



REPUBLIQUE ALGERIENNE  
DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

---

EVALUATION DU NIVEAU DES EXIGENCES  
REGLEMENTAIRES EN VUE DE L'ENREGISTREMENT, LA  
FABRICATION ET LE CONDITIONNEMENT D'UNE  
SPECIALITE PHARMACEUTIQUE

---

**Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de :**

**Docteur en Pharmacie**

Session juillet 2020

Présentée par :

**Talem Meriem  
Gourou Houda Dounia  
Abdellaoui Mohammed**

**Promotrice : Pr S. DJERMOUNE**

Année universitaire

**2019-2020**

## REMERCIEMENTS

Nos remerciements s'adressent en premier lieu au bon DIEU, qui nous a donné la force et les moyens pour continuer et accomplir nos études et qui a mis dans notre chemin les bonnes personnes et nous a confié aux bonnes mains.

Nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail en particulier à Notre promotrice : professeur Djermoune pour son aide efficace, ses conseils judicieux qui ont amélioré la réalisation de ce mémoire pour le temps qu'elle nous a consacré, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire

Nous adressons nos sincères remerciements aux membres de jury présidente ; examinatrice et promotrice chargés de la soutenance de notre projet de fin d'étude.

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries. » Marcel Proust

*Merci*  
du fond du ♥.

## *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire à :*

*Mon père, Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*Mes chères sœurs que Je suis si reconnaissante de les avoir à mes côtés : AMINA , FATMA , NAWEL , SOUMIA, HASSINA , WAHIBA  
Mes collègues et amis avec qui j'ai eu la chance de traverser ce parcours Et bien évidemment G.DOUNIA et A.MOHAMMED*

*MERJEM*

*Je dédie ce mémoire à :*

*Ma Mère, Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*Ma chère Tente , que Je suis si reconnaissante de l'avoir à ma côtés : AMINA  
Mes collègues et amis avec qui j'ai eu la chance de traverser ce parcours Et bien évidemment T.MERJEM et A.MOHAMMED*

*DOUNIA*

*Je dédie ce mémoire à :*

*Mes parents, Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de vous.*

*Mes sœurs et mes frères, que Je suis si reconnaissante de l'avoir à ma côtés*

*Mes collègues et amis avec qui j'ai eu la chance de traverser ce parcours Et bien évidemment T.MERJEM et G.DOUNIA*

*MOHAMMED*



## Liste des matières

Remerciment.....	I
Dédicace.....	II
Liste des tableaux.....	VII
Liste des figures .....	VIII
Liste des diminutifs .....	X
1-Introduction .....	1
2-Objectifs .....	3
3- Partie théorique.....	4
3-1 Généralités et définitions .....	4
3-1-1 Définitions du médicament .....	4
3-1-1-1 Définition juridique du médicament .....	4
3-1-1-2 Autre définition d'un médicament .....	4
3-1-2 Médicament princeps et générique .....	6
3-1-3 Spécialité pharmaceutique.....	8
3-1-4 Etablissement pharmaceutique .....	8
3-1-5 Vie d'un médicament .....	9
3-1-6 Production du médicament, c'est quoi ?.....	10
3-2 Bonnes Pratiques de Fabrication .....	12
3-2-1 Définition de la qualité .....	12
3-2-2 Différents niveaux de Qualité .....	12
3-2-2-1 Gestion de la qualité.....	13
3-2-2-2 Assurance qualité .....	13
3-2-2-3 Contrôle qualité .....	14
3-2-3 Définition des Bonnes Pratiques .....	14
3-2-4 Définition des BPF .....	15
3-2-4-1 Champs d'applications des BPF.....	16
3-2-4-2 Objectifs des BPF .....	16

3-2-5 Dix grands principes des BPF .....	16
3-2-6 Des 5M .....	17
3-2-7 BPF européennes .....	18
3-2-8 BPF algériennes.....	24
<b>3-3 Dossier d’Autorisation de Mise sur le Marché .....</b>	<b>40</b>
3-3-1 Format CTD .....	41
3-3-2 En Europe on parle d’ « AMM ».....	44
3-3-2-1 procédure centralisée.....	44
3-3-2-2 procédure décentralisée.....	45
3-3-2-3 procédure nationale.....	45
3-3-2-4 procédure de reconnaissance mutuelle.....	45
3-3-3 En France on parle d’ « AMM ».....	47
<b>3-4 principaux procédés industriels de fabrication des médicaments .....</b>	<b>49</b>
3-4-1 Comprimés .....	49
3-4-1-1 procédé de fabrication .....	49
3-4-2 capsules .....	51
3-4-2-1 capsules à enveloppe dure ou gélules .....	51
3-4-2-2 capsules molles .....	51
3-4-2-3 procédé de Fabrication .....	52
3-4-3 suppositoires .....	53
3-4-3-1 procédé de fabrication.....	53
3-4-4 Sirops .....	54
3-4-4-1 procédé de fabrication.....	54
3-4-5 Les Suspensions.....	55
3-4-5-1 Procédé de fabrication.....	55
3-4-6 Collyres.....	57
3-4-6-1 Procédé de fabrication.....	57
3-4-7 Emulsions.....	58

3-4-7-1 procédé de fabrication.....	58
3-4-8 pommades .....	60
3-4-8-1 procédé de fabrication .....	61
3-4-9 gels .....	61
3-4-9-1 procédé de fabrication .....	62
3-4-10 préparations injectables .....	64
3-4-10-1 procédé de Fabrication .....	64
<b>3-5 Dossier de lot .....</b>	<b>67</b>
3-5-1 Notion de lot pharmaceutique .....	67
3-5-1-1 Définition de lot .....	67
3-5-1-2 Numéro de lot .....	67
3-5-1-3 Taille de lot .....	67
3-5-2 Dossier de lot .....	67
3-5-2-1 Définition .....	67
3-5-2-2 Intérêt de dossier de lot .....	69
3-5-2-3 Contenu du dossier de lot .....	71
<b>4- Partie pratique.....</b>	<b>72</b>
<b>4-1 Matériel et méthode .....</b>	<b>72</b>
4-1-1 Composition du dossier d'enregistrement .....	72
4-1-2 Structure du dossier de lot .....	73
<b>4-2 Résultats et discussion .....</b>	<b>74</b>
4-2-1 Analyse comparative du niveau des exigences entre les BPF algériennes et les BPF européennes.....	74
4-2-1-1 : Discussion.....	74
4-2-1-2 : Résultats et Discussion pour le système qualité « Personnel ».....	76
4-2-1-3 : Résultats et Discussion pour le système qualité « Matériel ».....	78
4-2-1-4 : Résultats et Discussion pour le système qualité « Locaux ».....	79
4-2-1-5 : Résultats et Discussion pour le système qualité « Production ».....	80
4-2-1-6 : Résultats et Discussion pour le système qualité « Contrôle qualité ».....	82

4-2-1-7 : Résultats et Discussion pour le système qualité « Documentation ».....	86
4-2-1-8 : Résultats et Discussion pour le système qualité « Réclamations ».....	86
4-2-1-9 : Résultats et Discussion pour le système qualité « Rappels ».....	88
4-2-1-10 : Résultats et Discussion pour le système qualité « Auto-inspection ».....	90
4-2-2 Comparaison des exigences BPF pour le dossier de lot de fabrication et de conditionnement entre les BPF algériennes et européennes.....	91
4-2-3 Etude comparative entre la procédure d'enregistrement du médicament en Europe et en Algérie.....	94
4-2-3-1 cas de la procédure centralisée en Europe .....	94
4-2-3-2 cas de la procédure d'enregistrement du médicament en Algérie .....	95
4-2-4 Protocole d'enregistrement d'un médicament en Algérie.....	98
4-2-5 Organisation du dossier de lot .....	100
4-2-5-1 Protocole du dossier de fabrication du lot.....	100
4-2-5-2 Protocole du dossier de conditionnement du lot.....	102
4-2-5-3 Protocole du dossier de contrôle du lot .....	103
<b>5- conclusion .....</b>	<b>105</b>
<b>6-Bibliographie .....</b>	<b>106</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Bonnes pratiques de fabrication européennes.....	19
<b>Tableau 2</b> : Bonnes pratiques de fabrication algériennes .....	25
<b>Tableau 3</b> : Format CTD princeps/générique .....	43
<b>Tableau 4</b> : Parties du dossier d'enregistrement.....	73
<b>Tableau 5</b> : comparaison entre la structure des référentiels des BPF Algériennes et les BPF Européennes .....	74
<b>Tableau 6</b> : Protocole d'enregistrement d'un médicament en Algérie.....	98
<b>Tableau 7</b> : Protocole du dossier de fabrication du lot.....	101
<b>Tableau 8</b> : Protocole du dossier de conditionnement du lot.....	102
<b>Tableau 9</b> : Protocole du dossier de contrôle du lot.....	103



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Médicaments génériques et princeps .....	8
<b>Figure 2</b> : Vie du médicament .....	10
<b>Figure 3</b> : Schéma Production du médicament .....	11
<b>Figure 4</b> : Schémas des différents niveaux de la qualité.....	13
<b>Figure 5</b> : Schémas du Cadre de la qualité durant le cycle de vie d'un médicament.....	15
<b>Figure 6</b> : Diagramme d'Ishikawa.....	18
<b>Figure 7</b> : Schéma de procédé de fabrication des comprimés.....	50
<b>Figure 8</b> : Schéma de procédé de fabrication des capsules .....	52
<b>Figure 9</b> : Schéma de procédé de fabrication des suppositoires .....	53
<b>Figure 10</b> : Schéma de procédé de fabrication des sirops .....	54
<b>Figure 11</b> : Schéma de procédé de fabrication des suspensions .....	56
<b>Figure 12</b> : Schéma de procédé de fabrication des collyres.....	58
<b>Figure 13</b> : Schéma de procédé de fabrication des émulsions.....	59
<b>Figure 14</b> : Schéma de la composition et différents types de pommades.....	60
<b>Figure 15</b> : Schéma de procédé de fabrication des gels.....	63
<b>Figure 16</b> : Schéma de procédé de fabrication des liquides injectables .....	65
<b>Figure 17</b> : Schéma de procédé de fabrication des poudres injectables .....	66
<b>Figure 18</b> : Différences entre la structure des BPF algériennes et européennes .....	75
<b>Figure 19</b> : Comparaison entre le niveau des exigences par système qualité entre les BPF algériennes et les BPF européennes .....	76
<b>Figure 20</b> : Différence des exigences entre le système qualité « Personnel » des BPF algériennes et européennes .....	77
<b>Figure 21</b> : Différence des exigences entre le système qualité « Matériel » des BPF algériennes et européennes .....	78

<b>Figure 22</b> : Différence des exigences entre le système qualité « Locaux » des BPF algériennes et européennes.....	79
<b>Figure 23</b> : Différence des exigences entre le système qualité « Production » des BPF algériennes et européennes .....	80
<b>Figure 24</b> : Différence des exigences entre le système qualité « Contrôle qualité » des BPF algériennes et européennes .....	82
<b>Figure 25</b> : Différence des exigences entre le système qualité « Réclamations » des BPF algériennes et européennes .....	86
<b>Figure 26</b> : Différence des exigences entre le système qualité « Rappels » des BPF algériennes et européennes.....	89
<b>Figure 27</b> : Différence entre le système qualité « Auto-inspection » des BPF algériennes et européennes.....	90
<b>Figure 28</b> : Niveaux des exigences BPF pour le dossier de lot de fabrication et de conditionnement entre les BPF algériennes et européennes .....	92
<b>Figure 29</b> : Processus d'enregistrement centralisé du médicament par l'union européenne.....	94
<b>Figure 30</b> : Processus d'enregistrement des médicaments en Algérie.....	95

### *Liste des diminutifs*

**AC** : article de conditionnement

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ANSM** : agence française de sécurité du médicament et des produits de santé

**ARM** : accords de reconnaissance mutuelle

**ATU** : autorisation temporaire d'utilisation

**BP** : bonne pratique

**BPF** : bonne pratique de fabrication

**CTD** : Common technical document

**CHMP** : Committee for medicinal for human use

**CLV** : certificat de libre vente

**CQ** : control qualité

**DE** : décision d'enregistrement

**DCI** : dénomination commune international

**EMA** : agence européenne du médicament

**HT** : hors taxes

**ISO** : organisation internationale de normalisation

**ICH** : conseil international d'harmonisation

**INAPI** : institut national algérien de propriété industriel

**LD** : ligne directrice

**LNCPP** : laboratoire national de control de produit pharmaceutique

**MP** : matière première

**MSPRH** : ministère de la santé de la population et de réforme hospitalière

**OMS** : organisation mondiale de santé

**PA** : principe actif

**PF** : produit fini

**PPA** : prix public achat.

**EUR** : pharmacopée européenne

**RCP** : résumé des caractéristiques du produit

**PGR** : plans de gestion des risques

**P.S.O** : Produit semi ouvert

**OF** : Ordre de fabrication

## **1-Introduction :**

Le médicament est une substance administrée à l'homme ou à l'animal en vue de corriger ou modifier une ou plusieurs de ses fonctions organiques. Il présente des effets thérapeutiques (préventifs ou curatifs) et parfois des effets toxiques. Cette toxicité peut provenir d'interactions médicamenteuses, de mésusages mais aussi d'une mauvaise qualité du médicament.

L'objectif de la qualité d'un produit de santé est alors de garantir une efficacité et une sécurité suffisante pour le patient. Pour répondre à cette attente primordiale, les industries pharmaceutiques doivent s'adapter aux différentes évolutions avec une amélioration du niveau de qualité requis, et passage des systèmes de contrôle de la qualité, à l'assurance de la qualité, et aujourd'hui à la maîtrise des risques.

Seul un système d'assurance de la qualité intégrant l'analyse des risques, la maîtrise de tous les paramètres et une traçabilité totale des opérations via un dossier de lot bien maîtrisé, peut aujourd'hui autoriser la libération d'un produit sur le marché.

La documentation est une partie essentielle de l'assurance qualité, elle relie tous les aspects des BPF, l'industrie pharmaceutique doit posséder une bonne structure documentaire, C'est dans ce contexte de traçabilité exigée et justifiée que se situe le dossier de lot.

De ce fait, les questions évoquées sont de savoir quelle est alors la constitution de ce dossier ? Et est ce qu'il est conforme aux exigences de bonnes pratiques de fabrication ?

Cette thèse comporte deux parties :

Une partie théorique : comporte des généralités sur les médicaments, les bonnes pratiques de fabrication, le dossier d'autorisation de mise sur le marché, ainsi les principaux procédés industriels de fabrication des médicaments et enfin le dossier de lot.

Une partie pratique :englobe matériel et méthode ,ainsi résultats et discussion de l'analyse comparative du niveau d'exigences entre les BPF algériennes et européennes d'une part ,et les exigences BPF pour le dossier de lot de fabrication et de conditionnement d'autre part ,et en dernier lieu ,la comparaison entre la procédure d'enregistrement du médicament en Europe et en Algérie .

