoir le produit pharmaceutique sur l'organisme humain après administration. Elles caractérisent ainsi le mode d'action de la substance active qui va entrainer les effets thérapeutiques en détaillant l'interaction entre récepteurs et substances actives.

Lors de cette étape, la substance active quitte le système sanguin pour diffuser jusqu'au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque pour provoquer la réponse.

1.3. Composition d'un médicament

Chaque médicament se compose essentiellement de deux sortes de substances :

• Principe actif ou appelé aussi substance active : est la composante du médicament qui possède l'effet thérapeutique recherché. C'est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme.

• Excipients : toute composante ou substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présente pas d'effet curatif ou préventif.

1.4. Catégories de médicaments

Il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent notamment :

✓ Spécialités pharmaceutiques

Qui sont les médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Pour pouvoir être délivrées aux patients, elles doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Une même spécialité peut avoir un nom de marque différent selon les pays. La dénomination commune internationale (DCI) permet de désigner de manière unique la substance active qu'il contient.

✓ Préparations magistrales, hospitalières ou officinales

Qui sont le plus souvent réalisées par le pharmacien pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (officine de ville pour les préparations magistrales et officinales ou pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé pour les préparations magistrales et hospitalières).

Ces préparations et spécialités pharmaceutiques peuvent se présenter sous différentes formes pharmaceutiques : comprimés, solution buvable, solution injectable…

Elles sont accompagnées d'une notice d'utilisation (optionnelle pour les préparations) et d'un étiquetage spécifique afin de donner les informations nécessaires à leur utilisation dans les conditions les plus adaptées possibles. *(Ministère des affaires sociales et de la santé, septembre 2013)*

2. Médicament générique

Le code de la santé publique français défini la spécialité générique dans l'article L.5121-1, 5° a comme suit :
[On entend par] spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché »

3. Histoire de l'industrie pharmaceutique

Les sciences pharmaceutiques ont connu trois périodes chronologiques dans leur développement qui ont été marquées par de nombreuses évolutions et changements. Ces derniers ont surtout été motivés par les maladies de plus en plus variées et mortelles ainsi que par le développement qu'a connu la science au fil des années.

✓ **De l'antiquité au moyen âge**

C'est la période où un changement climatique a été observé dans le monde, changement qui a conduit à une évolution du tableau des maladies ou encore de la pathocénose mais aussi une modification de la faune et de la flore. Dés lors les populations ont commencé à faire connaissance avec de nouvelles plantes et accumulent aux travers de hasard heureux ou malheureux des connaissances sur les qualités nutritives, toxiques ou curatives de ces plantes qui les environnent.

Un art curatif à base de plantes apparait alors et une catégorie d'hommes et de femmes connaissant les secrets de certaines préparations se distingue des autres comme étant des guérisseurs, sages ou encore savants.

✓ **Du moyen âge jusqu'au début de l'industrialisation**

Cette période est caractérisée par l'apparition du métier d'apothicaire, dit métier mécanique, l'homme utilisait son savoir et ses mains et introduisait certains outils dans la préparation de ces remèdes (mortier, balance, pot...etc).

Des méthodes de trituration, de distillation, de pesé apparaissent et contribuent à la précision et la spécialisation de son savoir. Les remèdes deviennent commercialisables dans des boutiques où s'afférent les premiers pharmaciens de l'époque. L'apparition de sciences, telle que la chimie, fut déterminante pour la pharmacie, avec l'introduction des notions de « composés chimiques » et de « méthodes chimiques » qui ont donné une toute autre facette à ce métier.

✓ **La période de l'industrialisation mondiale**

Comme plusieurs autres domaines, le secteur médical a pu tirer profit de ce développement, la notion de médicament proprement dite apparait, et les progrès dans les domaines chimiques, biologiques ou technologiques conduisent à l'apparition de nombreux produits pharmaceutiques allant même jusqu'à éradiquer de nombreuses maladies. L'apothicaire quitte son mortier et sa balance et se tourne dés lors vers des moyens d'identification et de formulation plus précis et plus rapides.

Ainsi le pharmacien voit sa tache diversifiée, du pharmacien d'officine au pharmacien préparateur en industrie.

Le médicament suit alors des étapes de préparation purement industrielles (sauf pour quelques préparations magistrales) et deviennent commercialisables à plus grande échelle et sous contrôle permanant. *(P.Trouiller, 2010/2011)*

1. Approche classique de la production pharmaceutique

Le médicament n'étant pas un produit de consommation comme les autres, il obéit à un statut réglementaire et législatif particulier. Il doit répondre à des critères précis, aux contrôles des pouvoirs publics et à des expertises très sévères. Donc Avant de se retrouver derrière le comptoir d'une pharmacie, un médicament passe par différentes phases, de la découverte de la molécule à la fixation de son prix par les autorités publiques. L'accès au marché du médicament est donc un processus complexe, qui peut durer plus de dix ans, et qui est soumis à différentes contraintes tant techniques qu'administratives.

Le cycle de vie d'un médicament passe par quatre grands axes, quatre étapes qui aboutissent à la création d'un produit thérapeutique conforme puis à sa commercialisation. Ces phases sont:

- Phase de recherche et de développement.
- Phase administrative (obtention de l'AMM)
- Phase de production.
- Phase de commercialisation et de mise sur le marché.

Chacune de ces étapes est régie par des règles ou des textes de loi, qui aident au bon déroulement des processus d'obtention du médicament.

1.1. Phase de recherche et de développement

1.1.1. Recherche exploratoire

La recherche exploratoire est la phase qui précède le dépôt du brevet. Elle a pour but d'identifier les molécules qui feront l'objet d'un dépôt de brevet, et se décompose en deux étapes :

En premier lieu, la recherche fondamentale tente de comprendre les mécanismes de la maladie pour déterminer la cible du médicament, généralement un récepteur ou une enzyme dont on veut augmenter ou supprimer l'activité.

Par la suite, les chercheurs peuvent tester des dizaines de milliers de molécules grâce à des « robots de criblage » avant d'en retenir une centaine éventuellement efficaces.

Une fois découvertes, les molécules potentiellement efficaces, un brevet sera déposé afin de protéger l'innovation liée à ces molécules pendant 20 ans, et 5 ans de plus si un certificat complémentaire de protection est accordé à l'expiration du délai initial. (*Atlas de poche de pharmacologie p6-7)*

1.1.2. Etudes précliniques

Les molécules identifiées vont être testées de différentes manières avant tout essai sur l'homme : c'est la phase des études précliniques, qui comporte :

• La pharmacologie expérimentale : des essais d'efficacité sont réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et des cultures et, enfin, sur l'animal. Le nouveau produit est identifié.

• La toxicologie : ces études évaluent le potentiel toxique et le risque d'effets secondaires des futurs médicaments.

• La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament : ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution, l'élimination. Mais elles permettent aussi de prouver les propriétés pharmacologiques. (*Atlas de poche de pharmacologie p6-7*)

1.1.3. Recherche clinique

Seul un médicament sur 15 candidats atteindra ce stade. Ces études se font selon trois phases principales, qui doivent se dérouler selon les bonnes pratiques cliniques. Elles sont réalisées en milieu hospitalier ou en cabinet médical et ceci sous la responsabilité de médecins experts : les investigateurs.

• Phase 1 : Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous surveillance étroite afin de tester l'innocuité du produit ainsi que la tolérance des patients. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil du produit et de son activité pharmacologique.

• Phase 2 : L'efficacité du produit est testée sur de petites populations. Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit ici de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires.

• Phase 3 : Etudes « pivots » dans les conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, l'efficacité et la sécurité sont étudiées de façon comparative au traitement de référence ou à un placebo. Ceci est vérifié sur un grand groupe de malades. Cette phase peut couvrir plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

Une fois la phase de recherche clinique effectuée, le médicament est prêt pour accéder au marché. Cependant, cet accès est fortement régulé et il faut donc passer par une phase administrative avant que le médicament ne se retrouve en pharmacie. (*Atlas de poche de pharmacologie p6-7)*

1.2. Phase administrative (AMM)

La phase administrative résulte de la forte réglementation qui entoure la commercialisation du médicament. De l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à la publication du prix au Journal Officiel (JO) (En Algérie, publication des tarifs de référence seulement), le parcours administratif du médicament peut durer jusqu'à 3 ans.

Ce « circuit administratif » du médicament débute avec l'obtention de l'AMM. Un médicament ne pourra pas être commercialisé sans avoir obtenu cette AMM, qui évalue le rapport bénéfice/risques du médicament. (A*tlas de poche de pharmacologie p6-7)*

L'autorisation de mise sur le marché est soumise à trois critères principaux : qualité, sécurité, efficacité contrôlés par des tests pharmaco-toxicologiques, microbiologiques, analytiques et cliniques (Article L.5121-9 du code de la santé publique français). On vérifie que :

-La composition qualitative et quantitative réelle correspond bien à celle qui est déclarée par le fabricant.

- Le médicament n'est pas nocif dans les conditions normales d'emploi.

- L'effet thérapeutique annoncé ne fait pas défaut ou est bien suffisamment justifié par le demandeur. On cherche à s'assurer que tout médicament est plus

efficace qu'un placebo ou au moins aussi efficace qu'un autre médicament existant.

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue le détenteur peut passer à l'étape suivante et commencer la production. (Article L.5121-9 du code de la santé publique)

1.3. Phase de production

La phase de production proprement dite, suit plusieurs étapes afin d'aboutir à un produit fini conforme et commercialisable. Elle se fait sur plusieurs niveaux des unités de production.

Cette phase se déroule comme suit :

1.3.1. Développement pharmaceutique global

Dans son ensemble le développement pharmaceutique se fait de façon expérimentale, suivant un schéma ou « process » détaillant toutes les étapes de sa production, ainsi que toutes les normes et les paramètres à contrôler au cours de la procédure de son élaboration. Les opérateurs sont tenus à suivre les instructions de ce dossier tout en appliquant des directives prédéfinies pour chaque produit. En effet tout au long de la procédure de production des consignes rigoureuses sont à suivre pour atteindre plus sûrement l'objectif fixé et assurer la qualité du produit fini, ces consignes sont appelées BPF.

Il existe 10 grands principes des BPF qui sont :

- Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
- Suivre scrupuleusement les procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
- Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.
- Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
- Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
- Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.

- Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
- Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
- Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer la conformité aux BPF et l'efficacité du système qualité.

Ces principes sont souvent résumés autours de « 5M » :

- Matériel (identifié, entretenu, nettoyé, qualifié).
- Méthodes (disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées).
- Main-d'œuvre (formée et habilitée au poste de travail).
- Matières (identifiées, contrôlées).
- Milieu (infrastructures de production qualifiées).

(R. Lambert, 2013)

1.3.2. Processus de fabrication

La procédure de production varie suivant la forme galénique du médicament, elle s'adapte aux exigences des matières premières utilisées et englobe tous les changements appliqués au principe actif ainsi qu'aux excipients en vue d'aboutir à la forme et la contenance souhaitée.

Il existe quatre différentes formes galéniques :

- Formes sèches (comprimés et gélules)

- Formes stériles (injectable et ampoule)

- Formes liquides (sirops…)

- Forme semi solide ou pâteuse (pommade, crèmes, gels…)

Les processus de production peuvent être résumés comme suit :

Tableau n°1 : procédé de fabrication des différentes formes pharmaceutiques

Formes	Etapes de production	Conditionnement primaire	Conditionnement secondaire
Formes sèches	Préparation de la poudre à comprimer. Granulation (sèche ou humide). Compression Enrobage.	Mise en emballage unitaire (blister) ou dans des flacons en aluminium ou encore des tubes en plastique.	Mise en étuis adaptés à la forme. Incorporation de la notice.
Formes liquides	Préparation de la phase liquide (mélange d'excipients) Incorporation du/des principes actifs et mélange final.	Remplissage du flacon après passage dans la souffleuse (flacons adaptés aux caractéristiques du principe actif).	Mise en étuis adaptés à la forme. Incorporation de la notice.
Forme semi solide	Préparation des phases à partir d'excipients suivant le produit (émulsion, phase liquide phase lipophile ...etc.) Incorporation du principe actif et mélange jusqu'à obtention de la forme pâteuse.	Introduction du produit dans des tubes spécifiques en aluminium (sous vide) ou des pots en plastiques. Adaptés au produit.	Mise en étuis adaptés à la forme. Incorporation de la notice.
Formes stériles	Préparation de la solution (mélange principe actif et excipients). Filtration stérilisante sur filtre 0,22µm.	Remplissage automatique des ampoules stériles.	Mise en étuis adaptés à la forme. Incorporation de la notice.

La forme sèche ou plus précisément la forme comprimée est considérée comme la forme la plus produite, voici à titre d'exemple toutes les étapes de sa production:

✓ **Préparation de la poudre à comprimer**

La poudre à comprimer est composée d'une ou plusieurs substances actives qui lui confèrent sa fonction ainsi que d'excipients de tout genre qui facilitent cette étape de la production.

Les excipients les plus utilisés sont :

- Diluants : Rôle de remplissage pour atteindre la taille du comprimé ex: lactose, cellulose.
- Liants : Rôle de l'agglomération des particules ex : amidon.
- Désagrégeant : rôle de la désagrégation du produit et de dissolution du principe actif ex : polyvinylpyrrolidone.
- Lubrifiants : Rôle de l'écoulement de la poudre dans la chambre de compression (stéarates)
- Autres : Colorants autorisés, aromes et mouillants.

Après pesée et contrôle de la qualité des matières premières suivant le processus de fabrication, ces produits seront dirigés vers la production où ils suivront plusieurs modifications et contrôles avant d'aboutir à un produit fini conforme et commercialisable.

✓ **Granulation**

Cette étape est mise en œuvre lorsque la poudre n'est pas directement compressible (cas le plus fréquent) et se divise en deux voies :

• Granulation par voie humide : consiste à utiliser des liants pour former des liens entre les particules. Le liant est introduit dans mélange de poudre sous forme de solution aqueuse ou d'une suspension, puis l'étape de granulation proprement dite est réalisée dans des granulateurs spécifiques, suivie d'un calibrage, d'un séchage et d'un tamisage.

• Granulation par voie sèche : le lubrifiant est introduit par parties dans le mélange, puis il y'aura compression et formation de plaques dures à partir des poudres qui vont être broyées et tamisées et cela sans utilisation d'eau. (*A. Le HIR, op.cit, p255-256)*

✓ Compression

Consiste à réaliser une agglomération par pression d'un volume constant de poudre. Cette étape se fait dans des chambres de compression constituées d'un cylindre surmonté par un poinçon supérieur et un poinçon inférieur et entre les deux on trouve la chambre de compression dont le volume est bien déterminé à l'avance. On assure une compression par le déplacement du poinçon supérieur. Une fois la compression terminée, le poinçon supérieur va regagner sa position initiale et le poinçon inférieur va remonter. C'est grâce à la position du poinçon inférieur que le volume de la chambre de compression est fixé. Il remonte et met le résultat à la surface. (*A. Le HIR, op.cit, p257-258)*

✓ Enrobage

C'est une opération qui consiste à déposer autour du comprimé (à sa surface et sur toutes ses faces) une ou plusieurs couches de substances diverses et ceci dans le but d'améliorer (par le camouflage) les caractéristiques organoleptiques qui initialement n'étaient pas satisfaisantes (une couleur déplaisante, une mauvaise odeur ou un goût désagréable). On améliore ainsi l'apparence du comprimé et les caractéristiques de ses constituants à l'intérieur de l'organisme. L'enrobage peut également résoudre des problèmes pharmaco-techniques tels que l'émission de particules dans l'air (au niveau de l'étape de conditionnement). On améliore aussi les propriétés mécaniques (effritement). L'enrobage peut également protéger la substance active de l'oxygène, de l'air (oxydation). L'enrobage permet aussi de moduler la vitesse de libération du principe actif et donc le temps de séjour de la substance active dans la circulation sanguine et avoir une libération et donc une action prolongée. On peut également modifier le lieu de libération de la substance active. Cet enrobage peut être réalisé par plusieurs méthodes à savoir la dragéification, pelliculage (enrobage par film) ou par méthode à sec (dry coating). (*A. Le HIR, op.cit, p259-260)*

✓ Conditionnement primaire

Il s'agit d'un conditionnement :

-Sans emballage unitaire : mise dans tubes en plastique ou en aluminium, flacon en verre ou en plastique.

-Avec emballage unitaire : mise dans des blisters spécifiques.

✓ **Conditionnement secondaire**

Le produit est introduit dans des étuis portant la dénomination du médicament ainsi que des informations nécessaires au consommateur. La notice y est incorporée au même moment. (*A. Le HIR, op.cit, p262-263)*

1.3.3. Stratégie de contrôle

Dans l'approche classique, le contrôle de la qualité du produit se fait à deux niveaux complémentaires :

a- Contrôle in process (IPC): Ce type de stratégie permet de contrôler la matière tout au long de la procédure de fabrication, ainsi certaines lacunes pourront être remarquées et corrigées au fur et à mesure.
Ce sont des tests simples pratiqués par les opérateurs dans un temps relativement bref. Ces tests sont :
- Tests de désintégration.
- Tests de dureté.
- Tests de friabilité.

b- Contrôle du produit fini : A la fin de sa production, le produit pharmaceutique obtenu doit passer par une autre étape avant sa mise sur le marché.

L'étape de contrôle qualité consiste à déterminer la conformité du produit grâce à différents tests. Les résultats de ces tests seront comparés aux caractéristiques recherchées et aux limites tolérées préalablement définies suivant les normes en vigueur.

Les tests visent essentiellement à prouver que le produit obtenu contient la dose recherchée du/des principes actifs tout en s'assurant que les effets indésirables qui peuvent être générés par la prise de ce médicament ne seront pas plus nocifs au patient que l'absence de toute prise du médicament.

Les principaux tests sont :

- Pharmaco-techniques
  - Dissolution.
  - Désintégration.
  - Dureté.

• Physico-chimiques
- Dosage.
- Identification.
-Uniformité de masse.
- Poids moyen.
- Substances apparentées.

• Microbiologiques
- Stérilité.
- Propreté.
- Dosage microbiologique.

• Pharmaco-toxicologiques
- recherches des pyrogènes.
- essais de tolérance oculaire et cutanée.

1.3.4. Gestion des risques

La gestion d'un risque qualité est un processus réactif et systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament.

Le système de gestion du risque qualité doit garantir que :

•L'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection des patients.

• Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

La méthodologie de la maitrise du risque proposée par l'ICH fait appel à un processus décomposé en quatre grandes étapes (voir figure n°1)

- La caractérisation du risque.
- La maitrise du risque.
- La communication du risque.
- La revue du risque.

(Qualitique n°232-Mars 2012)

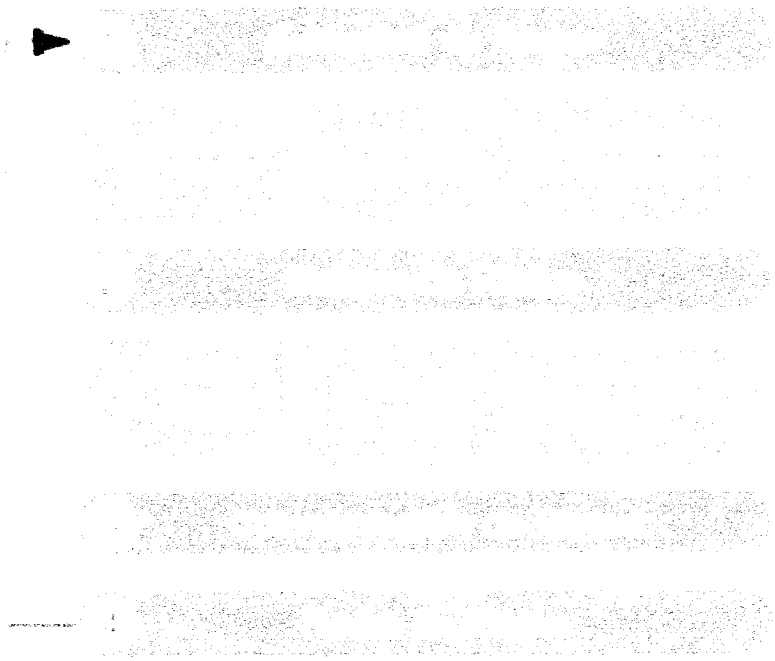

Figure N°1 : Figure représentant les étapes de la gestion du risque (Qualitique n°232-Mars 2012)

1.4. Phase de commercialisation

C'est la phase qui clôture le cycle de vie d'un médicament au sein de l'industrie responsable de sa production. Une fois le produit fini contrôlé il est directement dirigé vers un marché spécifique. Une longue chaine de commercialisation commence avant que le médicament ne puisse être délivré au patient.

2. Technologie Analytique du Procédé (Process Analytical Technology) « PAT »

2.1. Définition

Le PAT est un système pour concevoir, analyser et contrôler la fabrication au travers de mesures opportunes (c'est-à-dire pendant le déroulement du procédé). Ces mesures portent sur des caractéristiques "sensibles" en termes de qualité et de performance sur les matières premières, les équipements en

fonctionnement et les procédés ; ceci ayant pour objectif de garantir la qualité finale du produit.

Le PAT est basé sur le principe selon lequel "la qualité ne peut être testée au sein même des produits ; elle doit être intégrée ou évaluée dès la phase de conception." *(CDER, Septembre 2004)*

La qualité est intégrée dans les produits pharmaceutiques grâce à une compréhension globale des éléments suivants :

- Les objectifs thérapeutiques destinés, population de patients; la voie d'administration et caractéristiques pharmacologiques, toxicologiques et pharmacocinétiques d'un médicament.
- Caractéristiques chimiques, physiques, et biopharmaceutiques d'un médicament.
- La conception d'un produit et la sélection des composants et emballages de produits en fonction des attributs de médicaments mentionnés ci-dessus.
- La conception de procédés de fabrication en utilisant les principes de l'ingénierie, la science des matériaux, et l'assurance de la qualité afin de garantir la qualité du produit acceptable et reproductible et la performance tout au long de la durée de conservation d'un produit.

Il est important de noter que le terme « analyse » dans PAT est très large et comprend les analyses chimiques, physiques, microbiologiques, mathématiques, et l'analyse des risques effectuée d'une manière intégrée.

L'innovation efficace dans le développement, la fabrication et l'assurance de la qualité peuvent répondre à certaines questions telles que :

- Quels sont les mécanismes de dégradation, la libération du médicament, et l'absorption?
- Quels sont les effets des composants des produits sur la qualité?
- Quelles sont les sources de variabilité essentielles?
- Quel est le processus qui gère la variabilité?

(CDER, Septembre 2004)

2.2. Objectifs du PAT

A fin de montrer les objectifs de l'application des éléments du PAT, le tableau suivant présente une comparaison entre les résultats obtenus par l'approche classique et ceux du PAT.

Tableau n°2 : Comparaison entre l'approche classique et le système PAT

La fabrication classique	La fabrication basée sur le PAT
• Généralement inefficace sur une durée de cycle long, et taux d'utilisation inférieure à 15 %. • 5 à 10 % de taux d'abandon et de remaniement. • Tests en laboratoire sur les échantillons recueillis, avec des temps d'attente particulièrement longs. • Des matières variables résultant une qualité de produit variable. • Seuil d'automatisation généralement faible. • Exigence réglementaire perçue comme rigide : Une fois validée, difficile à changer. • Seuil d'innovation minimal. • Point final généralement « défini dans le temps».	• Réduction des durées de cycle de production grâce aux mesures appliquées aux entrées et/ou en ligne et aux contrôles. • Prévention des rejets, abandon et retraitement. • Assurance qualité continue en temps réel, communication en temps réel. • Augmentation des procédés d'automatisation pour améliorer la sécurité des opérateurs et réduire les erreurs humaines. • Amélioration du recours aux matériaux, à l'énergie et augmentation des capacités. • Faciliter les procédures continues de traitement pour améliorer l'efficacité et gérer les variabilités. • Point final physique / chimique / biologique des attributs.

2.3. Outils du PAT

Les outils du PAT peuvent fournir des moyens efficaces pour acquérir des informations afin de faciliter la compréhension des processus, l'amélioration continue et le développement de stratégies d'atténuation des risques. Dans le cadre du PAT, ces outils peuvent être classés selon les critères suivants:

2.3.1. Outils multi variés pour la conception, l'acquisition de données et l'analyse

Du point de vue physique, chimique et biologique, les produits et procédés pharmaceutiques sont des systèmes multifactoriels complexes. Il y'a beaucoup de stratégies de développement qui peuvent être utilisées pour identifier les formulations et les procédés optimaux. Les connaissances acquises dans ces programmes de développement sont le fondement de la conception et du procédé de fabrication des produits.

2.3.2. Analyseurs de processus

L'analyse des processus a considérablement progressé au cours des dernières décennies, en raison de l'appréciation croissante de la valeur de la collecte des données du processus. Les moteurs industriels de la productivité la qualité et l'impact environnemental ont soutenu les avancées majeures dans ce domaine. Les outils disponibles ont évolué de ceux qui prennent principalement des mesures des processus uni-variés, tels que le pH, la température et la pression, à ceux qui mesurent les attributs biologiques, chimiques et physiques.

En effet, certains analyseurs de procédés fournissent des mesures qui contiennent des informations relatives aux attributs biologiques, physiques et chimiques des matériaux en cours de traitement. Ces mesures peuvent être:

- At-line: mesure où l'échantillon est retiré, isolé à partir de, et analyser à proximité immédiate de l'écoulement de traitement.
- On- line: mesure où l'échantillon est détourné du processus de fabrication et peut être renvoyé dans le flux de processus.
- In- ligne: mesure où l'échantillon n'est pas supprimé à partir du flux de processus et peut être invasive ou non invasive. *(CDER, Septembre 2004)*

2.3.3. Outils de contrôle de processus

Il est important de souligner que le lien étroit entre la conception des produits et le développement de processus est essentiel pour assurer un contrôle efficace de tous les attributs de qualité critiques.