## 2-Objectifs :

Dans ce contexte de crise sanitaire due à la pandémie mondiale causée par le coronavirus rendant notre évaluation des pratiques professionnelles, en usine de production pharmaceutique, impossible, nous nous sommes donnés comme objectifs de répertorier les textes réglementaires cadrant, les bonnes pratiques de fabrication (BPF), l'enregistrement des médicaments à usage humain et les exigences pour les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement d'une spécialité pharmaceutique, en Algérie et en Europe.

Dans le but, d'une part, d'analyser leur contenu et d'évaluer leur niveau d'exigences par une étude comparative. Et d'autre part, élaborer un protocole décrivant les démarches à suivre pour l'enregistrement d'un médicament en Algérie. Ainsi, qu'un protocole pour l'élaboration d'un protocole général pour les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement.

## 3- Partie théorique :

### 3-1 Généralités et définitions :

#### 3-1-1 Définitions du médicament :

##### 3-1-1-1 Définition juridique du médicament :

Selon l'OMS et la réglementation Algérienne, le médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ». (Loi n° 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant la loi 85 - 05 du 16 février 1985 relative à la promotion et la protection de la santé).

**3-1-1-2 Autre définition d'un médicament :** On entend par présentation médicamenteuse, le produit tel qu'il est délivré au patient, c'est-à-dire la forme galénique avec tous ses composants : le ou les principes actifs, les substances auxiliaires ou excipients, les articles de conditionnement, l'étiquetage et la notice. [1]

**A- Principe actif :** une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues ; il peut s'exister sous plusieurs formes cristallines ou sous forme de dérivés tels que sels, hydrates...le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité.

**B- Excipient :**(véhicule /base) :Tout composant autre que le principe actif(s)qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication, sa fonction est de servir de vecteur au(x)principe actif(s),ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant



ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profile biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. ; Une seule propriété est commune à tous les excipients : l'inertie vis-à-vis du principe actif (il ne doit ni inhiber, ni augmenter l'activité) ; vis -à -vis du matériau de conditionnement (il ne doit ni les dissoudre, ni inversement être absorbés par ceux-ci), et vis-à-vis de l'organisme (en principe il n'a aucune activité propre). [1]

### **C- Matériaux de conditionnement :**

**a-Définition :** le terme de conditionnement recouvre toutes les opérations y compris le remplissage et l'étiquetage que doit subir un produit vrac en vue de définir un produit fini.

**b-Rôle :** le conditionnement ou emballage d'un médicament a pour rôle de protection, un rôle fonctionnel (facilite l'emploi du médicament) et un rôle d'identification et d'information (étiquetage, des notices avec mode d'emploi).

### **c-Différents types de conditionnement :**

**Conditionnement primaire :** C'est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvré est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur.

### **Conditionnement secondaire :**

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice.

Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing. [2]

**3-1-2 Médicament princeps et générique :** On peut distinguer deux types de médicaments selon leurs composants et leurs modes d'enregistrement réglementaire :

#### **A- Médicaments princeps :**

Un médicament princeps (d'origine ou de référence) peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et cependant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'AMM. Une copie du produit original peut ensuite être développée et commercialisée par d'autres laboratoires sous forme de médicament générique.

Par ailleurs, les princeps représentent quelques points faibles ; les marques sont génératrices de monopoles et de domination du marché. Les princeps sont des médicaments caractérisés par un prix de vente, souvent, cher. Ils sont concurrencés par les génériques, donc ils risquent de perdre leurs parts de marché en faveur des génériques qui présentent de meilleurs prix. Enfin, le dispositif de tarif de référence présente une menace pour les médicaments de marque dans la mesure où il est, le plus souvent, aligné sur le prix du médicament générique le moins cher sur le marché. [3]

#### **B - Médicaments génériques :**

\*Selon L'OMS :

« Les génériques sont des copies conformes de médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits

princeps et sont de ce fait interchangeables. Ils doivent, en outre, présenter un avantage économique. » [3]

Un médicament générique est l'équivalent d'un médicament original (ou "princeps"), qui n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle, produit et vendu sous Dénomination Commune Internationale (DCI).

Il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique et d'une sécurité identique. Alors le générique ne peut pas avoir de nouvelles indications que la molécule princeps qu'il copie, de même, sa notice scientifique ne peut être transformée qu'après modification de la notice de la molécule princeps. En revanche, le goût, la couleur, les excipients utilisés peuvent être différents, donc un générique est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique (Figure 1).

\*Selon l'article 210 du titre V de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 Juillet 2018 relative à la santé, la spécialité générique d'une spécialité de référence est :

« Tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s)actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble nécessaire et suffisant à elles seules pour son évaluation »

On distingue trois types de génériques :

#### **A-Copie-copie :**

C'est une copie conforme du médicament original (même PA, même forme galénique, et mêmes excipients).

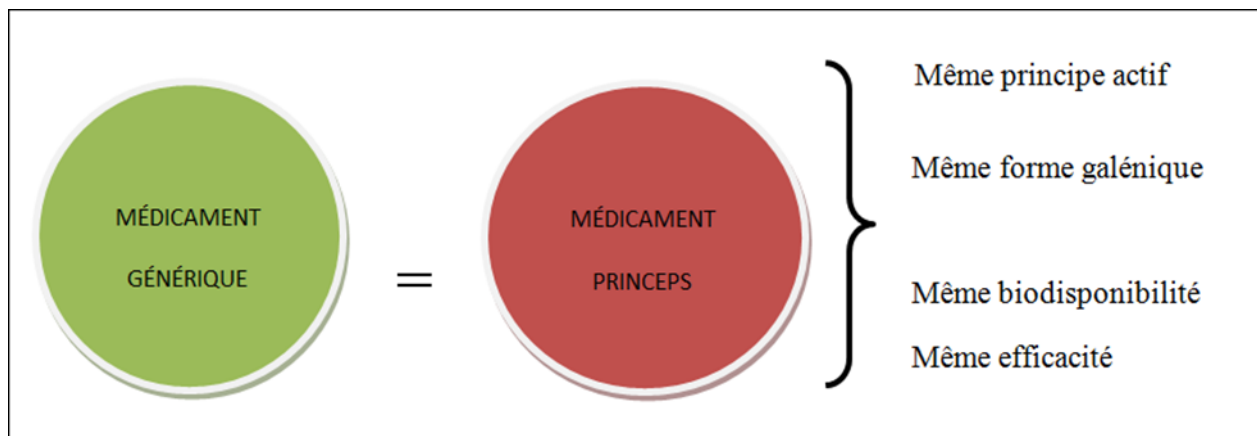
### B- Médicaments essentiellement similaires :

L'excipient change mais ni le PA, ni sa quantité, ni la forme galénique ne changent. Ces médicaments doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament de référence.

### C-Médicaments assimilables :

La forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique de PA change (un sel au lieu de base par exemple), ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament de référence. [4]

La figure ci-dessous (fig1) représente la différence entre le médicament princeps et générique.



**Figure 1 : Médicaments génériques et princeps [5]**

**3-1-3 Spécialité pharmaceutique :** est définie selon l'article 210 du chapitre 2 de titre 5 de la loi 2018 du code algérien de santé publique comme : « Tout médicament préparé à l'avance présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ».

### 3-1-4 Etablissement pharmaceutique :

Selon l'article 218 du chapitre 3 de titre 5 de la loi 2018 du code Algérien de santé : L'établissement pharmaceutique est une société organisée selon les formes juridiques prévues par le code du commerce et soumise à l'agrément des services compétents du ministère chargé de la santé ....

Et l'article 219 de la même loi : les établissements pharmaceutiques sont des établissements de fabrication, d'exploitation, d'importation, d'exportation, et de distribution en gros des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine ....

Selon article R5124-2 modifié par décret n°2017-20 du 9 janvier 2017 – art 1 du code de santé publique France :

Etablissement pharmaceutique pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves, l'établissement pharmaceutique ouvert par l'Agence nationale de santé publique, se livrant à des opérations d'achat, de fabrication, d'importation, d'exportation de produits nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires graves, en vue de leur distribution.

Cet établissement pharmaceutique se livre, le cas échéant, à des opérations d'exploitation comprenant l'information, la pharmacovigilance, le suivi des lots et, s'il y a lieu, leur retrait ainsi que les opérations de stockage correspondantes. La réalisation de tout ou partie de ces opérations peut être confiée à un tiers dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe leurs obligations respectives.

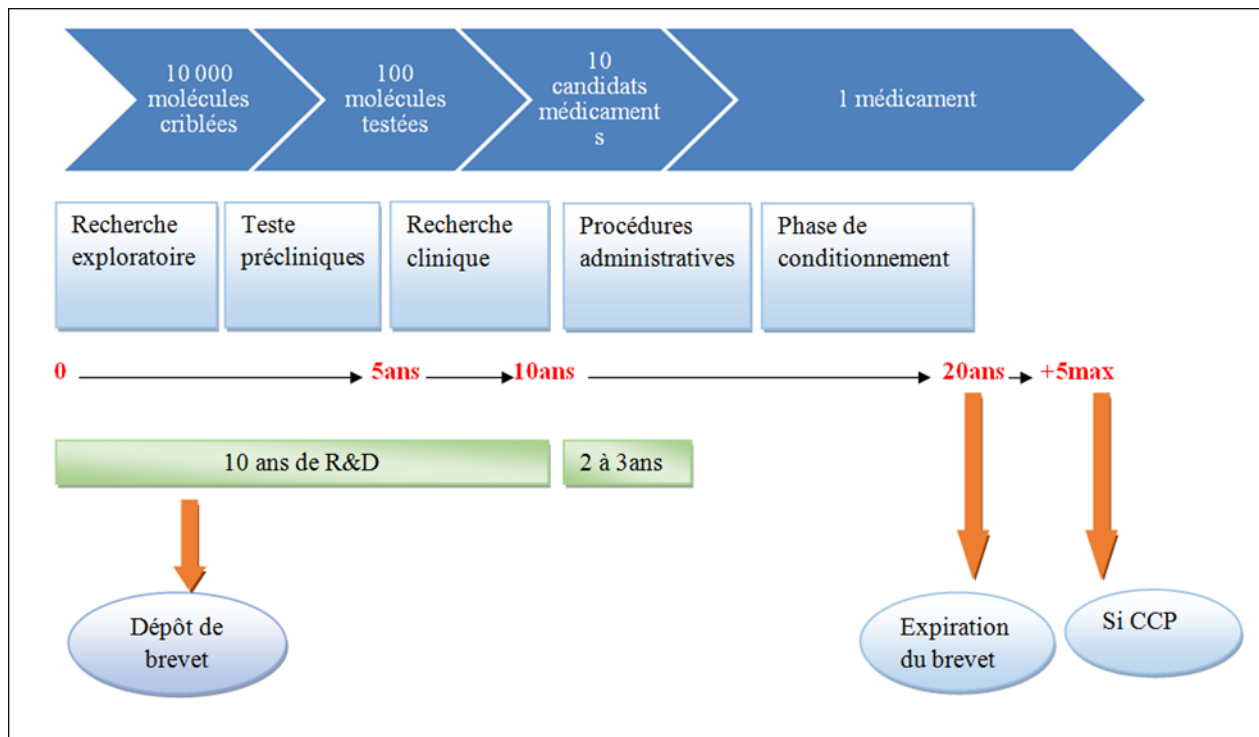
### **3-1-5 Vie d'un médicament :**

Il y a 2 temps : celui de la conception et celui de la fabrication :

-Dans le premier temps : le galéniste en collaboration étroite avec l'analyste met tout en œuvre pour réaliser une formule de médicament, la meilleure possibilité dans l'état des connaissances scientifiques du moment.

-Dans le second temps, son objectif est de reproduire en quantités industrielles des médicaments conformes à la qualité du lot de prototype qui a servi aux essais cliniques ; il le fait en appliquant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments et après une autorisation de mise sur le marché (AMM) est adressée à l'autorité ministérielle compétente, l'AMM obtenue le fabricant peut aborder la période de fabrication industrielle. [1]

La figure suivante(Fig.1) représente les étapes par lesquelles passent la conception d'un médicament ainsi que la durée approximative de chacune d'elle.



**Figure 2 : Vie du médicament**

### 3-1-6 Production du médicament, c'est quoi ?

Dans un souci de vulgarisation, la production d'un médicament peut être définie par une simple formule : Fabrication+Conditionnement+Maintenance+logistique=Production.

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité. Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (bonnes pratiques de fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de mise sur le marché

(AMM). Elles concernent les locaux, le matériel de fabrication et les conditions de fabrication à tous les stades. [6]

La figure suivante (Fig.3) représente les étapes par lesquelles passe la production d'un médicament.

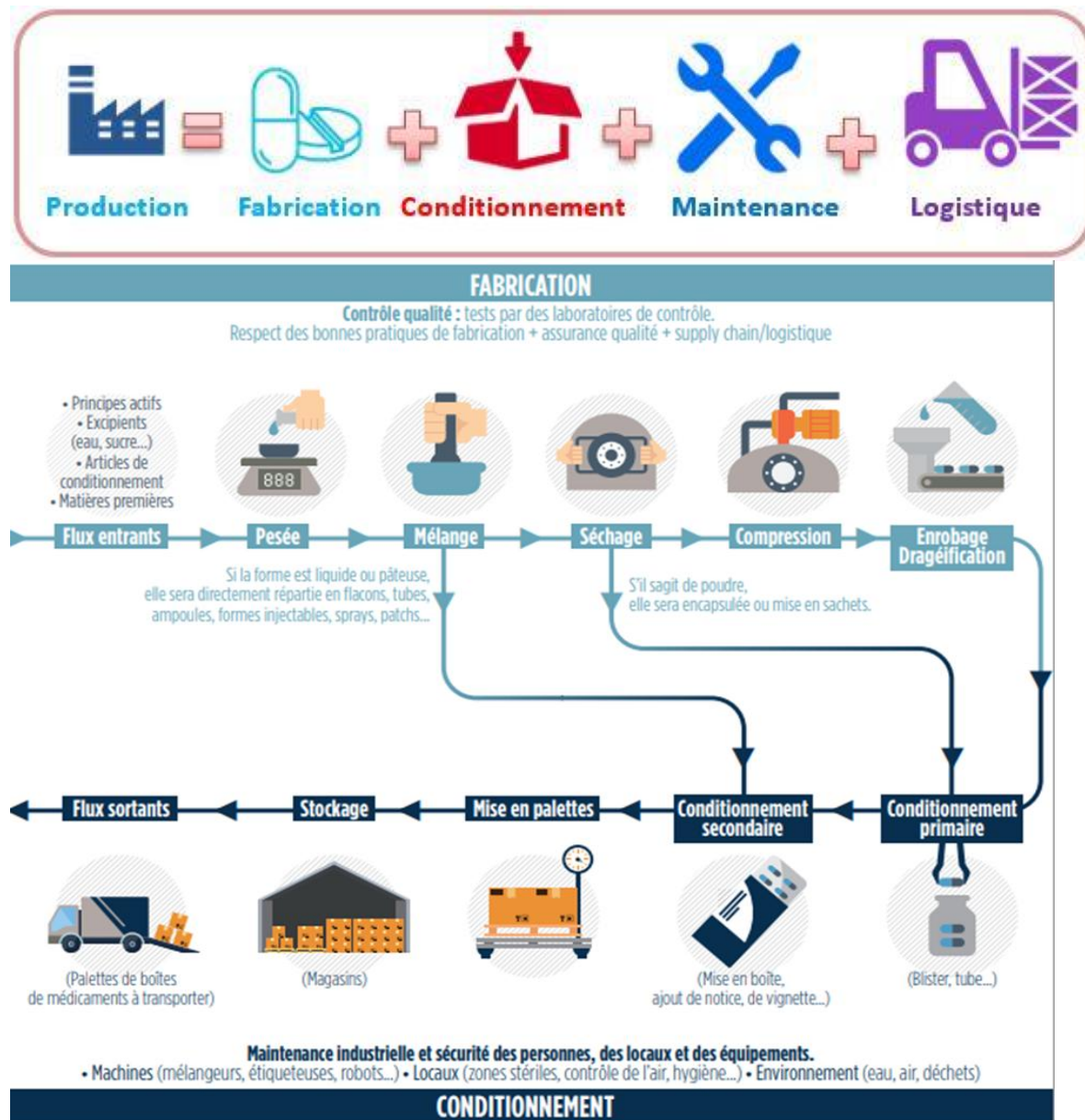


Figure 3 : Schéma de la production du médicament

### **3-2 Bonnes Pratiques de Fabrication :**

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi répondant aux exigences du dossier d'AMM et de haut niveau de qualité de ce fait il implique trois concepts : ce sont les BPF, le contrôle qualité et l'assurance qualité