Des stratégies de surveillance et de commande de processus sont destinées à surveiller l'état d'un processus et de le manipuler activement pour maintenir un état souhaité. Les stratégies doivent tenir compte des attributs de matières premières, la capacité et la fiabilité des analyseurs de processus pour mesurer les attributs essentiels, et la réalisation de points d'extrémité de processus afin d'assurer une qualité constante des matériaux de sortie et le produit final.

La conception et l'optimisation des formulations de médicaments et des procédés de fabrication dans le cadre du PAT peuvent comprendre les étapes suivantes (la séquence des étapes peut varier):

- Identifier et mesurer le matériel critique et les attributs de processus relatifs à la qualité des produits.
- Concevoir un système de mesure du processus pour permettre, en temps réel ou en temps quasi réel (par exemple, on, in ou at-line...) le suivi de tous les attributs essentiels.
- Contrôles du processus de conception qui fournissent des ajustements pour assurer le contrôle de tous les attributs essentiels.
- Développer des relations mathématiques entre attributs et mesures de matières critiques et les attributs de processus qualité des produits.

2.3.4. Amélioration continue et la connaissance de la gestion des outils

L'apprentissage continu grâce à la collecte de données et d'analyse sur le cycle de vie d'un produit est important. Ces données peuvent contribuer à justifier les propositions de modifications post-homologation.

Une combinaison appropriée de certains, ou la totalité, de ces outils peut être applicable à une opération unitaire, ou à l'ensemble d'un processus de fabrication et le contrôle de qualité. *(CDER, Septembre 2004)*

Qualité par conception ou « Quality by Design » est définie par l'ICH comme « une approche systématique du développement qui commence par des objectifs prédéfinis et se focalise sur la compréhension du produit et du procédé et la maîtrise du procédé en se fondant sur la science et la gestion du risque qualité ». Si l'assimilation du concept est aisée, sa mise en œuvre opérationnelle s'avère beaucoup plus délicate, notamment en ce qui concerne les produits biopharmaceutiques. En fait, cette simple définition détermine une approche radicalement nouvelle.

Jusqu'alors, la maîtrise de la qualité d'un produit pharmaceutique reposait sur le respect strict du procédé défini lors des phases de développement et un contrôle fondé sur la satisfaction à des spécifications prédéfinies.

1. Origine du Quality by Design

L'évolution de la réglementation montre qu'après une période essentiellement législative, celle-ci est entrée dans une phase normative exceptionnelle. En fait, il apparaissait que les laboratoires pharmaceutiques accumulaient une quantité toujours croissante d'informations sans pour autant parvenir à prévoir les conséquences d'un changement d'échelle du procédé sur le produit final ou à analyser et comprendre les causes entrainant les défauts de fabrication.

Après plus d'une quinzaine d'années de subordination, cette liberté d'action recouvrée et le challenge concomitant imposé ont quelque peu déstabilisé le monde pharmaceutique. Dans ce contexte, la FDA a engagé de nombreux processus visant, de manière volontariste, à encourager l'adoption du nouveau paradigme pharmaceutique.

Sous l'impulsion de M. Nasr, l'ONDQA (The Office of New Drug Quality Assessment) a mis en place un nouveau système pharmaceutique d'évaluation de la qualité s'appuyant sur les sciences de la production, l'intégration des contrôles et l'utilisation des méthodes statistiques modernes.

C'est aussi l'ONDQA qui a réalisé avec succès le premier programme pilote QbD destiné à déterminer les informations pertinentes à transmettre à la FDA pour s'assurer des éléments fondamentaux du QbD : la connaissance de la substance active et du produit thérapeutique ainsi que la compréhension de leur procédé respectif.

L'initiative QbD de la FDA a rapidement été reprise par l'ICH dans ses lignes directrices Q8 puis récemment Q11. (*Qualitique n°232- Mars 2012*) [10]

2. Mise en œuvre du QbD

Dans la réalité, les produits pharmaceutiques voient leurs procédés d'obtention évoluer tout au long de leur cycle de vie. Ces changements, qui peuvent intervenir pré- et post autorisation, sont généralement induits par la nécessité d'optimiser le procédé, les variations d'échelle, les transferts technologiques, l'amélioration de la stabilité du produit et les mises en conformité avec de nouvelles exigences réglementaires. Dans une approche classique, faute d'une connaissance suffisante du couple produit-procédé, ces changements sont réalisés de manière empirique et conduisent souvent à des résultats aléatoires aux conséquences mal maîtrisées.

Dans une approche QbD, la conception initiale du produit intègre les caractéristiques qui déterminent son efficacité thérapeutique ainsi que son innocuité, et le procédé est développé pour constamment satisfaire à ces critères imposés. Cela nécessite une parfaite définition du produit désiré et une compréhension approfondie de l'impact relatif des attributs des matières associées aux paramètres du procédé au regard des caractéristiques du produit. Intégrant la gestion du risque qualité, cette compréhension des phénomènes mis en jeu permet d'établir une stratégie de maîtrise efficiente, améliorée en continu sur l'ensemble du cycle de vie du produit.

La mise en œuvre opérationnelle d'une démarche QbD peut donc se décomposer en quatre grandes étapes (figure n°2) étroitement dépendantes et qui s'enrichissent mutuellement de manière itérative :

1- Caractérisation du produit.
2- Caractérisation du procédé.
3- Stratégie de maîtrise.
4- Amélioration continue.

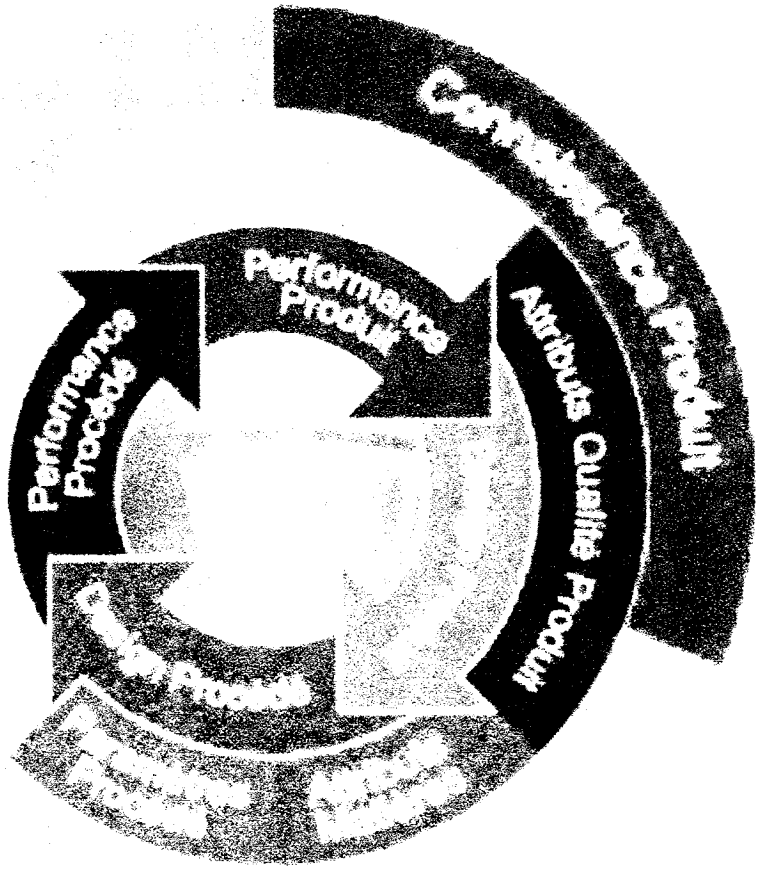

Figure n°2 : Figure représentant les étapes de la mise en œuvre du QbD (Qualitique n°232- Mars 2012)

2.1. Eléments de développement pharmaceutique (figure n°5)

2.1.1. Profil de la qualité cible du produit (Quality Target Profile Product) « QTPP »

Le QTPP représente la base et le point de départ pour la formulation des produits pharmaceutiques, et le développement du procédé.

Il s'agit d'un résumé prospectif des caractéristiques de qualité du futur médicament qui doivent être obtenues et réalisées afin d'assurer la qualité désirée de ce produit, en prenant en considération la sécurité et l'efficacité de ce

médicament. Il constitue aussi le point de départ pour identifier les attributs qualité critiques(CQA).

Le profil de la qualité cible du produit pourrait inclure selon l'ICH Q8 :

- L'utilisation en milieu clinique, voie d'administration, la forme et la posologie.
- Les attributs qui affectent les caractéristiques pharmacocinétiques (dissolution, les performances aérodynamiques...).
- Les critères de qualité des produits pharmaceutiques (stérilité, la pureté, la stabilité et la libération du médicament) qui sont appropriés pour le produit commercialisé prévu.
  (ICH Q8, R2, Août 2009)

2.1.2. Attributs qualité critique (CQA)

C'est une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit être respectée pour assurer le niveau de qualité requis pour le produit (exemples : teneur, dissolution ou désagrégation, teneur en eau si hydrolyse, polymorphisme...).

Ces attributs pourront servir de base pour les spécifications. (*Y. Roche, 2 Mars 2011*)

Les CQAs des formes orales solides sont généralement les aspects qui affectent la pureté du produit, le dosage, la libération du médicament et sa stabilité. Par ailleurs, pour d'autres systèmes d'administration les CQA peuvent en outre inclure des aspects plus spécifiques de produits, tels que les propriétés aérodynamiques pour les produits à inhaler, la stérilité pour administration parentérale, et propriétés d'adhésion pour les dispositifs transdermiques. Pour les substances pharmaceutiques, les matières premières et les produits intermédiaires, les CQAs peuvent aussi comprendre des propriétés (par exemple, la distribution de taille des particules, la densité) qui affectent ceux du produit pharmaceutique. (*ICH Q8, R2, Août 2009*)

2.1.3. Évaluation des risques: Relier les attributs et les paramètres du procédé aux CQAs du produit

Lors de l'établissement du QTPP, véritable "carte d'identité" du produit, nombreuses sont les caractéristiques relevées qui permettent de répondre à la qualité souhaitée en termes d'identité, d'activité, de pureté et de stabilité.

Cependant, ces attributs identifiés ne présentent pas le même poids pour assurer l'efficacité et la sécurité du médicament. Il est donc nécessaire de les prioriser pour sélectionner les CQAs, c'est-à-dire ceux qui sont réellement

critiques pour l'efficacité et la sécurité du produit. Cette priorisation sera clairement établie et justifiée par l'évaluation du risque. (R. Olivier, juin 2013)

L'évaluation du risque est un processus scientifique précieux utilisé dans la gestion du risque qualité qui peut aider à déterminer quels sont les attributs et paramètres du processus qui ont potentiellement un effet sur les CQAs des produits. L'évaluation des risques est généralement effectuée tôt dans le processus de développement pharmaceutique et est répétée afin que de nouvelles informations soient disponibles et une plus grande connaissance soit obtenue.

Les outils d'évaluation du risque peuvent être utilisés pour identifier et classer les paramètres avec un potentiel d'avoir un impact sur la qualité du produit, basée sur les connaissances antérieures et les données expérimentales initiales. La liste initiale des paramètres potentiels peut être très vaste, mais peut être modifiée et priorisée par d'autres études (par exemple, grâce à une combinaison de conception des expériences, modèles mécanistes). La liste peut être affinée par l'expérimentation pour déterminer l'importance des variables individuelles et les interactions potentielles. Une fois les paramètres importants sont identifiés, ils peuvent être étudiés pour atteindre un niveau supérieur de compréhension du processus. (*ICH Q8, R2, Août 2009*)

2.1.4. Espace de conception (Design space)

Une combinaison entre les attributs de qualité critiques et les paramètres du procédé peut être décrite dans un espace de conception (design space) où chaque paramètre peut varier en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. (Figure n°3)

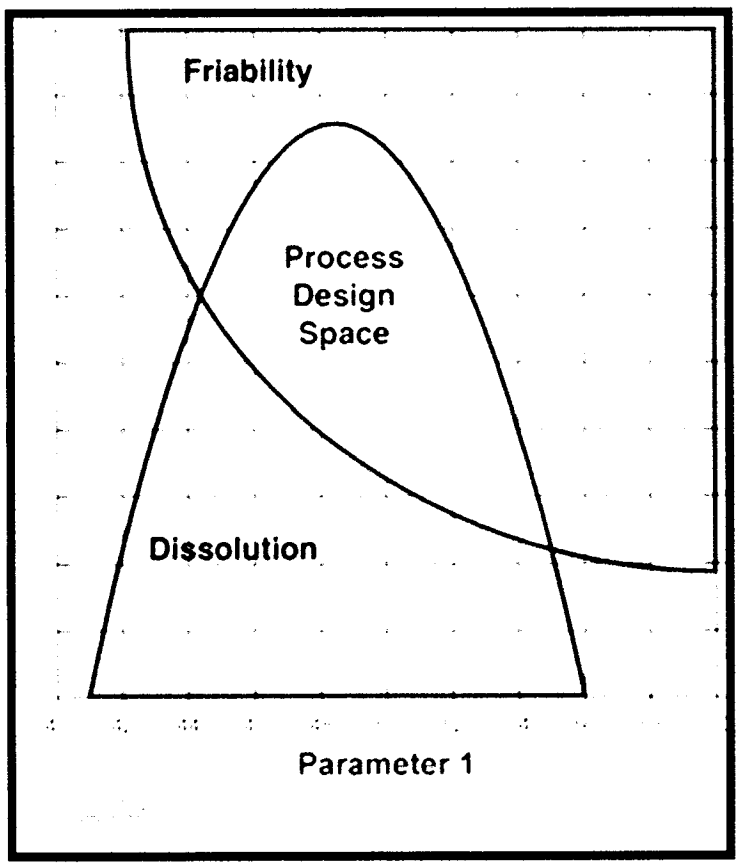

Figure n°3 : Exemple d'un espace de conception

- **Sélection des variables**

L'évaluation du risque et de développement des expériences peuvent conduire à une meilleure compréhension de la liaison et l'effet des paramètres du procédé et des attributs matériels sur CQAs de produits, et aussi aider à identifier les variables et leurs plages dans lesquelles une qualité constante peut être réalisée. Ces paramètres du procédé et les qualités du matériau peuvent ainsi être sélectionnés pour être inclus dans l'espace de conception. *(ICH Q8, R2, Août 2009)*