#### **Qu'est-ce que la qualité ?**

##### **3-2-1 Définition de la qualité :**

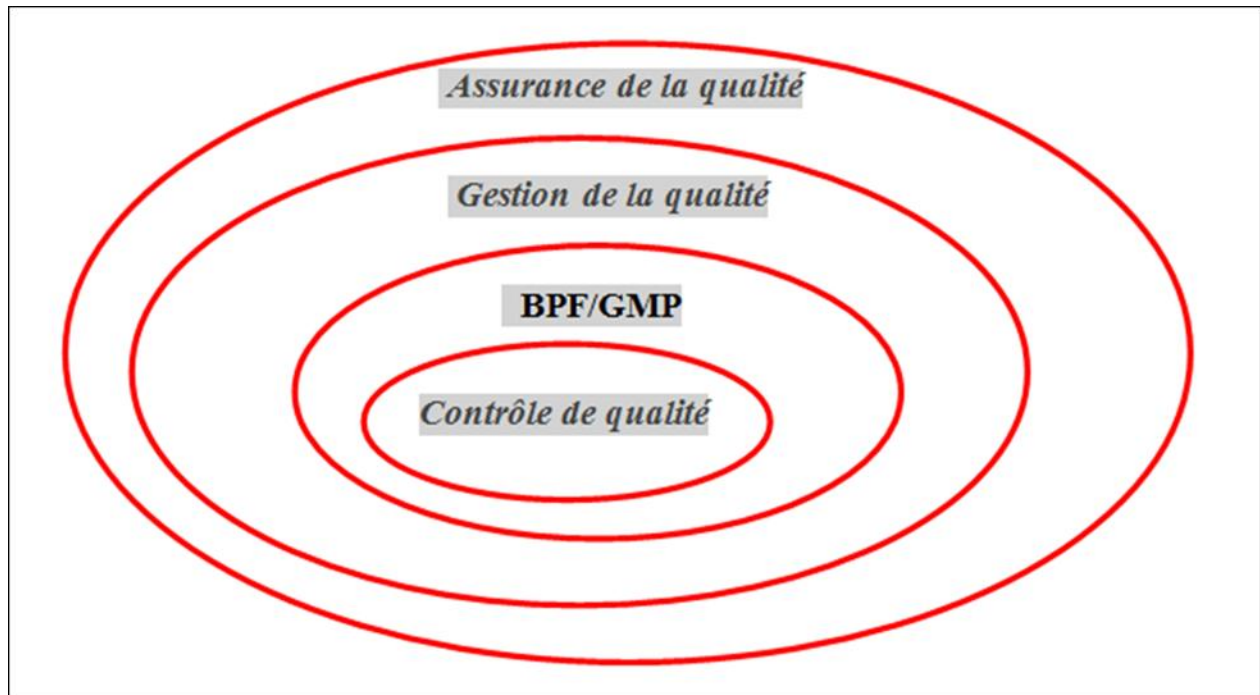
- Définition ISO 8402 : la qualité représente « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »
- Selon les BPF : la qualité est définie comme étant « la production de médicament n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité, d'efficacité » [7]

##### **3-2-2 Différents niveaux de Qualité :**

Processus qui assure la sécurité de la production, par la définition et la mise en pratique de tous les éléments nécessaires : [8]

La figure (fig.4) suivante résume ces différents niveaux de qualité :





**Figure 4 : Schémas des différents niveaux de la qualité**

**3-2-2-1 Gestion de la qualité** : l'ensemble du système-qualité, organisé d'après les normes en vigueur et intégré dans le management de toute l'entreprise (du laboratoire de production). [8]

**3-2-2-2 Assurance qualité :**

- Selon ISO 8402-94 l'assurance qualité c'est « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. » [9]
- Selon les bonnes pratiques de fabrication, « L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les

médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés ».

C'est donc au service Assurance Qualité que revient la tâche de la maîtrise et des respects des normes et référentiels en vigueur ainsi que de l'application des procédures interne de l'entreprise.

[7]

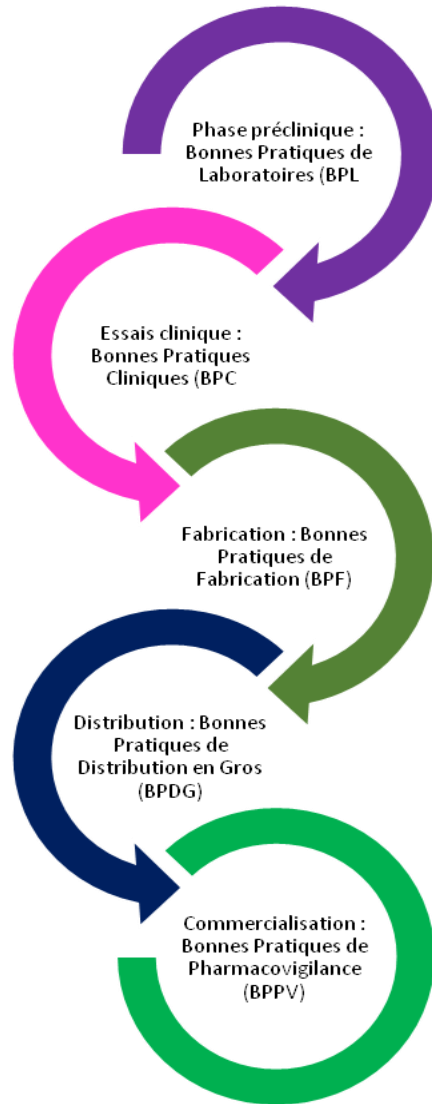
**3-2-2-3 Contrôle qualité :** la modalité de vérifier que le système de qualité fonctionne et que le produit fini peut être dispensé aux utilisateurs. [8]

### **3-2-3 Définition des Bonnes Pratiques :**

Les bonnes pratiques sont des référentiels pour la maîtrise de la qualité. Il existe un cadre qualité tout au long du cycle de vie du médicament. Ce sont des textes définissant les obligations mais en aucun cas ne donnant les solutions à mettre en œuvre pour atteindre les objectifs de qualité fixés.

[10]

Il en existe pour chacune des phases d'utilisation du médicament, comme nous pouvons le voir sur la figure suivante (fig.5):



**Figure 5 : Schémas du cadre de la qualité durant le cycle de vie d'un médicament [10]**

### **3-2-4 Définition des BPF :**

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) du médicament comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et Contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et Spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (OMS, 1992). [11]

**3-2-4-1 Champs d'applications des BPF :** Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. [8]

**3-2-4-2 Objectifs des BPF :**

1/ les BPF permettent de garantir un degré élevé de qualité du médicament, afin qu'il puisse être utilisé dans les meilleures conditions par les patients.

2/BPF visent à minimiser les risques impliqués dans toute la production pharmaceutique lesquels ne peuvent être évités qu'en testant le produit fini, et de reproduire la qualité de produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM.

Les principaux risques sont :

-une contamination inattendue des produits qui nuit à la sante ou provoquerait le décès

-les étiquettes incorrectes sur les conteneurs, les malades risquant de recevoir des mauvais médicaments.

-un ingrédient insuffisant ou trop actif ce qui entraine l'inefficacité du traitement ou des effets néfastes. [12]

**3-2-5 Dix grands principes des BPF :**

1/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.

2/Suivre scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.

**3/Renseigner** rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.

**4/Prouver** que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.

**5/Intégrer** les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.

**6/Effectuer** la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.

**7/Développer** et démontrer clairement les compétences au poste de travail.

**8/Protéger** les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.

**9/Construire** la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.

**10/Planifier** et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité. **[13]**

### **3-2-6 Des 5M :**

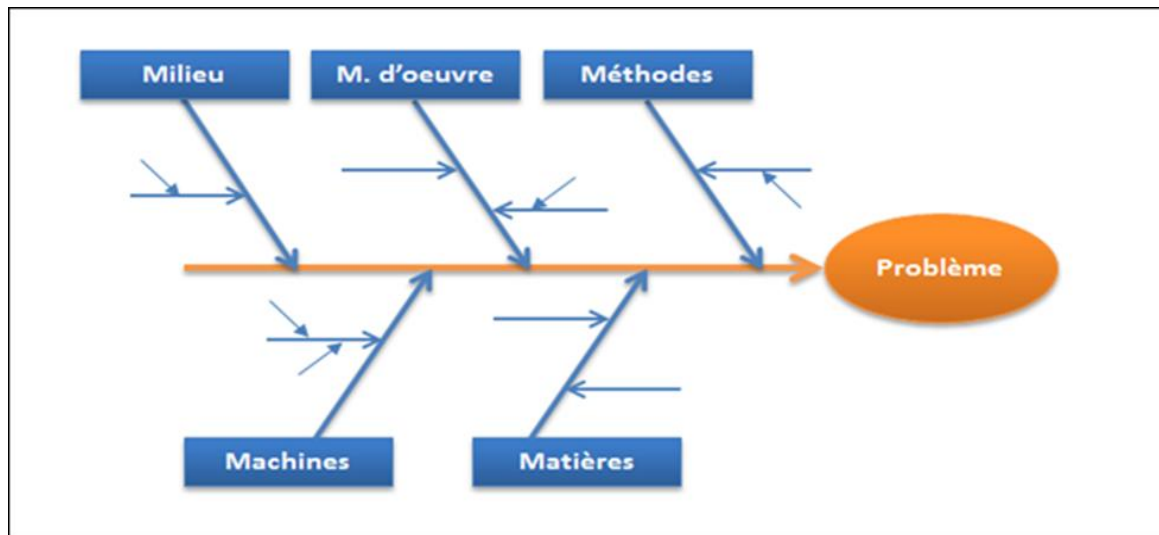
Les principes des BPF sont souvent résumés autour des 5M :

- 1. Matières :** elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes.
- 2. Milieu :** les locaux doivent être adaptés. L'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité.
- 3. Main d'œuvre :** le personnel doit être qualifié, motivé et formé.

**4. Méthodes :** elles doivent être décrites avec précision d'où l'importance d'un système documentaire adéquat .

**5. Matériel :** les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listés afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage de tous les appareils sont très importants et la qualification va prouver et démontrer que l'équipement a été bien installé, fonctionne correctement et conduit aux résultats attendus. [14]

La figure suivante (fig. 6) résume les cinq M.



**Figure 6 : Diagramme d'Ishikawa**

### 3-2-7 BPF européennes :

Les BPF sont établies par des états ou la commission européenne dans le cadre de développement des démarches qualités et s'appliquent à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire. [15]

Selon la Décision du 6 mai 2019 modifiant la décision du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments comme suite :

Le tableau suivant (tableau1) représente les différentes parties des BPF Européennes.

**Tableau 1 : Bonnes Pratiques de Fabrication européennes [15]**

<b>PARTIE I : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN</b>	
<b>CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE</b>	<p><b>Principe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité.</li> <li>-Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont intriqués.</li> <li>-La direction a la responsabilité finale de s'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place.</li> <li>-Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux et sur tous les sites au sein de l'organisation pour le système qualité pharmaceutique.</li> <li>- Une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique doit être réalisée, afin d'identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même.</li> <li>- Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté.</li> </ul>
<b>CHAPITRE 2 : PERSONNEL</b>	<p><b>Principe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-qualifie et en nombre suffisant.</li> <li>-les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises.</li> <li>-ils doivent être sensibilisés aux principes des BPF.</li> <li>-formation, expérience, suivi et évolution long terme.</li> <li>-hygiène du personnel.</li> </ul>
<b>CHAPITRE 3 :</b>	<p><b>Principe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus,</li> </ul>

<p><b>LOCAUX ET MATÉRIEL</b></p>	<p>construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer.</p> <p>- Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations.</p> <p>-L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés.</p>
<p><b>CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION</b></p>	<p><b>Principe :</b></p> <p>-Documentation nécessaire : Etat des lieux (site master file)</p> <p style="padding-left: 40px;">Instructions (consignes et exigences)</p> <p>: Spécifications / Formules de fabrication, de conditionnement et de contrôle / Procédures/ Protocoles/ Cahiers des charges</p> <p style="padding-left: 40px;">Enregistrement / rapport</p> <p>-Création, contrôle et Archivage des documents</p> <p>- L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments.</p>
<p><b>CHAPITRE 5 : PRODUCTION</b></p>	<p><b>Principe :</b></p> <p>-La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.</p> <p>-L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.</p> <p>-les matériels de fabrication doivent être nettoyés et étiquetés et contrôlés.</p> <p>-les produits : réceptionnés /finis doivent être mis en quarantaine.</p> <p style="padding-left: 40px;">Intermédiaires/vrac doivent être traités.</p> <p style="padding-left: 40px;">Doivent être stockés dans des conditions appropriées.</p> <p>-les opérations de production doivent être contrôlés et selon des</p>



	<p>procédures</p> <p>-prévention des contaminations croisées pendant la fabrication.</p>
<p><b>CHAPITRE 6 :</b> <b>CONTRÔLE DE LA QUALITÉ</b></p>	<p><b>Principe :</b></p> <p>-Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité.</p> <p>- Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères généraux et spécifiques.</p> <p>-Échantillonnage : doit être effectué selon des procédures.</p> <p>-Contrôle : Les méthodes d'analyse doivent être validées, les résultats obtenus doivent être enregistrés.</p> <p>-Les réactifs de laboratoire, les solutions titrées, les substances de référence et les milieux de culture doivent porter des dates, doivent être préparés conformément aux exigences.</p> <p>-Programme de suivi de la stabilité.</p>
<p><b>CHAPITRE 7 :</b> <b>ACTIVITES EXTERNALISEES</b></p>	<p><b>Principe :</b></p> <p>-Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de s'assurer que des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées et s'assurer que les BPF décrites dans ce guide sont respectés, il doit fournir au sous-traitant toute les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat.</p> <p>-Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre, il ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, il doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes.</p> <p>-Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées.</p>
<p><b>CHAPITRE 8 :</b></p>	<p><b>Principe :</b></p>

<p><b>RÉCLAMATIONS, DEFAUTS QUALITÉ ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Des personnes convenablement formées et expérimentées doivent être en charge de la gestion des réclamations et des investigations</li> <li>-Des procédures écrites doivent être établies décrivant les actions à entreprendre dès réception d'une réclamation</li> <li>-L'information rapportée en lien avec d'éventuels défauts qualité doit être enregistrée et déclarer à toutes les autorités compétentes concernées</li> <li>-Lorsque l'on découvre ou suspecte un défaut qualité sur un lot, il convient d'examiner d'autres lots</li> <li>-Analyses des causes principales et actions correctives et préventives</li> <li>-Rappels de produit et autres mesures éventuelles de réduction du risque</li> </ul>
<p><b>CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION</b></p>	<p><b>Principe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Des auto-inspections doivent être conduites, de façon indépendante, répétée et approfondie, par des personnes compétentes</li> <li>-Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu</li> </ul>
<p><b>PARTIE II : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES COMME MATIERES PREMIERES DANS LES MEDICAMENTS :</b></p>	
<p>La partie II issue du guide ICH Q7a élaboré par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH).</p>	
<p><b>PARTIE III : DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION :</b></p>	
<p><b>(ICH Q9)</b></p>	<p>Gestion du risque qualité</p>
<p><b>(ICH Q10)</b></p>	<p>Système qualité pharmaceutique</p>
<p><b>Exigences internationales harmonisées pour la</b></p>	<p>Accords sur l'évaluation de la conformité et l'acceptation des produits industriels, et autres accords applicables, relatifs aux BPF, avec l'Union Européenne, intervenants dans le cadre des</p>

<b>certification d'un lot</b>	Accords de Reconnaissance Mutuelle (ARM).
<b>Lignes directrices du 19 mars 2015</b>	Relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain.
<b>PARTIE IV : GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION SPECIFIQUES AUX MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE :</b>	
<b>ANNEXES (LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERS) :</b>	
<b>LD.1</b>	FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES
<b>ANNEXE 2</b>	FABRICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES USAGE HUMAIN
<b>LD.3</b>	FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES
<b>LD.4 et LD 5</b>	FABRICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES ET IMMUNOLOGIQUES
<b>ANNEXE 6</b>	FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX
<b>ANNEXE 7</b>	FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES
<b>LD.8</b>	ÉCHANTILLONNAGE DES MATIÈRES PREMIÈRES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT
<b>LD.9</b>	LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES
<b>LD.10</b>	FABRICATION DE PRÉPARATIONS PRESSURISÉES EN AÉROSOL A INHALER PRÉSENTÉES EN RÉCIPIENTS MUNIS D'UNE VALVE DOSEUSE
<b>ANNEXE 11</b>	SYSTÈMES INFORMATISÉS
<b>LD.12</b>	UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS
<b>LD.13</b>	FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

<b>ANNEXE 14</b>	FABRICATION DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS
<b>ANNEXE 15</b>	QUALIFICATION ET VALIDATION
<b>ANNEXE 16</b>	CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIÉE ET LIBÉRATION DES LOTS
<b>LD.17</b>	LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE
<b>LD.18</b>	Sans objet
<b>LD.19</b>	ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE

### 3-2-8 BPF algériennes :

L'application des BPF est une exigence du ministère de la sante et de la reforme hospitalière (Arrêté n° 57 du 23 Juillet 1995 fixant les règles de bonnes pratiques de fabrication, de conditionnement, de stockage et de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques)

Il comporte deux chapitres **[16]** :

Le tableau ci-dessous (tableau 2) représente les deux grands chapitres des BPF algériennes et les huit sous-chapitres du chapitre II.

**Tableau 2 : Bonnes pratiques de fabrication algériennes.**

<b>CHAPITRE I : DISPOSITIONS GENERALES</b>	
C'est un chapitre consacré à la définition des termes employés dans l'industrie pharmaceutique.	
<b>CHAPITRE II : DES RÈGLES DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION</b>	
<b>A /LE PERSONNEL :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'établissement doit disposer de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique.</li> <li>- Un organigramme de l'établissement doit être établi. Les membres du personnel qui occupent des postes de responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées écrites. Il ne devrait pas y avoir de lacune ou de double emploi inexplicé dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de fabrication.</li> </ul>
<b>B /HYGIÈNE DU PERSONNEL :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tout établissement pharmaceutique doit disposer de programmes détaillés.</li> <li>- Il convient de prendre des dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse présentant des plaies ouvertes non recouvertes soit employée à la fabrication de médicament.</li> <li>- Toute personne entrant dans une zone doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.</li> <li>- Dans les zones de production et de stockage, il est interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels.</li> <li>-Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.</li> </ul>

<p><b>C /LOCAUX ET MATERIEL :</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risques de contamination pour les produits.</li><li>- L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés</li><li>- Les locaux doivent être conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux</li><li>- Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées.</li></ul> <p><b>ZONES DE PRODUCTION :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.</li><li>- L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits pour que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum.</li><li>- Des locaux autonomes doivent être réservé à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants (exemple les pénicillines)</li><li>- Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection.</li><li>- Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer.</li><li>-Les canalisations d'évacuation doivent être de taille</li></ul>
---------------------------------------	--

	<p>convenable et être munies de siphon anti-retour.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air</li><li>- pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesée distincte et conçue à cet effet</li><li>- Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.</li></ul> <p><b>ZONES DE STOCKAGE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné</li><li>- Doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage</li><li>- Doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température.</li><li>- Doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés</li></ul> <p><b>ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.</li><li>- Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées.</li><li>- Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaire pour protéger les appareils sensibles des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité</li></ul> <p><b>ZONES ANNEXES :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les zones de repos et de restauration doivent être séparées des autres zones.</li><li>- Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs.</li><li>- Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les</li></ul>
--	--

	<p>zones de production ou de stockage.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les ateliers d'entretien doivent être, autant que possible, isolés des zones de production.</li><li>- Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones</li></ul> <p><b>MATÉRIEL :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.</li><li>- Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.</li><li>- Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon les procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.</li><li>- Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.</li><li>- Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.</li><li>- Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.</li><li>- Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.</li><li>- Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant</li><li>- Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsqu'il s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.</li><li>- Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production</li></ul>
--	--



	<p>et de contrôle ou, au moins, clairement étiqueté en tant que tel.</p>
<p><b>D / PRODUCTION :</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.</li> <li>- Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.</li> <li>- Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées et consécutives dans le même local.</li> <li>- A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres.</li> <li>- Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières.</li> <li>- À tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit ; fabriqué, son dosage, si nécessaire, et le numéro de lot.</li> </ul> <p><b>PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des mesures techniques ou une organisation appropriée doivent pouvoir limiter la contamination croisée.</li> <li>- La production dans des zones séparées, ou travaillant par "campagnes" suivies d'un nettoyage approprié.</li> <li>- l'installation de systèmes clos et de systèmes d'extraction d'air</li> <li>- La diminution du risque de contamination causée par la circulation ou la reprise d'air insuffisamment ou non traité.</li> <li>- Le port de vêtements protecteurs dans les zones où sont fabriqués des produits à haut risque de contamination croisée</li> <li>- l'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- l'utilisation du "système clos" de fabrication ;</li><li>- La vérification de l'absence de résidus et l'usage d'étiquettes mentionnant le statut "nettoyé" ou "non nettoyé" du matériel.</li><li>- Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées périodiquement selon des procédures prévues.</li></ul> <p><b>VALIDATION :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les études de validation doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.</li><li>- Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.</li><li>- Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.</li></ul> <p><b>MATIÈRES PREMIÈRES :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- L'achat de matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs.</li><li>- À chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que leur fermeture et la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur</li><li>- Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.</li><li>- Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées. Les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes</li><li>- Le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ;</li><li>- Un numéro de lot attribué lors de la réception ;</li></ul>
--	---

- Le statut du contenu (exemple ; quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé).

- Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du contrôle de la qualité et qui sont en cours de validité.

- Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure écrite en vue de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.

#### **ARTICLES DE CONDITIONNEMENT :**

-L'achat, la manutention et le contrôle des articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières.

- Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaires ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification.

- Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

- Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique.

- Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile.

- Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.

- La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlés au moment de leur

	<p>fourniture à l'atelier de conditionnement.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer.</li><li>- A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock.</li><li>- Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.</li><li>- Après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant.</li></ul>
<b>E / CONTRÔLE DE LA QUALITÉ :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et les procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en</li><li>- Tout fabricant doit posséder un département de contrôle de vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Ce département est indépendant des autres structures et est placé sous l'autorité du pharmacien responsable possédant les qualifications et l'expérience suffisantes.</li><li>- Le laboratoire de contrôle a aussi pour tâche la validation et la mise en œuvre des procédures de contrôle de qualité, la tenue de l'échantillonnaire, la vérification de l'étiquetage des récipients, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux enquêtes effectuées à la suite de plaintes concernant la qualité des produits, etc. Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites.</li><li>- Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever les échantillons et effectuer les enquêtes nécessaires.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des fabrications. Le recours à des laboratoires extérieurs pour l'analyse en sous-traitance est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans le dossier du contrôle de la qualité.</li><li>- Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption du lot et au moins 5 ans après la libération du lot.</li><li>- Le prélèvement d'échantillons doit s'effectuer selon des procédures écrites et approuvées précisant :<ul style="list-style-type: none"><li>La méthode d'échantillonnage ;</li><li>Le matériel à utiliser ;</li><li>La quantité d'échantillons à prélever ;</li><li>Les instructions pour toute division de l'échantillon ;</li><li>Le type et la nature du récipient à utiliser ;</li><li>L'identification des récipients à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;</li><li>Toute précaution particulière à observer, particulièrement lors de l'échantillonnage des produits stériles ou dangereux ;</li><li>Les conditions de stockage ;</li><li>Les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage.</li></ul></li><li>- Les échantillons qui devront éventuellement servir de référence doivent être représentatifs du lot dont ils sont issus.</li><li>- Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles décrits dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées. Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.</li><li>- Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :<ul style="list-style-type: none"><li>Le nom du produit et, le cas échéant, son dosage ;</li><li>Le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et du</li></ul></li></ul>
--	--

	<p>fournisseur ;</p> <p>Les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;</p> <p>Les résultats et analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;</p> <p>Les dates de contrôle ;</p> <p>Le cas échéant, les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs ;</p> <p>Une décision claire d'acceptation ou de refus et la signature, datée, du pharmacien responsable désigné.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité et les résultats faire l'objet d'un compte rendu.</li> <li>- Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, de la verrerie graduée, des solutions titrées, des étalons et des milieux de culture. Leur préparation doit se faire selon des procédures écrites. <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Les produits ou solutions de réactifs préparés en vue d'un usage prolongé doivent porter la date de leur préparation et la signature de celui qui les a préparés. La date de péremption des réactifs instables et des milieux de culture doit être indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions titrées, la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.</li> <li>b. La date de réception des produits utilisés pour l'analyse doit être indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>F / DOCUMENTATION</b> :</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et des documents particuliers à la fabrication de chaque lot.</li> <li>- Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché.</li> <li>- Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à</li> </ul>

<p>jour.</p> <p>- Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale le cas échéant, le motif de la correction doit être noté</p> <p><b>FORMULE DE FABRICATION ET INSTRUCTIONS DE FABRICATION :</b></p> <p>- La formule de fabrication doit comporter :</p> <p>a) Le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes ;</p> <p>b) Une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;</p> <p>c) Une liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication, sous le nom utilisé dans l'établissement et avec leur numéro de référence et les quantités utilisées, ainsi que la mention de toute substance pouvant disparaître au cours de la fabrication ;</p> <p>d) Une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites, ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires.</p> <p>- Les instructions de fabrication doivent au moins comporter :</p> <p>a) L'endroit où doit être effectuée la fabrication et les principaux appareils utilisés ;</p> <p>b) Les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important ;</p> <p>c) Des instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication ;</p> <p>d) Les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;</p> <p>e) Les exigences concernant le stockage des produits en vrac y compris les informations sur les récipients, sur l'étiquetage et sur toutes conditions particulières de stockage ;</p> <p>f) Toute précaution particulière à observer.</p> <p><b>INSTRUCTIONS DE CONDITIONNEMENT :</b></p> <p>a. Des instructions de conditionnement doivent être rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement. Celles-ci comportent</p>
---

	<p>les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Le nom du produit ;</li><li>b) La description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant le dosage ;</li><li>c) Une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence de spécifications de chaque article.</li><li>d) La présentation exprimée en termes de nombre d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final ;</li><li>e) Les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.</li></ul> <p><b>DOSSIERS DE FABRICATION :</b></p> <p>Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Le dossier doit porter le numéro du lot fabriqué. Les informations suivantes doivent être consignées dans le dossier de lot :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Le nom du produit ;</li><li>b) Les dates et heures de début de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la fabrication ;</li><li>c) Le nom du responsable de chaque étape de fabrication ;</li><li>d) Les initiales des opérateurs des étapes critiques de la production et, le cas échéant, de la personne responsable de la vérification de ces opérations ;</li><li>e) Le numéro de lot, le numéro d'analyse et la quantité de chaque matière première réellement pesée ;</li><li>f) Toute opération de fabrication ou événement d'importance et le matériel principal utilisé ;</li><li>g) Un relevé des contrôles en cours de fabrication et les initiales des personnes qui les ont effectués ainsi que les résultats obtenus ;</li><li>h) Les quantités de produit obtenues à différentes étapes intermédiaires de la fabrication ;</li><li>i) Des notes, portant sur tout problème particulier, même de détail, et l'autorisation signée pour toute modification par</li></ul>
--	---



rapport à la formule de fabrication et aux instructions de fabrication.

**DOSSIERS DE CONDITIONNEMENT DE LOT :**

Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Le dossier doit porter le numéro de lot et la quantité de produit vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini à obtenir. Les informations suivantes doivent être consignées dans le dossier de lot :

- a) Le nom du produit là (les) date(s) et heures des opérations de conditionnement ;
- b) Opérations de conditionnement ;
- c) Le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- d) Les initiales des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- e) Les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement
- f) Des indications sur opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisés ;
- g) Des notes portant sur tout problème particulier, y compris les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de conditionnement avec, l'autorisation écrite du responsable ;
- h) Les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, détruits ou retournés au stock et les quantités du produit obtenues.