- **Décrire un espace de conception dans une présentation**

Un espace de conception peut être décrit en termes de gammes des attributs et les paramètres du procédé, ou par des relations mathématiques plus complexes. Il est possible de décrire un espace de conception en tant que fonction dépendant du temps (par exemple, de la température, de cycle de pression et d'un cycle de lyophilisation), ou comme une combinaison de variables telles que des composants d'un modèle à variables multiples. Les facteurs d'échelle peuvent aussi être inclus si l'espace de conception est prévue pour s'étendre sur plusieurs échelles opérationnelles. *(ICH Q8, R2, Août 2009)*

- **Fonctionnement de l'unité de conception**

Il est possible de choisir de mettre en place des espaces de conception indépendants pour une ou plusieurs opérations unitaires, ou de mettre en place un espace de conception unique qui s'étend sur plusieurs opérations. Bien qu'à partir d'un espace de conception distinct pour chaque opération unitaire, il est souvent plus simple de développer un espace de conception qui couvre l'ensemble du processus qui peut fournir une plus grande flexibilité opérationnelle. Par exemple, dans le cas d'un produit pharmaceutique qui subit une dégradation dans la solution avant la lyophilisation, l'espace de conception pour contrôler l'ampleur de la dégradation (par exemple, la concentration, le temps, la température) peut être exprimée pour chaque opération unitaire ou en tant que somme de toutes les unités opérationnelles. (*ICH Q8, R2, Août 2009*)

- **Relation de l'espace de conception à l'échelle et l'équipement**

En décrivant un espace de conception, il est impératif de tenir compte du type de flexibilité opérationnelle souhaitée. Un espace de conception peut être développé à n'importe quelle échelle. Il est important de prendre en compte la pertinence d'un espace de conception développé à petite ou à l'échelle pilote dans le processus de fabrication à grande échelle de production et prévoir les risques potentiels de l'opération à grande échelle.

L'espace de conception est destiné à être appliqué à de multiples échelles opérationnelles, il doit être décrit indépendamment de l'échelle. Par exemple, si un produit est déterminé à être sensible au cisaillement dans une opération de mélange, l'espace de conception pourrait inclure des taux de cisaillement, plutôt que la vitesse d'agitation. (*ICH Q8, R2, Août 2009*)

- **l'espace de conception et limites de l'échec**

Il peut être utile pour déterminer le bord de l'échec des paramètres du procédé ou des attributs matériels, au-delà duquel les attributs de qualité pertinente ne peuvent être satisfaits. Cependant, la détermination de la bordure de l'insuffisance ou la démonstration des modes de défaillance ne sont pas des parties essentielles de l'établissement d'un espace de conception. *(ICH Q8, R2, Août 2009)*

2.1.5. Stratégie de contrôle

Une stratégie de contrôle est conçue pour s'assurer qu'un produit de qualité requis sera produit régulièrement. Les éléments de la stratégie de contrôle doivent décrire et justifier comment les contrôles en cours de fabrication et les contrôles des matières premières (substances médicamenteuses et des excipients), intermédiaires (matières en cours de fabrication), le système de fermeture du récipient, et produits médicamenteux contribuent à la qualité du produit final. Ces contrôles devraient être fondés sur le produit ainsi que la formulation et la compréhension du processus et devraient inclure, au minimum, le contrôle des paramètres critiques du procédé et les attributs matériels.

Une approche pharmaceutique de développement va générer le processus et la compréhension du produit et identifier les sources de variabilité. Les sources de variabilité qui peuvent influer sur la qualité du produit doivent être identifiées et comprises de manière appropriée, et contrôlées par la suite. Comprendre les sources de variabilité et leur impact sur les processus ou traitement en aval des matières en cours de fabrication et la qualité du produit pharmaceutique peuvent être l'occasion de passer les contrôles en amont et réduire le besoin d'essais du produit final. La compréhension du produit et du processus, en combinaison avec la gestion des risques de qualité, soutiendra le contrôle du processus de telle sorte que la variabilité (par exemple, des matières premières) peut être compensée d'une manière adaptable pour offrir une qualité constante du produit. *(ICH Q8, R2, Août 2009)*

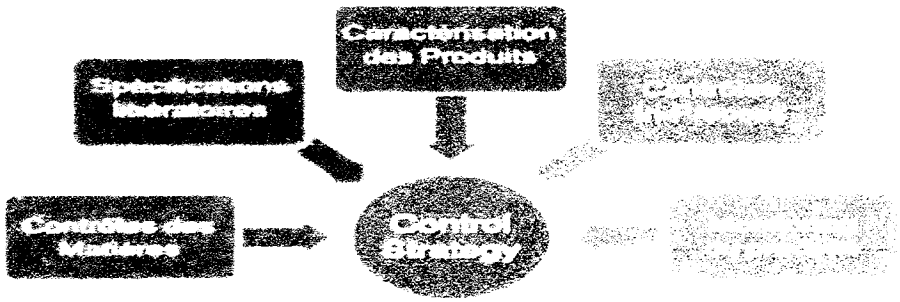

Figure n°4 : Figure représentant les éléments d'une stratégie de contrôle (Qualitique n°232- Mars 2012)

✓ **Eléments d'une stratégie de contrôle** (figure n°4)

Une stratégie de contrôle peut, sans s'y limiter inclure ce qui suit :

• Contrôle des attributs de matériel d'entrée (Par exemple, un principe actif, excipients, des matériaux d'emballage primaire) basé sur une compréhension de leur impact sur l'aptitude au traitement ou à la qualité des produits.

• spécifications de produit (s).

• Les commandes des opérations unitaires qui ont une incidence sur le traitement en aval ou la qualité du produit (Par exemple, l'impact de séchage sur la dégradation, la distribution des tailles de particules du granulé sur la dissolution).

• Effectuer des essais de libération en temps réel au lieu d'analyse du produit fini (par exemple, la mesure et le contrôle de CQAs pendant le traitement).

• Un programme de surveillance (par exemple, le test complet du produit à intervalles réguliers) pour vérifier des modèles de prédiction multi variés.

Un procédé de régulation peut comprendre différents éléments. Par exemple, un élément de la stratégie de contrôle pourrait s'appuyer sur l'analyse du produit, tandis qu'un autre pourrait dépendre de tests de libération en temps réel. (*ICH Q8, R2, Août 2009*)

2.1.6. Gestion du cycle de vie du produit et son amélioration continue

Tout au long du cycle de vie du produit, des entreprises ont l'occasion de créer des approches afin d'améliorer la qualité du produit.

La performance du processus peut être supervisée a fin de s'assurer qu'il fonctionne comme prévu pour donner les attributs de la qualité du produit comme prédit par l'espace de conception.

Cette surveillance pourrait inclure des analyses modernes du processus de fabrication tant que des expériences supplémentaires sont acquises durant la fabrication. Pour certains espaces de conception utilisant des modèles mathématiques, l'entretien périodique pourrait être utile pour assurer la performance du model. (*ICH Q8, R2, Août 2009*)

Elements

Product Profile

CQA,s

Critical Material Attributes and
Critical Process Parameters

Design Space

Control Strategy

Amélioration continue

Figure n°5 : Figure représentant les éléments du QbD (C. Vivare, P. Albini, juillet 2013)

3. Avantages et implications de la démarche

Les contraintes durant le développement et la fabrication d'un médicament sont multiples. Que ce soit dans le domaine de la technique, de la communication et des relations avec les sous-traitants ou encore des besoins réglementaires, la chaîne d'expertise et d'information nécessite d'être structurée transparente et résiliente.

Une approche structurée et rationnelle du développement pharmaceutique comme celle préconisée par la démarche QbD, permet de réduire ces coûts en identifiant les chemins critiques, en priorisant les activités et en capitalisant les connaissances. L'expérience et la connaissance cumulées, peuvent ainsi être utilisées pour construire le (ou les) Design Space du procédé et aussi être capitalisées pour l'utilisation lors de développements ultérieurs.

Les relations avec les sous-traitants s'en trouvent également affectées. Un haut degré de collaboration et de partage des connaissances et de l'expérience est nécessaire pour l'identification des paramètres et attributs critiques (CQA et CPP) et la mise en place de la stratégie de contrôle, ce que permet et même exige la méthodologie QbD.

Un autre intérêt/objectif majeur de la mise en place de cette démarche, réside dans la réduction des coûts des dépôts récurrents de demandes de variations, particularité de l'industrie pharmaceutique.

Cela implique toutefois que dès les premiers stades de l'industrialisation, voire dès certains stades du développement, les composantes réglementaires et qualité de l'entreprise, assurent par avance la cohérence des étapes de soumission des dossiers et des demandes de variations.

Par la suite, la fonction assurance qualité dans l'entreprise doit pouvoir également s'appuyer sur ces outils afin de gérer au mieux les déviations potentielles et les changements de processus.

La démarche QbD n'est donc pas l'affaire d'un spécialiste QbD mais une démarche d'entreprise associant des compétences. Elle peut être appréhendée et donc mise en place à toutes les étapes d'un projet produit/process. Les outils nécessaires à cette mise en place doivent être connus de tous (gestion des

risques, plan d'expérience, outils statistiques...) et utilisés par un grand nombre. La méthodologie QbD permet d'intégrer ces outils au sein du process, du produit et au sein de l'entreprise.

Le cadre QbD apparait comme une matrice dans laquelle s'insère les différents outils. Cette matrice, commune à tous, est le paradigme sur lequel viennent s'appuyer les différents acteurs, du développement au produit industrialisé. *(G. Deboutte, juillet 2010)*

4. Application du QbD aux génériques

En pratique, l'approche QbD est similaire pour les produits génériques et les produits princeps, néanmoins le contexte économique spécifique aux produits génériques impose une approche pragmatique et efficiente, de manière à réduire la durée du développement et minimiser la consommation de ressources. *(Industrie pharma magasine, octobre 2013)*

✓ Bénéfices et freins pour l'industrie des génériques

Pour l'industrie des génériques, les bénéfices attendus de la mise en œuvre du QbD sont nombreux :

- Meilleure assurance de la qualité du produit.
- Meilleure robustesse du procédé.
- Diminution des déviations et rejets optimisation du coût des matières.
- Plus grande facilité des changements post approbation et possibilité de mise en œuvre d'un système qualité efficient d'exploitation.
- Dans le cas des dossiers objets de transfert de propriété, le service client est grandement amélioré.
  Facilite le transfert de technologies.

En revanche, l'application de la démarche QbD par les génériqueurs présente, outre les challenges généraux d'implémentation, des challenges spécifiques induits par l'environnement économique.

Consciente des difficultés soulevées par l'application du QbD dans l'industrie des génériques, la FDA encourage fortement l'intégration de la démarche, notamment en publiant des exemples applicatifs, destinés à réduire la confusion et les nombreuses controverses suscitées par le QbD. Dans le même temps, la FDA souhaite que cette approche ne se limite pas aux formes pharmaceutiques standards mais soit étendu aux produits plus complexes notamment les immunosuppresseurs.

A ce jour, la plupart des sociétés ayant adopté le QbD pour le développement de leurs produits génériques témoignent des bénéfices apportés par la meilleure compréhension du produit et du procédé permettant une sélection pertinente des études de développement ainsi qu'une prédisposition pour l'enregistrement des modifications réalisées post-approbation. Néanmoins, seule une harmonisation réglementaire incitative permettra l'adoption généralisée de l'approche QbD par l'industrie des génériques. (*Industrie pharma magasine, octobre 2013)*

1. Problématique

L'industrie pharmaceutique connait des ruptures majeures et doit redéfinir son modèle opératoire pour faire face à l'expansion considérable des demandes de produits pharmaceutiques. En effet les systèmes dits classiques n'arrivent plus à satisfaire toute la demande de ce marché de plus en plus exigeant ce qui a poussé les chercheurs à créer de nouvelles méthodes plus aptes à s'adapter à cette expansion. Pour cela une nouvelle approche a vu le jour. La problématique qui se pose est : quels sont les conditions, intérêts et les limites de l'application de cette approche dans l'industrie pharmaceutique Algérienne du générique.

2. Objectif

Le but recherché à travers notre étude pratique est de proposer l'application du modèle QbD sur l'une des industries pharmaceutique jordano- Algérienne du générique « El Kendi », et étudier les possibilités et proposer les solutions aux limites qui peuvent empêcher son application.

3. Matériels et méthodes

3.1. Terrain de stage

Notre étude pratique s'est faite au niveau du département de production, de contrôle qualité et de R&D de l'industrie pharmaceutique « El Kendi » qui se situe dans la nouvelle ville de Sidi Abdallah.

3.2. Approche pratique de production chez El Kendi

3.2.1. Présentation de l'usine

El Kendi Industrie du Médicament est une société de droit Algérien, construite sur des fonds Jordano-Saoudiens. El Kendi a investi en Algérie en construisant une usine de production de médicaments située à Sidi Abdallah (Zéralda).

L'usine El Kendi a reçu l'agrément des plans de la part de l'US FDA (Food and Drug Administration), prélude encourageant à l'agrément des lignes de production. L'usine El Kendi répond aussi aux règles des BPF (Bonnes pratiques de fabrication) et est soumise aux normes EUDRALEX (UE) et PIC/S.

L'usine El Kendi est entrée en phase de production fin 2008, en l'espace d'une année, plus de 40 produits ont été fabriqués en total processing.

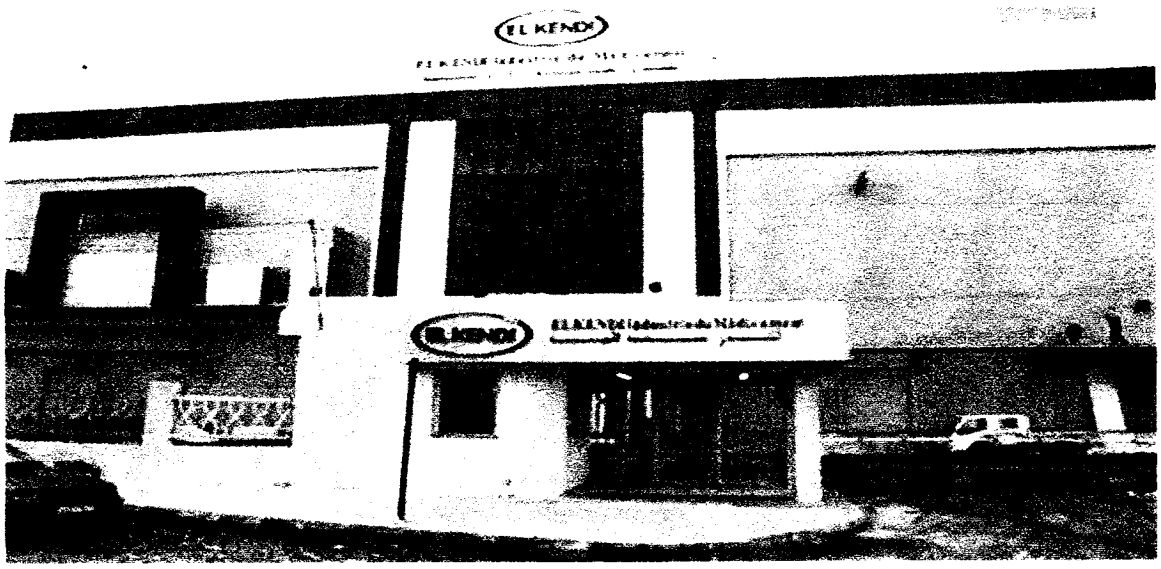

Figure n°6: Figure représentant l'usine El Kendi.

3.2.2. Procédés de fabrication

L'unité de production pharmaceutique d'El Kendi –comme la quasi-totalité des industries pharmaceutiques du pays- suit les étapes de l'approche classique de fabrication médicamenteuse, son unité de production se divisant suivant les exigences de la production et en fonction des formes galéniques.

Grâce à l'importante expansion qu'a connue cette entreprise en quelques années, on a pu suivre le processus de production de la majorité des formes galéniques mis à part celle de la forme stérile non produite encore au niveau d'El Kendi.

Tout d'abord, la matière première est transférée du magasin pour être pesée afin d'obtenir la quantité voulue pour la fabrication.

La centrale de pesée comporte une hôte permettant, par filtration d'air, d'avoir une atmosphère pure pour la pesée des matières premières, ainsi que différentes balances de différentes pesées. Le surplus de matières premières est re-transféré au magasin.

Enfin, les matières premières sont séparées selon la forme galénique souhaitée : forme liquide/semi-solide ou forme sèche, et sont transférées par la suite au département de la production où il y'aura une autre vérification de l'ordre de fabrication (OF) et exécution de la fabrication. La forme sèche est la forme prédominante produite dans l'entreprise.

a. Forme liquide

Après être pesées, les matières premières contenues dans des futs/sachets, sont introduites dans la salle de fabrication qui porte le statut « propre », et ce n'est qu'après obtention de l'OF qu'on procède à la fabrication (tamisage, mélange, homogénéisation, etc.)

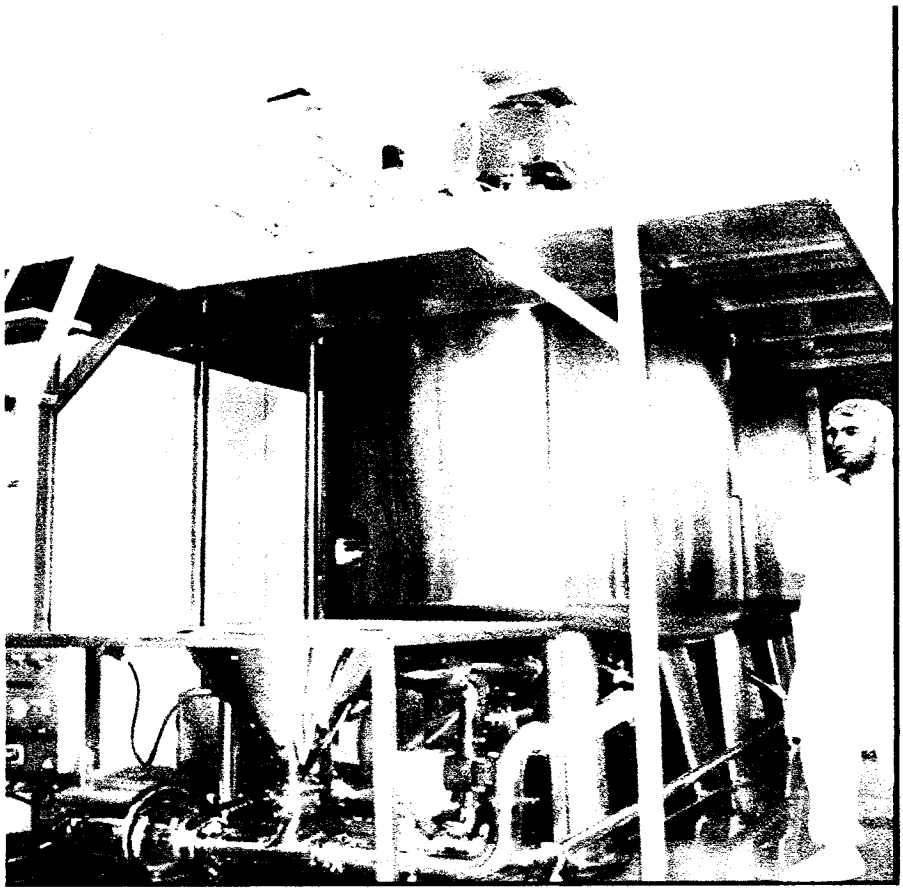

Figure n° 7: Figure représentant les mélangeurs de la forme liquide.

Un grand fut, comportant le VRAC (produit non conditionné), est muni d'un tuyau pour l'acheminement du produit à la salle de remplissage. Cette dernière est équipée d'une machine à 9 becs donc 9 flacons vont être remplis (flacons ayant subit un soufflage préalable) et acheminés à leur tour à une autre salle de conditionnement dite secondaire où ils seront étiquetés, emballés…

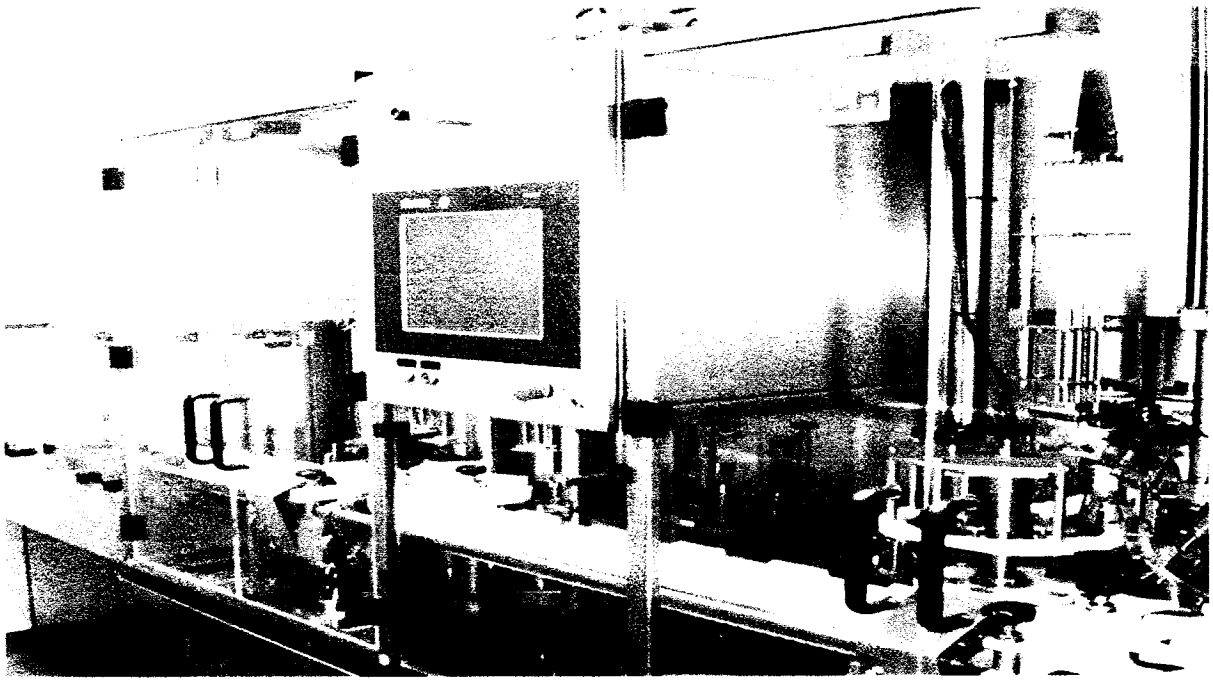

Figure n°8: Figure représentant le conditionnement primaire de la forme liquide.

Entre chaque salle, une étape de contrôle dite « IN PROCESS » est indispensable certifiant ainsi le passage à l'étape qui suit et donc le déroulement normal de la production.

Exemple : Après remplissage, on retire les 9 flacons pour faire le contrôle visuel, le contrôle de sertissage et le poids.les flacons non conformes seront jetés dans des poubelles spécifiques.

b. forme semi solide/pâteuse

Après un nettoyage approprié, la salle de fabrication est prête à accueillir les matières premières. Elle comporte deux fondoirs pour la préparation des phases séparément et un VMH (vacuum, mixeur et homogénéisateur) qui assure le mélange de toutes les phases avec le principe actif. Les conditions de travail (température, pression...) sont réglées au préalable (selon l'OF).

On trouve dans cette forme les pommades, crèmes, gels et gels émulsions.

- Pommade : Essentiellement composée d'une phase huileuse, le PA est soit directement aspiré ou bien dispersé dans le propylène glycol.

- Crème : Les deux phases, ayants des températures similaires, sont additionnées de tensioactifs appropriés puis introduites dans l'homogénéisateur. cette forme présente un risque de gonflement, c'est pourquoi l'appareil est muni d'une pompe à vide.
- Gel : Constitué d'une phase aqueuse et une phase alcoolique
- Gel émulsion : Composé d'une phase huileuse, phase alcoolique, phase aqueuse, phase d'alcalinisation et phase d'aromatisation.

De la fabrication au conditionnement, le produit vrac est mis dans des futs dits FUTS MULLER et est transféré à la salle de conditionnement primaire où on assiste au remplissage des tubes. Ces derniers acheminés à une autre salle de conditionnement (secondaire), pour l'étiquetage et l'emballage.

Le contrôle in process est effectué entre chaque étape, en analysant le produit en vrac, le poids des tubes, l'étui, etc.