**PROCÉDURES ET ENREGISTREMENT RÉCEPTION :**

Doivent comporter :

- a) Le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les réceptifs ;
- b) Le nom donné au produit dans l'établissement et son code ;
- c) La date de réception ;

	<p>d) Le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant ;</p> <p>e) Le numéro de lot du fabricant ou son numéro de référence,</p> <p>f) La quantité totale et le nombre de récipients reçus ;</p> <p>g) Le numéro de lot du produit attribué après réception.</p> <p>L'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites</p> <p><b>ÉCHANTILLONNAGE :</b></p> <p>Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies ; elles comportent des</p> <p>Indications sur la ou les personnes autorisées à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité.</p> <p><b>CONTRÔLE :</b></p> <p>Des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication détaillant les méthodes et l'appareillage utilisés. Les contrôles effectués doivent être enregistrés.</p> <p><b>AUTRES DOCUMENTS :</b></p> <p>Des procédures écrites pour l'acceptation ou le refus des produits doivent être établies, tout particulièrement pour la libération du produit fini par le pharmacien directeur technique.</p> <p>La distribution pour chaque lot de produit fini doit être consignée afin de faciliter le retrait du lot en cas de nécessité.</p> <p>Des procédures écrites des mesures prises et des résultats obtenus doivent être établies pour :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les validations ;</li><li>- Le montage des appareils et leur étalonnage;</li><li>- L'entretien, le nettoyage et la désinfection ;</li><li>- Les questions de personnel, y compris la formation, l'habillement et l'hygiène ;</li><li>- La surveillance de l'environnement ;</li></ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La lutte contre les parasites ;</li> <li>- Les réclamations ;</li> <li>- Les retraits ;</li> <li>- Les retours.</li> </ul> <p>1. Des modes d'emploi clairs doivent être disponibles pour les appareils et les contrôles les plus importants.</p> <p>2. Les équipements importants doivent être accompagnés d'un "cahier de route" mentionnant, selon le cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de réparation, avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.</p>
<p><b>G /RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DES MÉDICAMENTS :</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une réclamation doivent être enregistrées et le dossier de lot correspondant doit y faire référence.</li> <li>- Les autorités compétentes doivent être informées lorsqu'un fabricant envisage une action après la mise en évidence d'une éventuelle anomalie dans une fabrication, de la dégradation d'un médicament ou encore de tout autre problème sérieux de qualité.</li> </ul> <p><b>RAPPELS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les rappels sont placés sous la responsabilité du pharmacien responsable ; il doit disposer de personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié. Le pharmacien responsable et le personnel qu'il a affecté à cette tâche, sous sa responsabilité, doivent être indépendants des services commerciaux.</li> <li>- Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, régulièrement vérifiées et mises à jour.</li> <li>- Les rappels doivent être entrepris rapidement et à tout moment.</li> <li>- Les dossiers de distribution doivent être mis rapidement à la disposition du pharmacien directeur technique et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les acheteurs, même lorsqu'il s'agit d'échantillons.</li> <li>- Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sûre, dans l'attente d'une décision</li> </ul>

	sur leur sort. Le déroulement du rappel doit être enregistré et un rapport final détaillé doit être préparé, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.
<b>H/AUTO INSPECTION :</b>	– L’auto-inspection fait partie du système d’assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication. Toutes les autos inspections doivent faire l’objet d’un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être élaborés.

### 3-3 Dossier d’Autorisation de Mise sur le Marché :

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un produit de santé (médicament, produit d'analyse, etc.) il doit présenter un dossier auprès de l'autorité compétente concernée.

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

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est un accord donné à un titulaire des droits d’exploitation d’un médicament fabriqué industriellement pour qu’il puisse le commercialiser après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité (le rapport bénéfices / Risque du médicament) [17 ; 18].

### 3-3-1 Format CTD:

Aujourd'hui, le dossier d'AMM est rédigé dans un format standardisé: **le format CTD** (« Common Technical Document »). En effet, il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par les ICH.

Les lignes directrices de l'ICH sur la préparation du Common technical document M4 sont divisées en quatre documents :

**-M4-Organization** : organization of the Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use.

**-M4Q-Quality** : quality overall summary of module 2 ; module 3 : quality

**-M4S-safety** : nonclinical overview and nonclinical summaries of module 2 ; Organization of module 4.

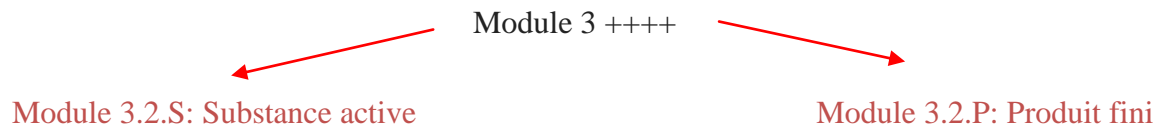
**-M4E-Efficacy** : clinical overview and clinical summary of module 2 ; module 5 : Clinical Summary Reports. [19]

Ce format est utilisé en Europe, au Maroc, aux États-Unis et au Japon.

Les pays d'Asie utilisent un type de dossier différent : **l'ASEAN CTD**. [17]

➤ Dans le format CTD, les informations sont organisées en cinq parties :

- **Le module 1** est administratif et ne fait pas vraiment partie du CTD car il est spécifique à chaque région (Europe, USA, ...).
- **Le module 2** regroupe les résumés des modules 3, 4 et 5.
- **Le module 3** est le module Qualité. On y trouve le procédé de fabrication de la substance active en 3.2.S et le procédé de fabrication du produit fini (le médicament) en 3.2.P.



- Module 3.2.S: Substance active :

- 3.2. S.1 Information générale (propriétés physicochimiques)
- 3.2. S.2 Fabrication (schéma de synthèse, procédé, validation...)
- 3.2. S.3 Caractérisation (structure, impuretés)
- 3.2. S.4 Contrôle (spécifications, méthodes analytiques)
- 3.2. S.5 Substances de référence
- 3.2. S.6 Conditionnement
- 3.2. S.7 Stabilité

- Module 3.2.P: Produit fini :

- 3.2. P.1 Description et composition du produit fini
- 3.2. P.2 Développement pharmaceutique (formulation, choix du procédé...)
- 3.2. P.3 Fabrication (procédé – appareillages, étapes critiques, validation...)
- 3.2. P.4 Contrôle des excipients
- 3.2. P.5 Contrôle du produit fini (méthodes analytiques, validation, impuretés)
- 3.2. P.6 Substances de référence
- 3.2. P.7 Conditionnement
- 3.2. P.8 Stabilité

- **Le module 4** contient les informations non-cliniques (ou précliniques), c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal.
- **Le module 5** contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme. Cela concerne principalement les données des études cliniques, mais aussi après commercialisation les données de pharmacovigilance avec les PSUR (rapport périodique actualisé relatif à la sécurité). **[19]**.

**Le format CTD Princeps /générique** : le tableau suivant représente le format CTD du médicament princeps et générique.

**Tableau 3 : Format CTD princeps / générique.**

dossier	princeps	générique
<b>module1</b>	données adiministratives	données adiministratives
<b>module2</b>	résumé du dossier	résumé du dossier
<b>module3</b> Qualité	données chimiques et pharmaceutiques	données chimiques et pharmaceutiques
<b>module4</b> Sécurité	données toxicologiques	exonération
<b>Module5</b> Efficacité	données cliniques complètes	étude de bioequivalence

Un dossier pour une nouvelle molécule comporte des milliers de pages. Il décrit à la fois la fabrication de la substance active (souvent à partir de documents type Certificat de conformité à la pharmacopée européenne ou « Drug Master File » qui aident à l'évaluation de la substance), la

fabrication du produit fini, les études cliniques et non-cliniques Le dossier peut être abrégé lorsqu'il s'agit d'un médicament générique, d'un médicament « d'usage médical bien établi ». Certaines informations ne sont alors pas requises (principalement les études cliniques remplacées par des études de bioéquivalence). [17]

- Ce dernier peut se présenter sous différents formats :

Dossier CTD : Common Technical Document

=

Dossier d'AMM : autorisation de mise sur le marché

=

Dossier pour DE : Décision d'Enregistrement. [19]

### **3-3-2 En Europe on parle d'« AMM » :**

Pour protéger la santé publique et assurer l'accès de tous les citoyens européens à des médicaments sûrs, efficaces et de qualité, tous les médicaments doivent être soumis à l'une des procédures d'autorisation suivante :

**3-3-2-1 Procédure centralisée :** permet la commercialisation d'un médicament sur la base d'une évaluation unique à l'échelle de l'Union et d'une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union. L'AMM est accordé par la Commission européenne après avis de la Commission d'autorisation de mise sur le marché européenne (Agence européenne du médicament ou EMA). L'AMM est alors accordé à tous les états membres. Cette procédure est obligatoire pour les produits innovants, tels que les anticancéreux. [20]



**3-3-2-2 Procédure décentralisée :** grâce à laquelle un médicament peut être autorisé simultanément dans plusieurs États membres de l'Union s'il n'a pas encore été autorisé dans un pays de l'Union et s'il ne relève pas du champ d'application de la procédure centralisée. [20]

**3-3-2-3 Procédure nationale :** lorsque l'AMM est octroyée par l'Agence du médicament d'un État, et n'est valable qu'à l'intérieur de cet État. [17]

**3-3-2-4 Procédure de reconnaissance mutuelle :** est le système pour l'autorisation de médicaments par des États membres à titre individuel (États membres concernés) reconnaissant l'autorisation d'un autre État membre (l'État membre de référence) qui a évalué et autorisé un nouveau médicament. [21]

Un État qui refuse de reconnaître les décisions d'un autre État doit motiver son refus, pour ne pas gêner la libre circulation des marchandises. Ainsi, les procédures par reconnaissance mutuelle et décentralisée offrent aux firmes pharmaceutiques une alternative intéressante à la procédure centralisée. [17]

Une fois l'autorisation obtenue, elle reçoit un numéro appelé différemment selon les pays.

- À la procédure classique de l'octroi d'une AMM, telle que décrite précédemment, existent des dérogations qui permettent une commercialisation plus rapide des médicaments. Il s'agit de :

- L'AMM conditionnelle : valide seulement un an au lieu de cinq. Elle n'est accordée que si le bénéfice est supérieur au risque, que le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et que les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète

du médicament. Elle peut être renouvelée si un rapport intermédiaire est fourni par la firme pharmaceutique

- L'AMM pour circonstances exceptionnelles : Une AMM peut être octroyée de façon exceptionnelle, ré évaluable chaque année, lorsque le dossier d'évaluation du médicament n'est pas complet ;
- L'AMM accélérée : La procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique ;
- L'autorisation temporaire d'utilisation : Il s'agit de la possibilité, en France, d'utiliser un médicament qui ne dispose pas d'une AMM française ou européenne, afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat. L'ATU peut être accordée pour un patient particulier, ou pour un groupe de patients. La firme pharmaceutique doit justifier l'efficacité présumée du médicament dont l'évaluation est insuffisante, et s'engager à déposer une AMM dans un délai fixé. Cette procédure est désormais également disponible au niveau européen, délivrée par l'EMA. [17]

**Agence européenne des médicaments EMA** : est une agence de l'Union européenne créée en 1995. Elle siège à Amsterdam depuis 2019. Qui évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne.

### 3-3-3 En France on parle d'« AMM » :

-AMM par extrait (Autorisations, suspensions et retraits) (Décret 2016-183 du 23/02/2016 - JO du 25/02/2016) :

L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) est un préalable obligatoire à toute possibilité de commercialisation d'une spécialité pharmaceutique. Elle est également indispensable avant la demande d'inscription au remboursement par l'Assurance Maladie. [22]

-En France, l'AMM est délivrée par l'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Depuis le premier janvier 2019, l'ANSM recommande le dépôt du dossier AMM au format électronique. Qui est accompagnée :

Du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)/ De la notice pour le patient L'ANSM évalue le produit selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité.

Après le dossier passe devant les commissions de l'Agence. Trois issues sont possibles :  
Avis favorable /Demande de complément d'information /Avis non favorable

Le directeur général de l'ANSM prend la décision d'autoriser de la mise sur le marché.

Après l'AMM : Une fois commercialisé, le médicament reste sous surveillance. Ainsi, le rapport bénéfices/risques du produit est évalué en permanence pour prendre la mesure des effets indésirables connus ou nouvellement identifiés.

En cas de risque pour la santé, Le médicament peut également faire l'objet d'un retrait du marché ou d'une modification des indications

Alors L'AMM peut être suspendue ou retirée (article R-5139 du CSP) à tout moment si :

Il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi,

L'effet thérapeutique fait défaut,

La spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,

Il apparaît que les renseignements fournis sont erronés,

Les conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché ne sont pas ou plus remplies,

L'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues.

Par ailleurs, de nouvelles indications thérapeutiques peuvent être explorées par le laboratoire et déclencher ainsi une nouvelle demande d'AMM.

Depuis 2005, des plans de gestion des risques (PGR) sont mis en place. Ils permettent de mieux connaître la sécurité d'emploi de certains médicaments, dès leur mise sur le marché, en les étudiant en situation réelle de consommation. [22]

**L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)** a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé.

ANSM : Agence d'évaluation, d'expertise et de décision

### 3-4 Principaux procédés industriels de fabrication des médicaments :

Un procédé de fabrication est un ensemble de techniques visant l'obtention d'une pièce ou d'un objet (un médicament) par transformation de matière brute.

#### 3-4-1 Comprimés :



Selon la Pharmacopée Européenne (Ph. EUR. 8ème édition, 2014), « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ». [23]

#### 3-4-1-1 Procédé de fabrication :

Le schéma ci-dessous (fig.7) représente le procédé de fabrication des comprimés.