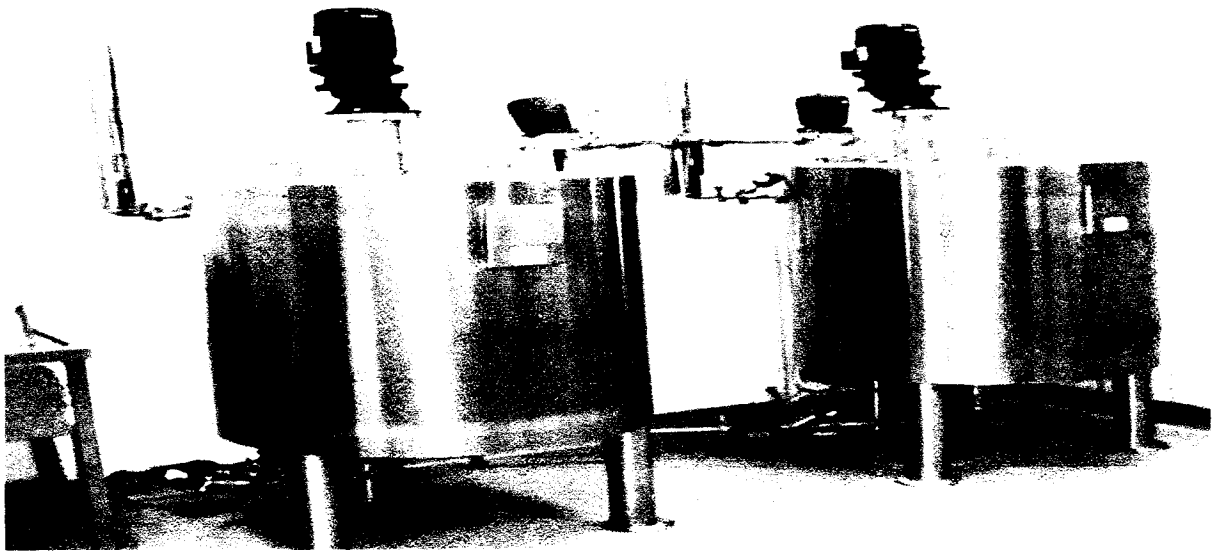

Figure n°9: Figure représentant les fondoirs

c. Forme sèche

⸸ Comprimés

Une fois l'OF obtenu et les matières premières pesées, contrôlées et arrivées au niveau de l'unité de production l'opérateur devra –suivant les caractéristiques des matières premières- choisir une technique à adopter pour la production. Ce plan conditionnera la qualité des poudres obtenues et donc celle du médicament lui-même.

✓ Etape de préparation des poudres

El Kendi utilise trois principaux modes de fabrication d'un comprimé :

- Mélanges directs
- Granulation par voie sèche ou compactage
- Granulation par voie humide

Les trois sont suivis de l'étape de compression puis d'enrobage si nécessaire.

●Mélanges directs

L'opération consiste à disperser dans une masse en général inerte (excipients) et dans des proportions déterminées, un ou plusieurs principes actifs dans le but d'obtenir une homogénéité de répartition, après quoi le mélange obtenu représentant le médicament lui même sera directement conditionné après les tests de contrôles exigés.

Cette opération est effectuée dans des mélangeurs spéciaux, et dans des conditions d'humidité et de pression spécifiques au produit.

● Granulation

Après introduction des matières premières le granulateur va transformer les particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains ceci à l'aide de liants.

Figure n°10: Figure représentant un granulateur par voie humide.

Il existe deux modes de granulation dans la forme sèche :

- Granulation par voie sèche ou compactage
- Granulation par voie humide

- Granulation par voie sèche

Ce mode de granulation utilise le principe de compression associé à une technique de compactage calibrage.

Le granulateur va assurer la compression des poudres de matières premières (principe(s) actif(s) et excipient(s)) introduites préalablement grâce à deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse. L'agglomérat (ou briquettes) obtenu va être broyé et tamisé afin d'obtenir le grain au diamètre adéquat.

- Granulation par voie humide

Dans ce genre de granulation les poudres passent par plusieurs procédés avant l'obtention du grain.

Après mélange des matières premières dans des mélangeurs spécifiques l'opérateur comme suit :

- Mouillage du principe actif dans des malaxeurs à l'aide d'adjuvants (mouillants) afin de créer des liaisons entre les particules pouvant résister à l'étape de granulation proprement dite.
- Transfert vers les granulateurs rotatifs oscillants pour obtenir les grains.
- Séchage grâce à des étuves munies de lits d'air fluidisé qui vont éliminer l'excès d'eau pour avoir une bonne humidité relative. Après tamisage et calibrage les grains obtenus sont prêts à passer à l'étape de compression.

✓ **Compression des poudres obtenues**

Une fois la première étape accomplie, l'opérateur transfert les poudres aux chambres de compression pour permettre la mise en forme des comprimés.

Les principales étapes du procédé de mise en forme par compression simple en matrice peuvent être résumées en quatre phases : remplissage de la matrice, compression ou charge, décharge ou retrait du poinçon puis éjection.
La figure suivante représente le matériel de compression:

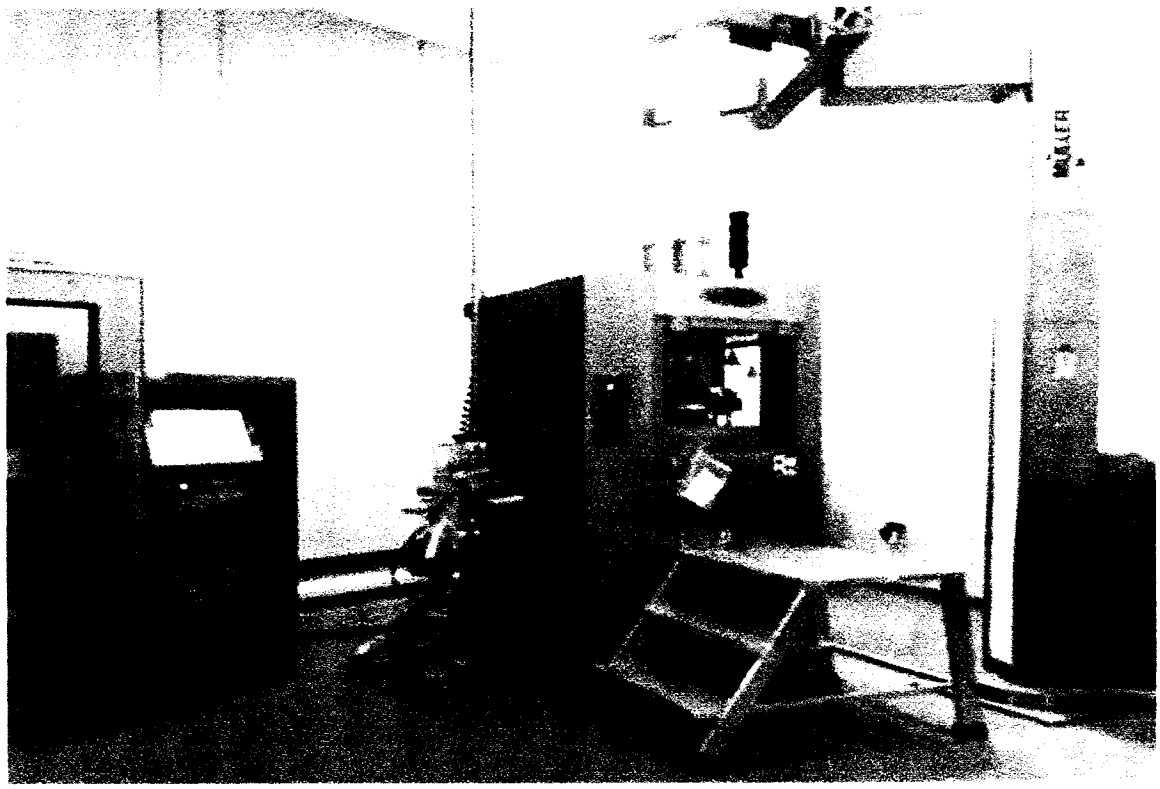

Figure n °11: Figure représentant une machine à compression.

La figure qui suit schématise les étapes se déroulant au niveau de la machine de compression.

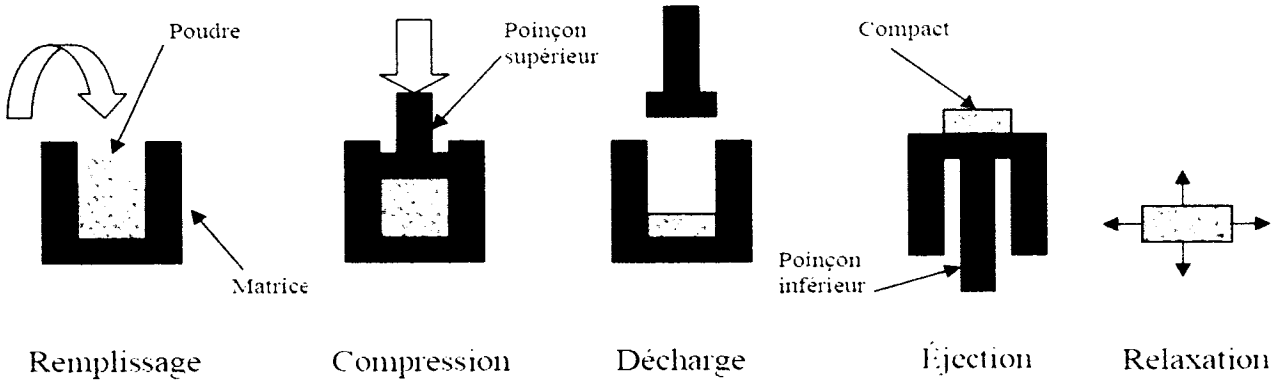

Figure 12: Schéma expliquant le procédé de compression en matrice.

A sa sortie, le comprimé passe dans un compartiment spécial de la machine, il s'agit du détecteur de métaux, qui a la capacité de repérer la moindre petite trace de n'importe quel métal que pourrait contenir le comprimé. Le comprimé défectueux sera instantanément éliminé.

✓ **Enrobage des comprimés**

Les comprimés ayant été jugés comme conformes aux normes exigées et présentant la nécessité d'un enrobage ou d'un pelliculage sont portés par les operateurs au niveau de la machine réservée à cet effet. Une fois introduite dans l'appareil, l'enrobage débute dans une atmosphère contrôlée à l'intérieur d'un tambour tournant perforé. Des buses inclinées dans le tambour et des flux d'air à l'intérieur du tambour fournissent le moyen de mélanger l'ensemble des comprimés. L'enrobage liquide -préparé au préalable- projeté est alors séché sur les comprimés par de l'air chaud envoyé par un ventilateur intégré. Le flux d'air est régulé en température et en volume pour fournir le taux d'extraction et de séchage voulu.

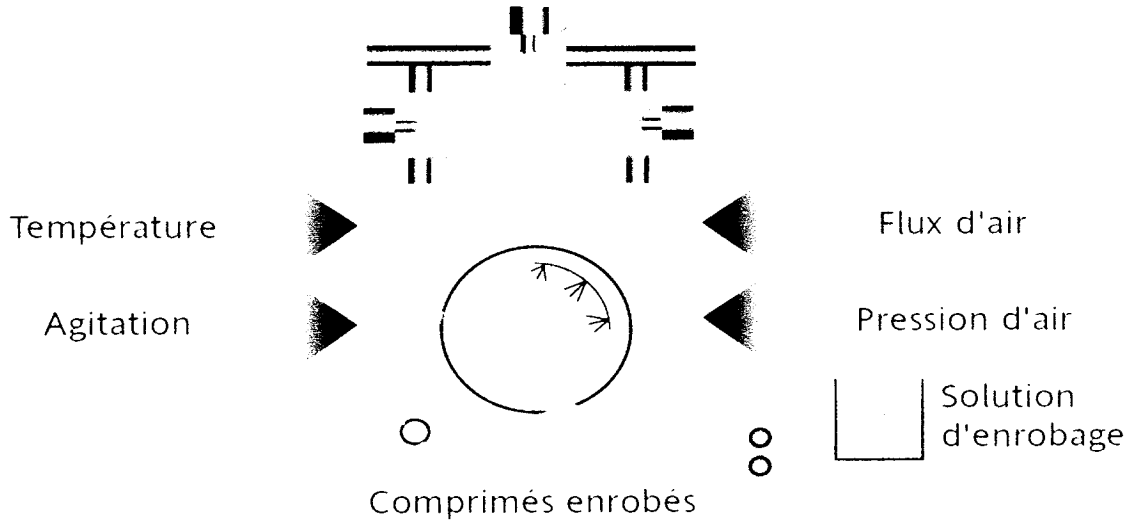

Figure 13: Schéma modélisant la conception et régulation du procédé d'enrobage.

✓ **Conditionnement des comprimés**

Une fois l'étape de production finie, les ordres de conditionnement (OC) seront délivrés et le magasin se chargera d'envoyer le nécessaire pour lancer le conditionnement.

Les comprimés commencent par être mis dans des blisters adéquats, c'est l'étape de conditionnement primaire puis arrive celle du conditionnement secondaire qui constitue la mise des blisters dans les étuis accompagnés des notices et vignètes réglementaires.

↓ Gélules

Pour ce genre de forme galénique, El Kendi procède à l'étape de mise en gélule. En effet une fois les matières premières reçues, elles passent directement par la géluleuse puis par l'étape de conditionnement.

3.2.3. Contrôle qualité

Avant le lancement de n'importe quel process, les opérateurs procèdent au contrôle des matières premières. Puis tout au long de la production des tests sont réalisés pour s'assurer du bon déroulement de cette dernière (IPC). Et avant tout conditionnement les produits finis subissent un certain nombre de contrôles et de tests pour garantir la qualité, l'efficacité et l'innocuité du médicament.

3.3. Problèmes rencontrés lors de l'application de la méthode pratique d'El Kendi

En cours de fabrication un certain nombre de produits est perdu ; ne répondant pas aux exigences et caractéristiques souhaitées, l'opérateur se trouve dans l'obligation de les éliminer au fur et à mesure.

Ses pertes de matière, de temps et d'argent sont dues à un certain nombre de problèmes rencontrés en cours d'application du plan de production.

Ces problèmes peuvent être liés à plusieurs facteurs dont le premier est le plan de production adopté au sein de l'entreprise. Il faut noter aussi qu'un matériel mal entretenu et défectueux, des matières premières de qualité médiocres ainsi qu'un personnel négligeant et non qualifié sont aussi préjudiciable à la qualité finale des médicaments que le procédé en lui-même.

Les incidents de production les plus courants sont présentés selon la forme pharmaceutique.

3.3.1. Forme liquide et semi solide

Pour ces deux formes galéniques El Kendi est surtout confrontée à des problèmes d'ordre technique (réglage des machines) qui agissent sur la qualité finale du produit.

3.3.2. Forme sèche

On distingue les problèmes suivants

a. Sur-mouillage des poudres pendant la phase de granulation humide :

Dû en général à un mauvais calcule des quantités du liant ou encore à l'utilisation d'un liant non adéquat, le sur mouillage conduit à un état pâteux des poudres qui peut entrainer la perte de toute la matière première. Dans de

meilleurs cas un séchage et un calibrage permettent d'arriver au point de granulation souhaité.

b. Grippage :

Lors de l'étape de la compression, les comprimés adhérent dans la matrice ce qui conduit à un arrachement difficile à l'éjection par le sabot ou le racleur. Ce genre de problèmes peut être causé par une mauvaise lubrification du matériel ou des matières premières lors de la granulation.

c. Collage :

Les faces des poinçons ont tendance à se recouvrir peu à peu d'une pellicule de poudre et cela à chaque passage d'un comprimé faute de lubrifiants. Ces pellicules s'épaississent et modifient ainsi l'épaisseur des comprimés et donc modifient la masse et la dose de principe(s) actif(s) de chaque comprimé.

d. Clivage :

Dû à une détente de l'air inclu entre les particules à comprimer, à une élasticité du produit ou encore au grippage du comprimé dans la matrice. Le sommet du comprimé se détache comme un couvercle. Ce défaut apparait le plus souvent avec des poinçons concaves avec barrette de sécabilité.

e. Défauts d'aspect :

Des points noirs ou taches, des bords striés, illisibilité des gravures, des comprimés ébréchés, des comprimés poussiéreux ou encore avec des bavures peuvent être observés.

3.3.3. Gestion des risques

Pour faire face à ces incidents les opérateurs se voient dans l'obligation de modifier l'étape du process ayant causé l'erreur, et donc de dévier de la procédure. Cela en créant un nouveau dossier appelé « dossier de déviations » mentionnant toutes les modifications apportées ainsi que les conséquences de ses modifications. Ce dossier devient le nouveau dossier process et donc l'operateur suivra les étapes mentionnées dans ce dossier pour la création de tous les lots suivants (lots utilisant les mêmes matières premières et le même matériel).

3.4. Comparaison entre l'approche QbD et l'approche pratique d'El Kendi

L'approche pratique de production d'El Kendi diffère en partie du système classique habituellement utilisé, on a pu observer l'introduction des notions du PAT dans la gestion des risques ainsi que dans les procédures de contrôle, mais cela tout en gardant l'aspect curatif et empirique de l'ancienne approche.

Le QbD par contre introduit des notions innovatrices qui favorisent une gestion optimale et préalable de tout ce qui peut influencer le process et cela dans le but d'atteindre les attributs qualité du produit tenus comme objectif.

Les principaux points de différences sont expliqués dans le tableau qui suit :

Tableau n°3 : Tableau comparatif entre l'approche d'El Kendi et l'approche QbD

Aspects de la comparaison	**Approche pratique chez El Kendi**	**Approche QbD**
Développement pharmaceutique galénique	- Principalement gérée étape après étape. -La recherche et développement est menée souvent en traitant une variable à chaque fois.	- Systématique concernant la compréhension et la gestion des paramètres influençant l'objectif thérapeutique. - Gère plusieurs informations et variables à la fois pour la concrétisation d'un seul objectif.
Procédé de fabrication	- Validation principalement basée sur des lots initiaux de grande envergure. - Met l'accent sur la reproductibilité et l'optimisation.	- Réglable au sein d'un espace de conception propre à chaque produit pharmaceutique. - Validation des lots précoce avec vérification continue des processus. - utilisation d'une méthode de contrôle statistique.
Processus de contrôle	-Tests de contrôle in process et testes de	- contrôle en amont des facteurs influençant la

	contrôles de produit fini Outils PAT utilisé pour le contrôle des lots.	qualité du médicament (relatifs à l'environnement de production, aux matières premières, personnel et matériels) et par la bonne compréhension du process et de l'objectif. - Contrôle réduit en fin de process pour la validation du lot.
Gestion des risques	-Réactive : résolution des problèmes de productions au moment ou elles se présentent par des mesures correctives (déviations).	- Action essentiellement préventive avec facilitation de l'amélioration continue.

3.5. Outils à proposer pour l'application du QbD à El Kendi

Comme pour chaque nouveau procédé, la mise en place du système QbD au niveau des industries pharmaceutiques du générique nécessite d'acquérir certains moyens, mais aussi d'en modifier d'autres déjà présents dans le système d'application de l'approche mise en place.

Ces outils seront nécessaires pour toute entreprise pharmaceutique préalablement fonctionnelle avec une approche classique de production ou nouvellement installée, visant à modifier son mode d'action ou à adopter l'approche de la qualité par conception.

Ces outils sont variés et touchent plusieurs domaines de la production, ils visent surtout à garantir la bonne application du QbD et aboutir ainsi au rendement souhaité.

Il s'agit essentiellement de :

3.5.1. Formation du personnel (théorique et pratique)

Etant le premier à interagir avec le médicament en cours de production mais surtout l'un des principaux facteurs influents sur la qualité de ce produit pharmaceutique fini, le personnel se doit d'assurer de mener à bien son process et d'appliquer toutes ses étapes suivant l'approche QbD. L'industriel (El Kendi) se verra donc dans la nécessité de fournir les formations et informations indispensables à son STAFF pour faciliter la transition vers cette nouvelle approche et donc assurer un meilleur rendement.

La formation comportera les éléments suivants

- ✓ Séminaires

Visant à familiariser le personnel avec le nouveau procédé. Ils seront menés par des professionnels aptes et maitrisant tous les aspects techniques du QbD. Ces séminaires devront englober toutes les facettes de l'approche de la qualité par conception.

- ✓ Formation sur terrain

Essentiellement pour les dirigeants de l'entreprise (directeurs de production, directeurs techniques...etc.) dans le but de les informer sur les aspects pratiques de l'approche, les techniques d'applications, astuces ou problèmes qu'ils devront gérer pendant l'installation du QbD ou tout au long de son application. Cette formation leur sera bénéfique pour guider leur personnel.

- ✓ Ouvrages et textes de référence

L'industriel devra mettre à la disposition de son équipe de production un maximum d'informations sous formes d'ouvrages, de brochures ou encore de témoignages d'autres industriels concernant ce nouveau concept.

Il devra également mettre à leur disposition des références bibliographiques, ces dernières serviront de repère pour établir les QTPP et cela compte tenu de l'activité d'El Kendi qui se résume surtout à la production de générique (pas d'essais cliniques et donc la détermination des attributs qualité nécessite l'obtention des documents de référence concernant le princeps).

Enfin, une équipe qualifiée devra être présente sur le terrain pour répondre à toutes les interrogations du personnel pendant le temps qu'il leur faudra pour maitriser toutes les ficelles du QbD.

3.5.2. Logiciel de gestion des données

A fin de mettre en place l'approche QbD au sein de l'industrie El Kendi, un système de recueil et d'exploitation des donnés est nécessaire.

Le logiciel sera responsable du traitement et de la gestion des informations que lui présentera l'opérateur au début du process.

C'est donc un système qui combinera les données relatives à l'environnement de production, aux QTPP et celles relatives aux facteurs influençant la production (CPP) pour créer le design space.

3.5.3. Autorisations réglementaires

Une potentielle introduction de cette approche au sein des unités de production d'El Kendi serait considérée comme étant la toute première application en Algérie. Et suivant les lois en vigueur dans notre pays, l'approche devra être préalablement validée par les autorités compétentes pour pouvoir être appliquée sur le territoire Algérien. Toute entreprise intéressée dont El Kendi devra se munir d'une autorisation préalable pour pouvoir commercialiser des produit issus de d'un processus QbD.

3.5.4. Ressources financières

Un budget est indispensable pour la mise en place du QbD, pour pouvoir ainsi couvrir toutes les dépenses relatives à la transition de l'approche classique à celle de la conception par design (formation du personnel, mise en place du logiciel, frais d'enregistrement réglementaire de l'approche, dépenses secondaires à l'application).

Ce budget représentera l'argent que devra investir El Kendi pour développer son procédé de production et réaliser sur le long terme des profits en temps et en argent.

En fin comme pour tout changement, El Kendi (dirigeants et opérateurs) devra s'armer de patience et de motivation pour mener à bien la transition.

3.6. Obstacles attendus lors de l'application du QbD à El Kendi

En un premier temps l'application de QbD peut rencontrer un certain nombre d'obstacles matériels, réglementaires ou encore des obstacles au niveau du personnel en charge du process et cela à cause de l'aspect totalement nouveau de cette approche.

De manière générale on notera des problèmes au niveau de :

3.6.1. Réceptivité du personnel

Lors de notre stage au sein de l'unité de production d'El Kendi nous avons eu l'occasion de parler au personnel de l'entreprise, de poser certaines questions qui nous ont menées à la conclusion que le tout premier obstacle que pourrait rencontrer El Kendi serait les réticences de son STAFF. En effet, étant habitués à une certaine routine qui les conforte dans leur travail, les opérateurs pourraient être moins réceptifs à cette approche et beaucoup plus enclins à maintenir leurs procédures habituelles.

La première question posée par le personnel de production quand on mentionne ce genre de changement est :

« Que pourrait apporter le QbD de plus que ce qu'on a déjà avec la procédure classique ? » ou encore : « Pourquoi changer une approche qui marche ? » que de questions qui prouvent que ces réticences peuvent entraver la transition. Il faudra ainsi réussir à bousculer les mentalités et prouver que le changement peut être bénéfique.

3.6.2. Approbation des autorités

Les lois régissant les procédures de contrôle et d'enregistrement des produits pharmaceutiques existent essentiellement pour promouvoir et protéger la santé humaine. Leur but primaire étant de garantir la qualité l'innocuité et l'efficacité de tout produit prescrit et/ou vendu aux patients. Ces démarches de protection se traduisaient dans l'approche classique par différents tests exigés tout au long des étapes de conception et surtout après obtention du produit pharmaceutique fini.

Dans l'approche de la qualité par conception on retrouve un système de contrôle totalement différent qui privilégie une gestion de tout risque potentiel en amont pour prévenir tout problème et garantir ainsi un médicament de qualité en aval.

Ce type de contrôle pourrait constituer un motif de refus de la requête d'enregistrement en Algérie. Il est donc requis de proposer une représentation de la stratégie de contrôle basée sur la compréhension de l'interaction produit/procédé et des liens avec les matières entrantes et intermédiaires. Cette représentation peut être un élément essentiel lors du dépôt d'un dossier

d'autorisation car elle illustre les moyens mis en œuvre pour garantir la maîtrise de la qualité du produit fabriqué (spécifications) et celle du procédé.

3.6.3. Aspect financier

Le coût total de la mise en place du QbD peut représenter un obstacle pour l'entreprise surtout que le bénéfice n'est pas immédiat. Un déplacement de fonds supplémentaire pourrait être dissuasif pour l'application de ce changement.

4. Discussion

Dans les années précédentes, El Kendi a connu une expansion remarquable ne serait ce que dans le nombre de produit pharmaceutique qu'elle conçoit de plus en plus, d'année en année. En apparence donc, tout semble bien aller avec leur approche de production, seulement les pertes perpétuelles en matières et en produit fini démontrent une certaine lacune dans leur système de conception, un changement pourrait s'avérer être bénéfique.

Seulement une éventuelle implantation de l'approche QbD ne pourra se faire que si et seulement si l'entreprise est convaincue par les avantages que pourrait conférer l'application du système QbD.

Suivant les outils proposés pour l'application et en prenant compte des obstacles pouvant être encouru, El Kendi ne procédera au changement que si la balance penche naturellement vers un intérêt significatif en comparaison avec l'ancienne approche.