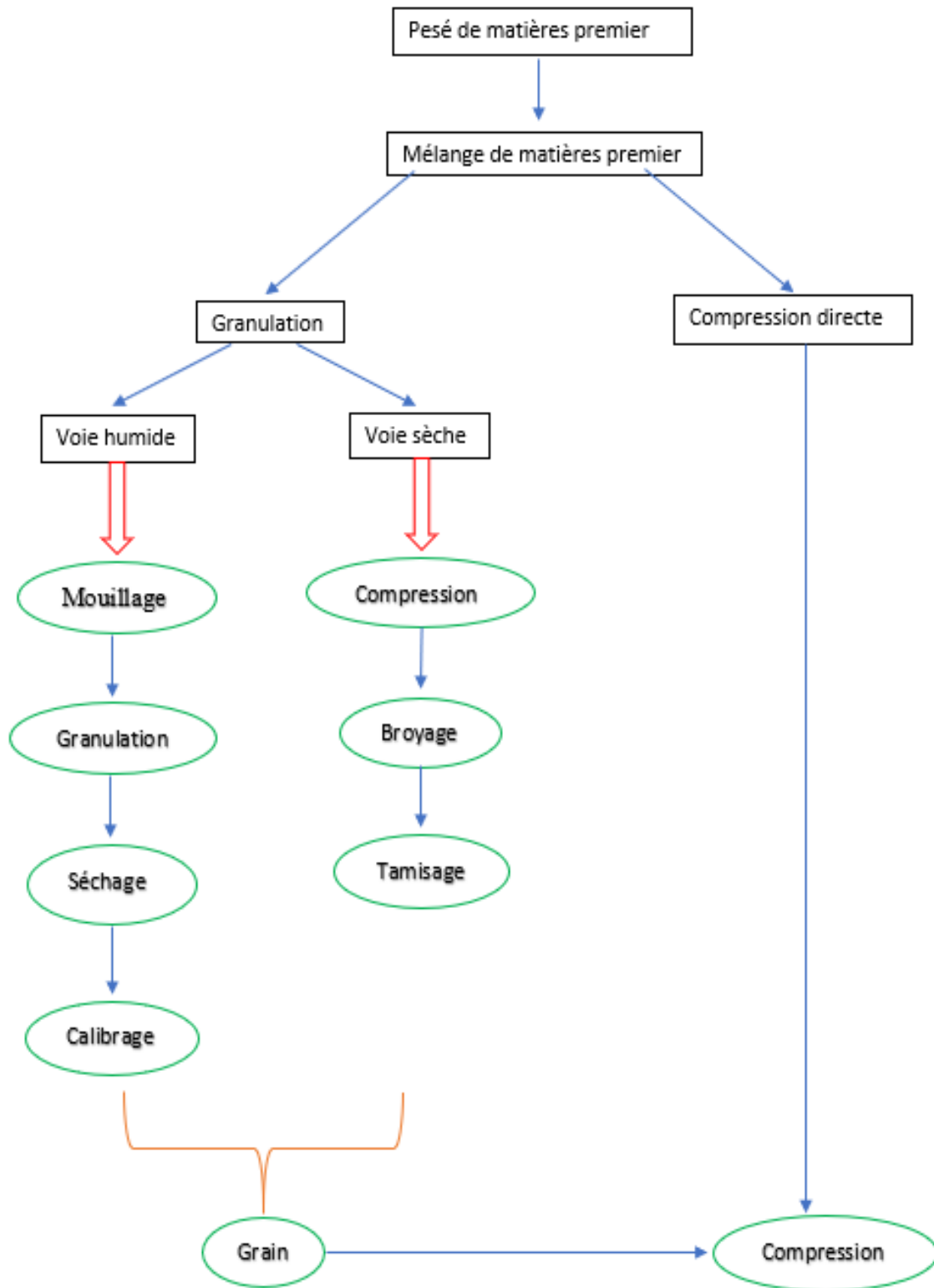


Figure 7 : Schéma de Procédé de fabrication des comprimés [24]

### 3-4-2 Capsules :

Pharmacopée européenne 7.0 : « ce sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s). Les capsules sont destinées à l'administration par voie orale. »

L'enveloppe généralement à base de gélatine, des excipients peuvent être ajoutés à celle-ci : glycérol, sorbitol, agents tensioactifs, opacifiants, conservateurs ; le contenu des capsules peut être solide, liquide ou pâteux, le principe actif est libéré après altération facile de l'enveloppe par les sucs digestifs.

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

Les Capsules à enveloppe dure ou gélules.

Les Capsules à enveloppe molle.

Les capsules gastro-résistantes.

Les capsules à libération modifiée. [24]

#### 3-4-2-1 Capsules à enveloppe dure ou gélules :

Sont constituées de deux demi- capsules cylindriques de fond hémisphérique de diamètre légèrement différent s'emboitant l'une dans l'autre. [24]



#### 3-4-2-2 Capsules molles :



Comportent une enveloppe plus épaisse que celles des gélules, elles sont d'une seule pièce et hermétiques. Elles servent à contenir des préparations médicamenteuses liquides ou pâteuses.

[24]

### 3-4-2-3 Procédé de Fabrication :

Le schéma ci-dessous (fig.8) représente le procédé de fabrication des capsules.

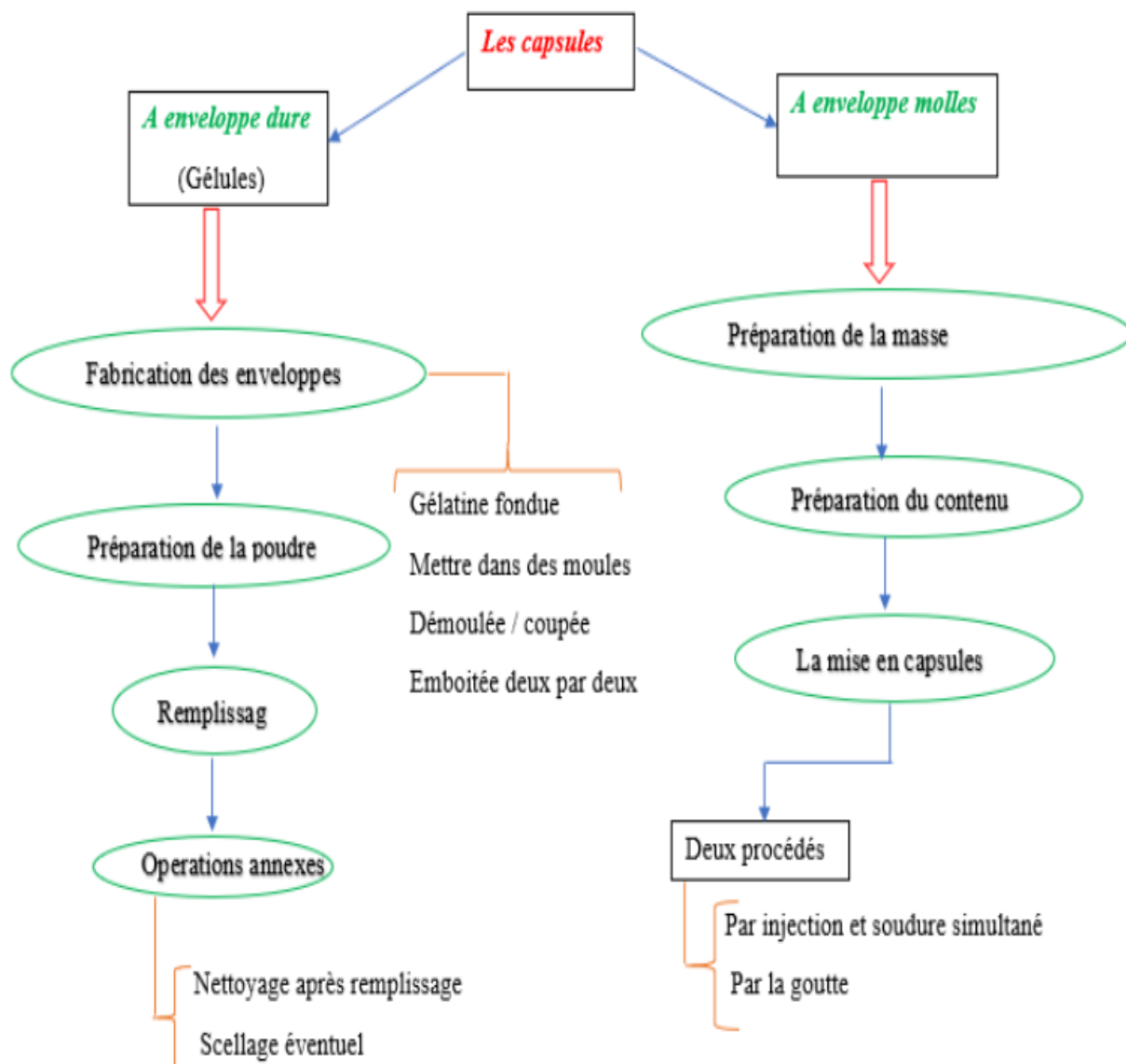


Figure 8 : Schéma de procédé de fabrication des capsules



### 3-4-3 Suppositoires :



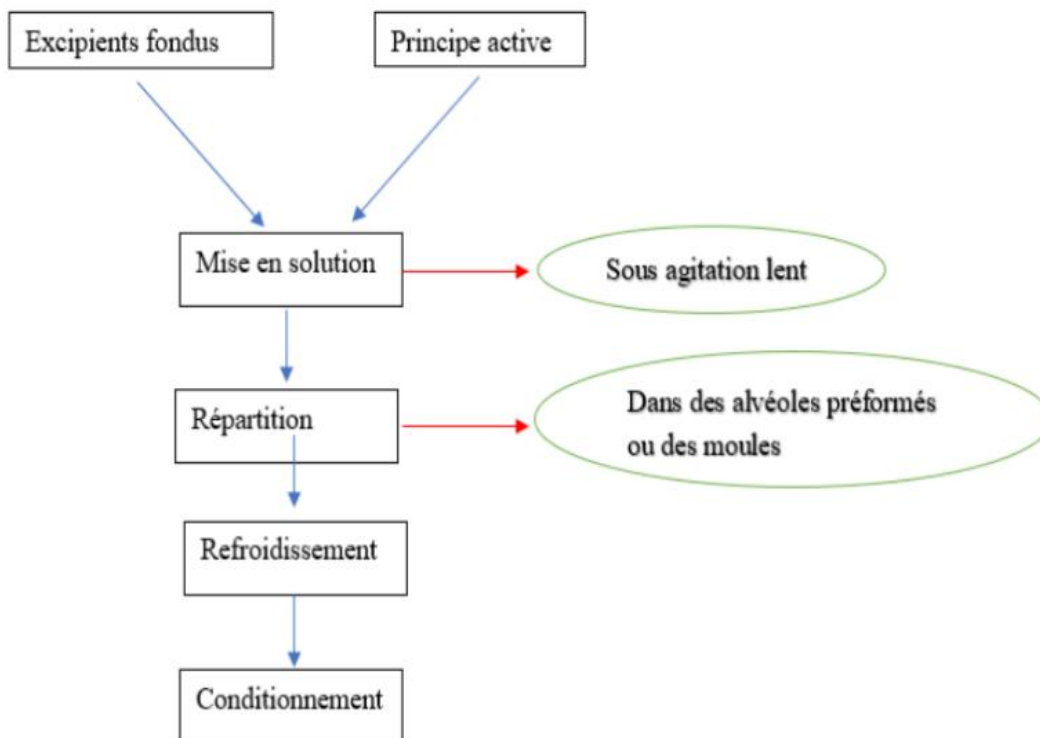
Ce sont des préparations de consistance solide contenant chacune une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives administrés par voie rectale.

La masse des suppositoires est généralement 1g(enfant) et 3g (adulte).

Leur procédé de fabrication est de mélanger intimement principe actif et excipients puis à refroidir l'ensemble. [24]

#### 3-4-3-1 Procédé de fabrication :

Le procédé de fabrication des suppositoires est représenté par le schéma suivant ( Fig .9) .



**Figure 9 : Schéma de procédé de fabrication des suppositoires.**



### 3-4-4 Sirops :

Les sirops sont des préparations aqueuses contenant une forte proportion en sucre (2 /3 en poids), celui-ci est généralement du saccharose rarement le glucose

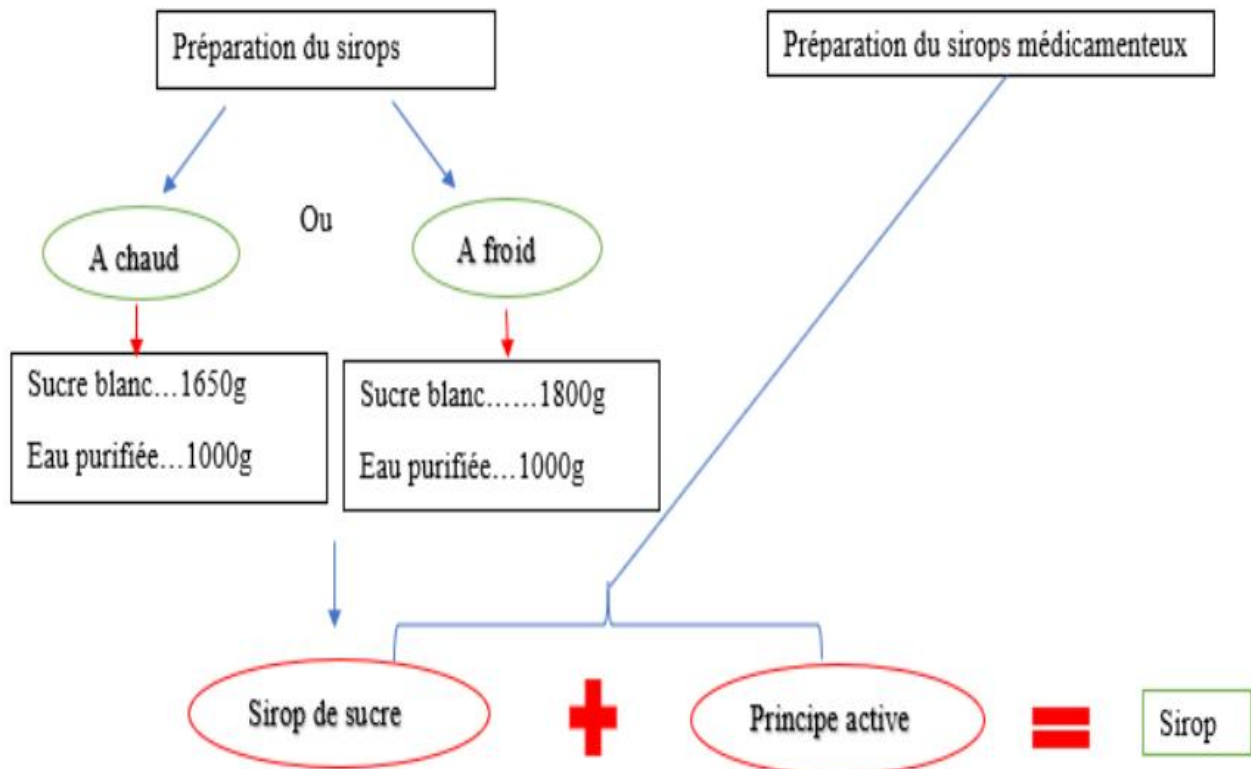
Le sucre est surtout utilisé pour :

Conserver le produit fini

Aider à masquer le goût désagréable des principes actifs

Améliorer le goût et la consistance. [24]

**3-4-4-1 Procédé de fabrication :** le schéma suivant (Fig .10) représente le procédé de fabrication des sirops.



**Figure 10 : Schéma de procédé de fabrication des sirops**

### 3-4-5 Suspensions :

Les suspensions sont des dispersions de solides finement divisés dans un solvant dans lequel ils ne sont pas solubles. Elle est une forme multidose, cela veut dire qu'à chaque prise elle doit délivrer une quantité précise de principe actif. Cela ne peut être que si l'homogénéité de la préparation est sans cesse assurée. On sait que cette homogénéité est maintenue le temps de l'obtention ou de l'agitation et qu'au bout de quelques instants les particules solides en suspension finissent par sédimenter il faudra s'assurer que le sédiment qui se forme soit facilement dispersé et qu'il redonne une préparation homogène qui restera le temps du versement de la prise. [24]

**3-4-5-1 Procédé de fabrication :** le schéma suivant (Fig .11) représente les différentes étapes par lesquelles passe la fabrication des suspensions.

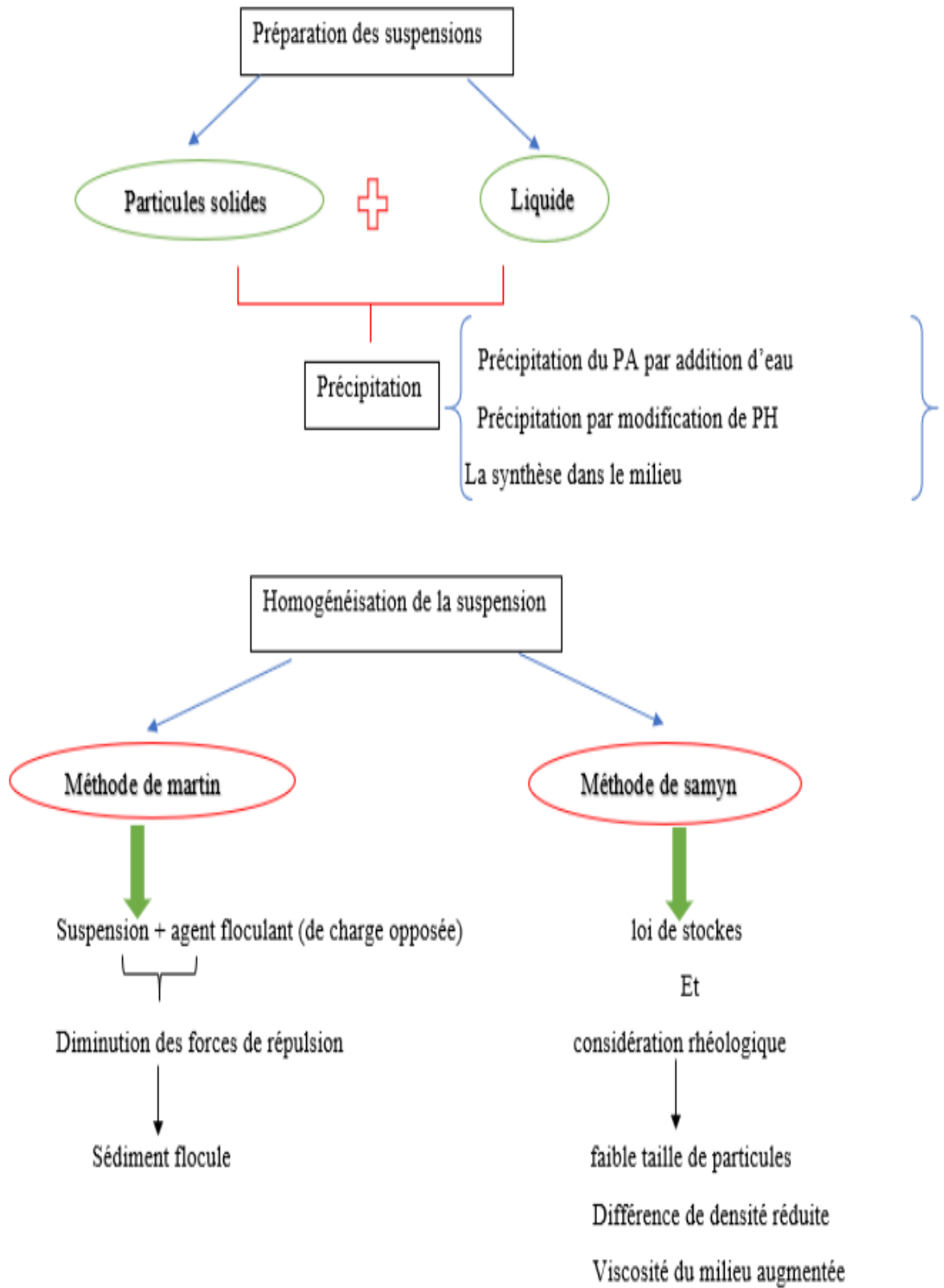
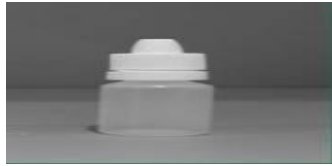


Figure 11 : Schéma de procédé de fabrication des suspensions



### 3-4-6 Collyres :

Les collyres sont des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou huileuses contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à l'instillation oculaire. Dans des cas particuliers et compte tenu de la stabilité de la ou des substances actives dans la préparation finale, la ou les substances médicamenteuses stériles peuvent être présentées à l'état sec et être mises en solution ou suspension dans le liquide stériles approprié, immédiatement avant l'emploi.

Les collyres sont préparés avec matières premières et par une méthode qui assurent leur stérilité et évitent l'introduction de contaminants ainsi que la croissance de microorganismes

..... Pharmacopée européenne

Propriétés des collyres : limpides, Neutres, Isotoniques, Stériles. [1]

#### 3-4-6-1 Procédé de fabrication :

Le schéma suivant (Fig.12) résume le procédé de fabrication des collyres.

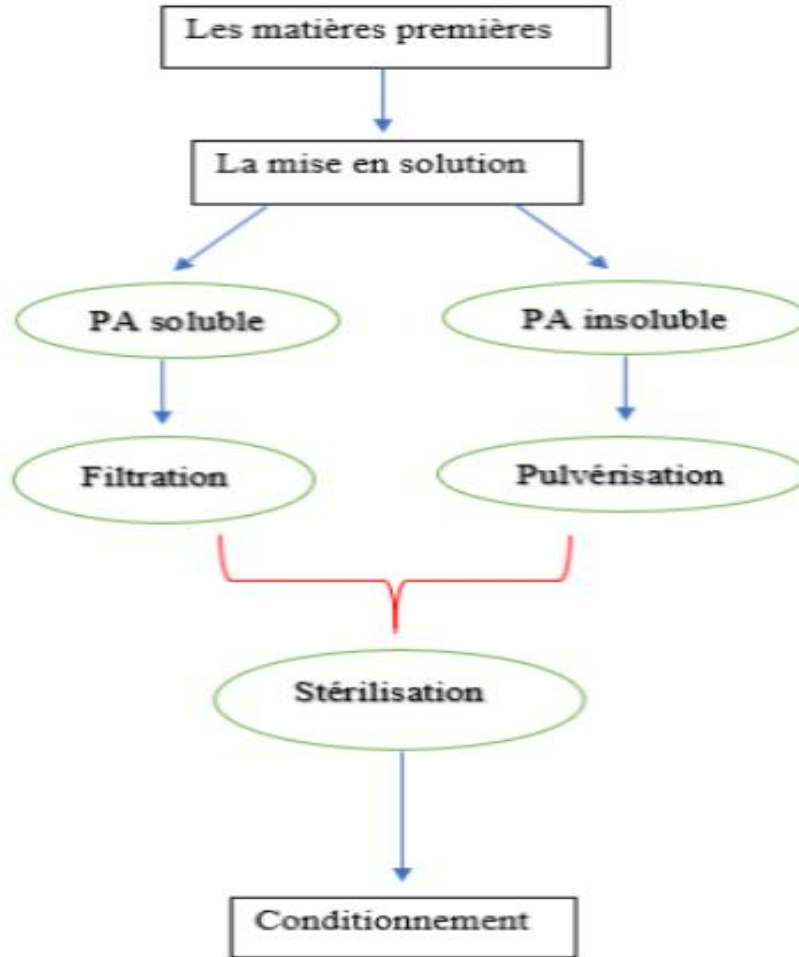


Figure 12 : Schéma de procédé de fabrication des collyres

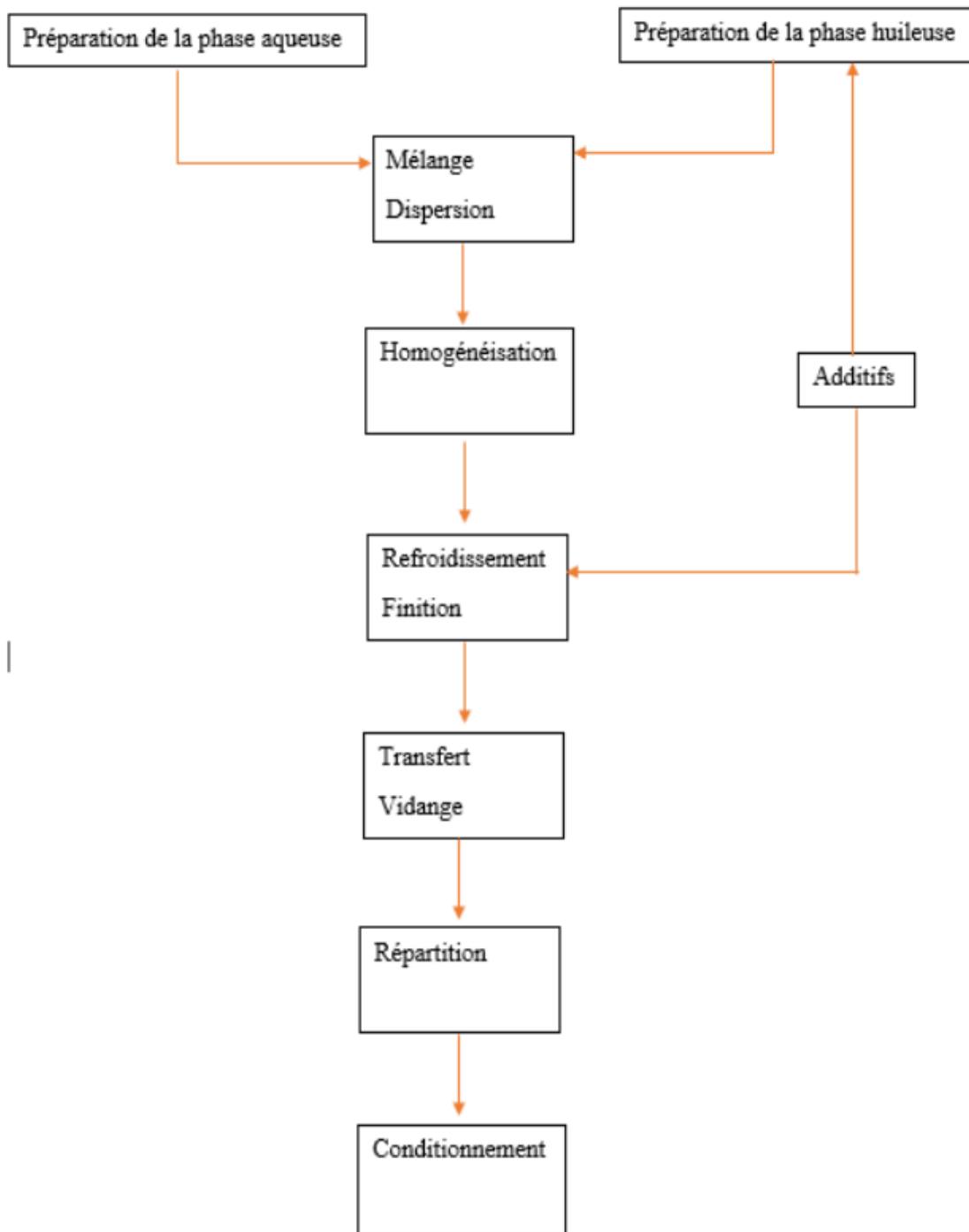
### 3-4-7 Emulsions :



Les émulsions sont formées de globules d'un liquide dispersé dans autre un liquide non miscible.

[1]

**3-4-7-1 Procédé de fabrication :** le schéma (Fig.13) suivant représente le procédé de fabrication des émulsions.



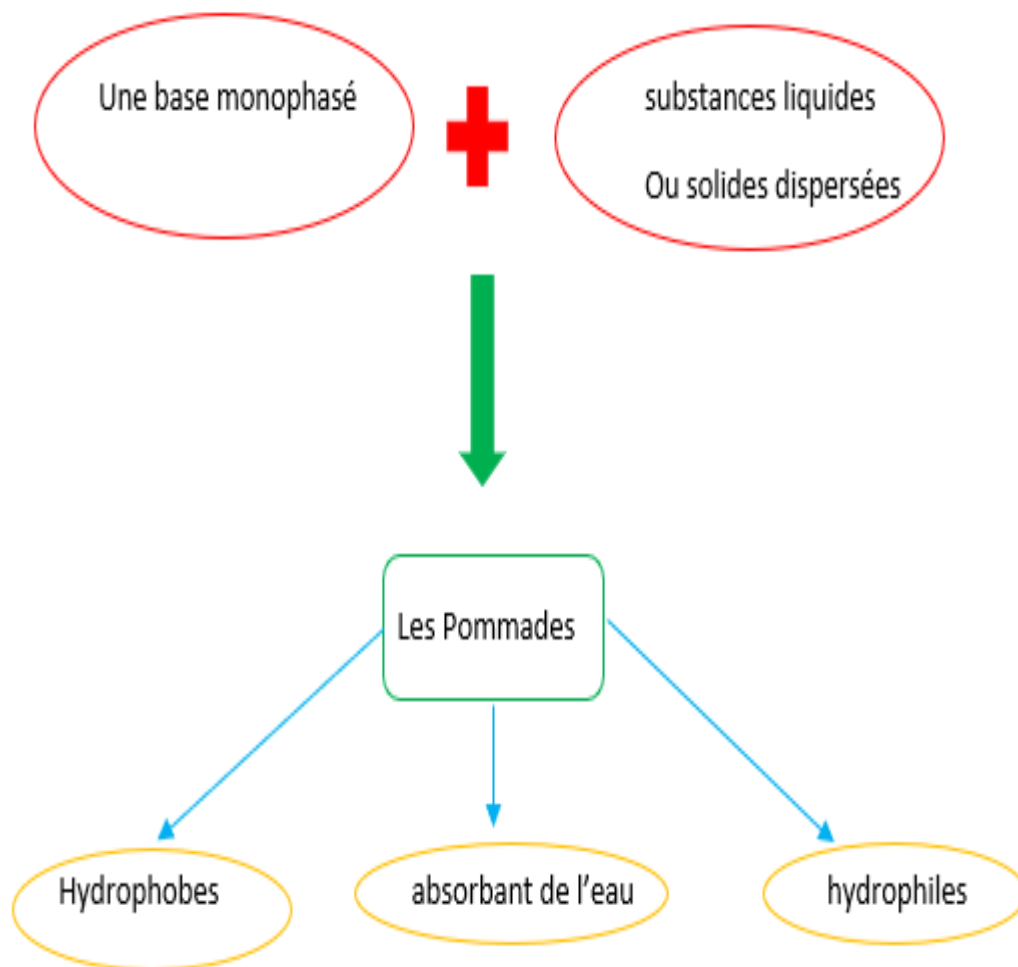
**Figure 13 : Schéma de procédé de fabrication des émulsions**

### 3-4-8 Pommades :



Les pommades sont des préparations semi solides destinée à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée de principes actifs. Elles présentent un aspect homogène.