Il est cependant nécessaire de savoir que l'industrie El Kendi ne pourra apprécier les intérêts de l'approche dans leur intégralité que si elle veille à la bonne application du QbD dans ses unités de production, et donc uniquement si elle se donne le temps et les moyens de surmonter les obstacles qu'elle pourrait avoir au début de la transition.

De façon générale, les obstacles pourraient être traités un à un comme suit :

- ✓ Personnel

Il est établi que les réticences du personnel face au changement peuvent porter préjudice au bon déroulement de la procédure d'implantation du QbD, un tel risque peut être dissuasif. L'industriel devra donc garder en tète qu'après une certaine période d'adaptation, le personnel changera d'état d'esprit et abandonnera ses réserves au fur et à mesure qu'il métrisera tout les aspects d'application du QbD. Ce processus d'adaptation sera d'autant plus rapide, si les

dirigeants des unités de production s'emploient (s'engagent) à motiver leurs operateurs.

✓ Autorisation réglementaire

A fin de faciliter l'obtention d'accord pour les industriels intéressés par la mise en place de l'approche QbD notamment El Kendi, une sensibilisation –à la dite procédure- des autorités en charge pourrait faciliter la compréhension des dossiers d'enregistrement.

Aussi, des dispositions devraient être prises pour intégrer ce procédé comme éventualité dans le système de libération, et cela en étudiant la procédure tout en prenant en compte les expériences préalables des autres pays.

✓ Aspect financier

Il est impératif que les responsables de l'entreprise El Kendi sachent que l'amortissement des fonds engagés dans ce changement ne se fera qu'après une certaine période et qu'ils devraient ainsi considérer cette transaction comme étant un investissement à long terme qui leur permettra de réaliser des bénéfices en temps et en argent. La patience est donc requise pour mener à bien ce changement.

En définitif il est donc à noter que l'obstacle réglementaire est le seul aspect sur le quel El Kendi n'a pas un total pouvoir, en effet une motivation suffisante pourrait conduire a des résultats satisfaisant et évincer tout problème pouvant se présenter au début de la démarche, seul un refus d'enregistrement pourrait freiner l'entreprise et retarder la transition.

Tous ces efforts seront naturellement récompensés après implantation de l'approche au sein de l'entreprise, un certains nombres d'améliorations se feront ressentir au niveau de la gestion des procédures et de leurs bénéfices.

Ces améliorations se résument essentiellement en une meilleure assurance de la qualité du produit, obtention d'un procédé plus sure, diminution des dossiers de déviation et du pourcentage de produits perdus, optimisation du coût des matières, plus grande facilité des changements post approbation et possibilité de mise en œuvre d'un système qualité efficient d'exploitation. Le QbD permet également un meilleur transfert de technologie dont l'objectif est de transférer les connaissances sur le produit et le procédé, du site de développement au site de production. Ce transfert peut également avoir lieu entre deux sites de production. Cette connaissance est à l'origine du procédé de

fabrication, de la stratégie de surveillance et de l'approche des processus de validation et d'amélioration continue.

Ainsi la création d'un design space confère une meilleure gestion du procédé de fabrication et une flexibilité dans le mode d'action. Cela en établissant les domaines de variations possibles des paramètres, permettant ainsi une maintenance de la qualité et la mise en place d'un process plus sure.

De façon plus générale, certaines questions restent en suspend par rapport a l'application du QbD sur une plus grande échelle; est-ce plus aisé pour les grands ou pour les petits laboratoires de mettre en place le QbD ? Quel facteur est décisif pour mener à bien le changement ? Les questions sont loin d'être tranchées. Pour certains, les ressources humaines et financières seraient à l'avantage des grands groupes, qui peuvent davantage disposer d'équipes pluridisciplinaires et de moyens techniques. Pour d'autres au contraire, le facteur humain l'emporte et la taille et l'inertie des gros laboratoires joueraient en leur défaveur. Quoi qu'il en soit, bien que la mise en place du QbD mobilise du temps et de l'énergie, il y a fort à parier qu'il deviendra la norme d'ici quelques années seulement. C'est aussi une question de compétitivité.

Et pour donner confiance aux autorités de régulation sur la maîtrise du procédé et bénéficier de la flexibilité réglementaire qu'offre le Design Space, les entreprises pharmaceutiques doivent désormais miser sur la transparence et la communication envers les autorités. Ce qui n'était pas forcément le cas jusqu'à présent. Au sein même des usines, le QbD implique également une réorganisation totale, afin de mettre en relation forte des services qui ne collaboraient pas étroitement auparavant, à savoir les équipes de R&D, de l'analytique, les ingénieristes, les services réglementaires et administratifs.

L'étude de cette approche dans son ensemble nous a permis de mettre en évidence l'aspect préventif du QbD. En effet, le cheminement d'une production pharmaceutique suivant les étapes d'un tel système diminuerait considérablement le temps et les frais employés pour garantir l'obtention d'un produit conforme aux normes exigées.

Cependant, l'application potentielle d'un tel procédé en Algérie reste encore relativement incertaine et prématurée bien qu'elle puisse être énormément profitable aux industriels. Dépendantes d'un certain nombre de facteurs qu'elles pourront surmonter et d'autres au contraire indépendants de leur volonté, les industries pharmaceutique établies en Algérie ont encore quelques barrières à dépasser avant d'arriver à bout de toutes les contraintes qu'un tel changement implique.

L'industrie pharmaceutique en Algérie est naissante et l'introduction de ces normes dans la législation Algérienne permettrait d'améliorer la qualité des médicaments, et faciliterait à long terme la tâche aux producteurs pharmaceutiques en pleine expansion, il est donc nécessaire d'avoir la conviction que le changement à du bon et qu'un procédé même ayant fait ses preuves au fil des années n'est plus forcément le meilleur système dont pourrait bénéficier l'industrie pour optimiser ses rendement en terme de qualité et de quantité.

Glossaire

Attributs critiques de qualité (CQA)

Définis comme étant une propriété ou caractéristique physique, chimique biologique ou microbiologique qui devrait demeurer dans des limites fourchette, intervalle, pour assurer le niveau de qualité requis pour le produit (exemples : teneur, dissolution ou désagrégation, teneur en eau si hydrolyse polymorphisme...).Considérés comme des caractéristiques de contrôle, ces attributs pourront servir de base pour les spécifications.

Autorisation de mis sur le marché (AMM)

Autorisation nécessaire pour qu'un laboratoire puisse mettre un médicament à la disposition du public. Elle est accordée par l'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) après l'étude d'un dossier devant montrer l'intérêt et l'absence de toxicité du produit.

Cycle de vie

C'est toutes les phases par lesquelles un produit peut passer dans sa vie : du développement initial, passant par le marketing, jusqu'à l'arrêt du produit.

Espace de conception (Design Space)

Espace à l'intérieur duquel chaque paramètre peut varier en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.

Il s'agit de la combinaison multidimensionnelle et l'interaction des variables d'entrée (par exemple, le matériel attribut) et des paramètres de processus qui ont été démontrés pour fournir une assurance de qualité. Travailler dans l'espace de conception n'est pas considéré comme un changement. Tout mouvement en dehors de l'espace de conception est considéré comme un changement et devrait normalement engager un processus de changement auprès de l'approbation réglementaire. L'espace de conception est proposé par le demandeur et est soumis à une évaluation et d'approbation réglementaire.

Paramètres critiques du processus (CPP)

C'est un paramètre qui intervient au cours du procédé, sa variabilité a un impact sur un attribut critique de qualité (CQA) et doit donc être surveillé ou contrôlé pour assurer que le procédé conduit bien au niveau de la qualité attendue.

Profil de la qualité cible du produit (QTPP)

Un résumé des caractéristiques de qualité du médicament qui, à l'idéal et à priori, devront être atteintes pour assurer le niveau de qualité requis, en prenant en considération la sécurité et l'efficacité du médicament.

Qualité

Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit lui conférant l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

Qualité par conception (QbD)

L'élaboration du niveau de qualité se fait au moment de la phase conception / développement : c'est la qualité par conception (QbD).

C'est une approche systématique de développement qui commence avec des objectifs prédéfinis et met l'accent sur le produit, la compréhension du procédé et sa maitrise, fondée sur des données scientifiques et sur la gestion des risques de qualité.

Robustesse du procédé

Capacité d'un procédé à tolérer une variabilité des composants et des modifications de procédé et d'équipement sans impact négatif sur la qualité du produit.

Stratégie de contrôle

Un ensemble prévu de contrôle de l'actuelle compréhension du produit et du procédé qui assure la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure des paramètres et des attributs liés à la substance médicamenteuse et du matériel de produit pharmaceutique et les composants, les installations et les conditions de fonctionnement de l'équipement, des contrôles en cours de fabrication, les spécifications du produit fini et les méthodes associées et la fréquence de surveillance et de contrôle. (ICH Q10).

Technologie analytique des procédés (process analytical technology) (PAT) :

Système basé sur le suivi et l'analyse de mesures en cours de fabrication dans l'atelier, des paramètres critiques et des indicateurs de performance, qui permettent d'atteindre la maitrise du procédé de fabrication.

Le terme « analytical » doit être pris au sens large pour inclure tout moyen, méthode, technique ou technologie à intégrer en un système bouclé, multidisciplinaire d'amélioration continue.

Test de libération en temps réel

La capacité d'évaluer et garantir la qualité du produit en cours de fabrication et/ou produit final sur la base de données de processus, qui comprennent généralement une combinaison valide des attributs de matériel de mesure et de contrôle de processus.

Références bibliographiques

-A-

Article L.5111-1 du code de la santé publique, février 2007.

Article L.5121-9 du code de la santé publique, décembre 2011.

Atlas de poche de pharmacologie p6-7

-C-

CDER;FDA, Pharmaceutical cGMPs, septembre 2004.

Christian VIVARE, Pascal ALBINI ; QbD et design space : Qui Quoi Comment et surtout pourquoi?, Association A3P, juillet 2013.

Cours pharmacie galénique ; les comprimés, faculté de pharmacie de MONASTIR, DCEP1, 2013/2014

-G-

G. DEBOUTTE ; quality by design la nouvelle philosophie, magazine INDUSTRIE PHARMA, juillet 2010.(http://www.industrie.com/pharma/quality-by-design-la-nouvelle-philosophie,36592)

-H-

Le Hir, Abrégé de galénique, p255-256

Le Hir, Abrégé de galénique, p257-258

Le Hir, Abrégé de galénique, p259-260

Le Hir, Abrégé de galénique, p262-263

Http://www.gsk.fr/

-I-

ICH Q8, R2, Aout 2009

INDUSTRIE PHARMA magasine ; une application aux produits génériques, octobre 2013)

-M-

Ministère des affaires sociales et de la santé, qu'est ce qu'un médicament ?, septembre 2013. (http://www.sante.gouv.fr/medicaments,1969.html)

-P-

Pr P.Trouiller ; histoire de la pharmacie, université Joseph Fourier de Grenoble, 2010/2011.

-Q-

Qualitique n°232, l'industrie pharmaceutique en mutation- Mars 2012.

-R-

R.Olivier ; intérêt de l'approche quality by design, le journal les ÉCHOS, juin 2013.

Roxane Lambert ; l'importance de l'approche qualité dans la mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique, Université de Lorraine ,2013

-Y-

Y. ROCHE ; les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8 Q9 Q10, membre titulaire de l'académie nationale de pharmacie, 2 Mars 2011

Résumé

Ce mémoire a pour ambition de traiter les aspects qui caractérisent une vision de production encore peu connu dans l'industrie pharmaceutique Algérienne. En effet, une évolution culturelle s'est faite ressentir ces dernières années dans ce secteur délaissant d'anciennes approches tout en s'inspirant d'éléments plus innovateurs dans la conception de l'approche.

Communément appelée QbD (quality by design) cette approche marque le passage vers une méthodologie d'action plus élaborée qui vise à mieux explorer les caractéristiques des molécules, à mieux connaître le procédé de fabrication tout en identifiant les paramètres critiques de la conception du produit pharmaceutique afin qu'il puisse assurer les objectifs thérapeutiques attendus.

Suivant les paramètres caractérisant cette nouvelle approche une proposition de sa mise en application dans une unité de production locale a été réalisée, exposant les efforts à fournir, les outils nécessaires ainsi que les obstacles à surmonter pour réaliser un tel changement d'approche.

Mots clé :

QbD, ICH, espace de conception, Contrôle qualité, Gestion des risques.

Abstract

The aim of this thesis is to address aspects that characterize a production a still little known in the Algerian pharmaceutical industry. In fact, a cultural shift has been felt in recent years in this sector abandoning old approaches while drawing more innovative elements in the design of the approach.

Commonly known as QbD (quality by design), this approach marks the transition to a more sophisticated methodology of action which enhances the exploration of the molecules characteristics, to better understand the manufacturing process while identifying critical design parameters of the pharmaceutical product in order to reach the targeted therapeutic objectives.

Following the parameters characterizing this new approach, a proposed implementation to a local production unite was performed exposing the efforts to provide, the necessary tools and the obstacles to overcome to achieve such a changement.

Key words:

QbD, ICH, Design Space, quality control, risk assessemnt