Le schéma suivant (Fig .14) représente la composition et les différents types de pommades.



**Figure 14 : Schéma de la composition et différents types de pommades.**



### 3-4-8-1 Procédé de fabrication :

Dans l'industrie les appareils les plus couramment employés sont les mélangeurs/malaxeurs à mouvement planétaires et racloirs, munis d'un jeu de fouets de forme divers qui seront choisis en fonction de la consistance de la pommade.

Il faut dans la mesure du possible éviter l'introduction de bulles d'air dans la masse pour cela Il faut plonger le fouet ou le crocher à une profondeur suffisant dans la masse et régler convenablement la vitesse de rotation mais le mieux est d'opérer sous vide. L'enceinte de ces mélangeurs est à doubles parois pour y faire circuler de l'air chaud puis froid il est important de la plus grande importance de pouvoir régler la température avec précision pendant toute la durée de la fabrication.

On utilise aussi des agitateurs à hélice ou à turbine. On peut avoir à homogénéiser, on utilisera des homogénéisateurs à filière ou broyeurs colloïdaux.

Pour les pommades contenant des poudres on a recours au broyeur colloïdal ou à des broyeurs à cylindres.

Le remplissage des tubes dans des machines à très fortes cadences, des milliers/heure ; ces machines réalisent ensuite la fermeture des tubes par pliage et l'impression du numéro de lot relief. [24]



### 3-4-9 Gels :

Selon LLOYD « un est plus facile à reconnaître qu'à définir » c'est un système colloïdal, les molécules gélifiants appelées également hydrocolloïdes sont des macromolécules qui en se solvatant vont former un réseau.

Ce réseau macromoléculaire tridimensionnel solide ou système biphasique enserme entre ses mailles une phase liquide.

Selon la pharmacopée européenne : les gels sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

On distingue :

\*les gels lipophiles : ou oléogels, sont des préparations dont l'excipient est habituellement de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc.

\*les gels hydrophiles : ou hydrogels, sont des préparations dont l'excipient est habituellement de l'eau, du glycérol, ou du propylène glycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que : l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de Magnésium-Aluminium.

[1]

### **3-4-9-1 Procédé de fabrication :**

Le schéma suivant (Fig.15) résume le protocole de fabrication des gels.

A température ambiante.  
Une agitation mécanique dans un mélangeur sous vide  
à l'aide d'un agitateur à turbine .

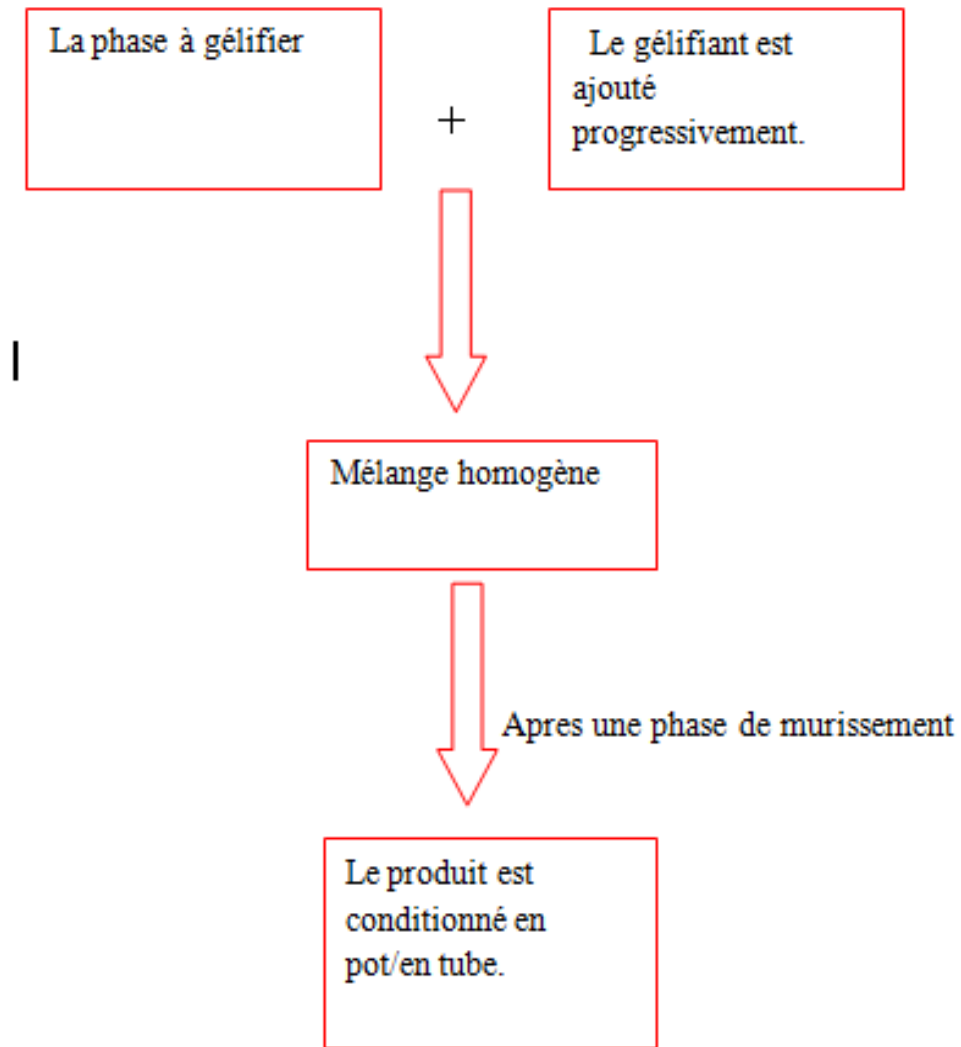


Figure 15 : Schéma de procédé de fabrication des gels



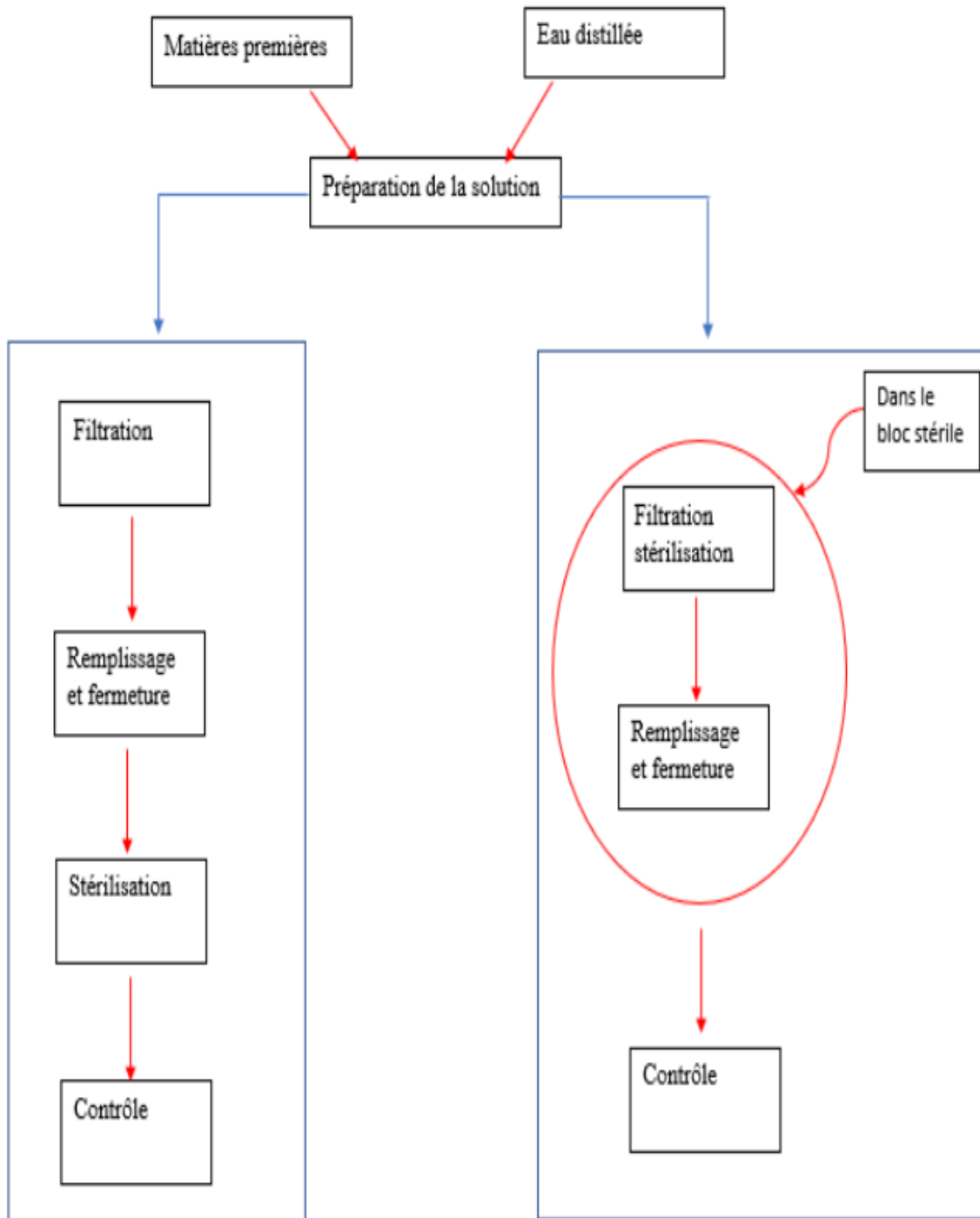
### **3-4-10 Préparations injectables :**

D'après la pharmacopée : « les préparations injectables sont constituée par des solutions des suspensions ou des émulsions stériles, présentées dans des récipients clos et transparents et destinées à être introduites dans l'organisme, en général par voie transcutanée.

Certaines d'entre-elles peuvent-être réalisées au moment de l'emploi, par dissolution ou mise en suspension d'une poudre dans un liquide ou par mélange de deux solutés. » [1]

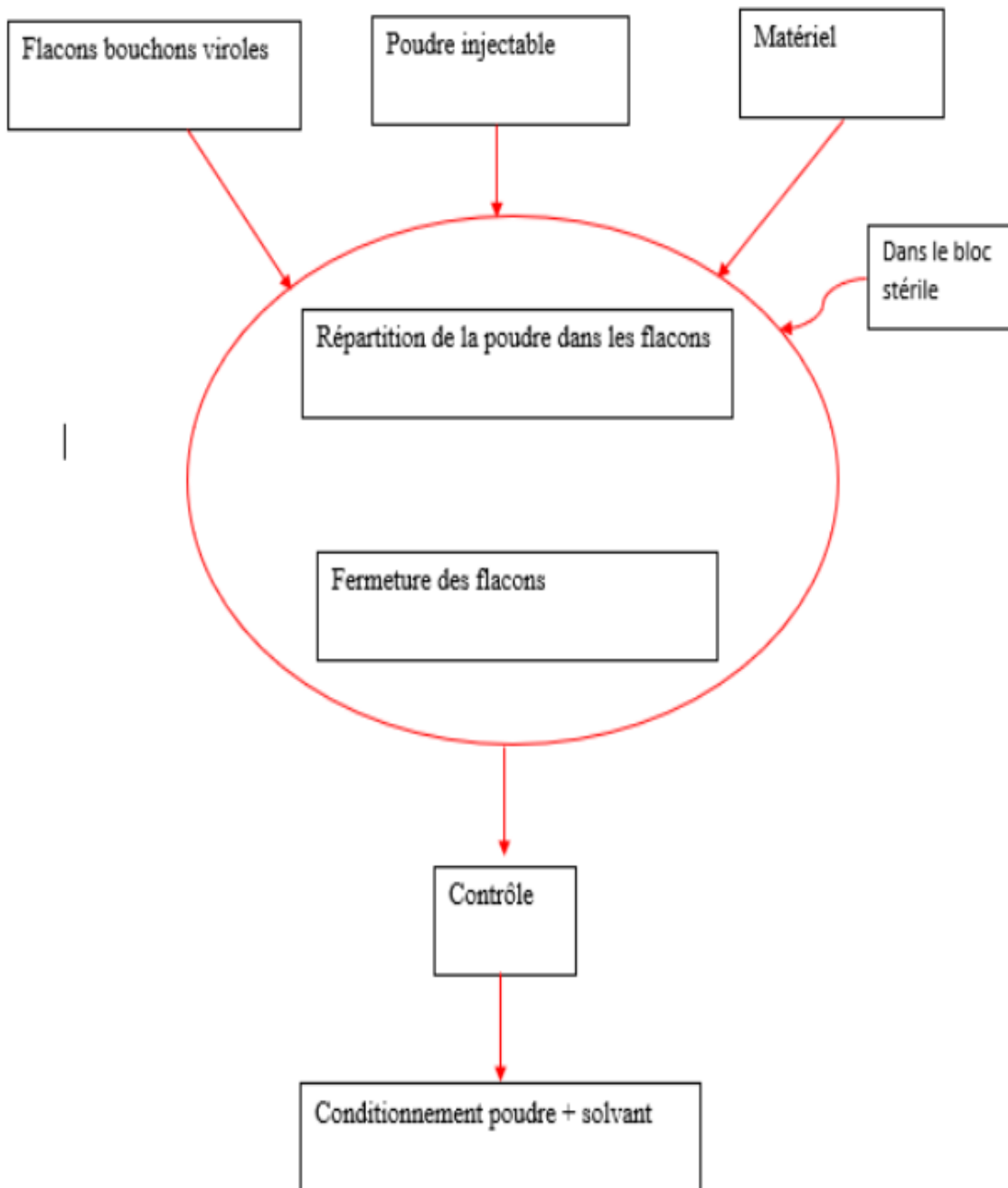
#### **3-4-10-1 Procédé de Fabrication :**

Les schémas (Fig.16 ; 17) représentent le procédé de fabrication des préparations injectables.



*Fabrication des liquides injectable*

**Figure 16 : Schéma de procédé de fabrication des liquides injectable à stériliser dans leur récipient final et qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final**



*Fabrication des poudres injectables*

Figure 17 : Schéma de procédé de fabrication des poudres injectables

### **3-5 Dossier de lot :**

#### **3-5-1 Notion de lot pharmaceutique :**

##### **3-5-1-1 Définition de lot :**

Un lot pharmaceutique est une quantité de médicaments fabriqués avec les mêmes matières premières et les mêmes ressources techniques et humaines.

La notion de lot est indispensable, elle permet de retracer avec précision tous les éléments utilisés pour la fabrication en termes de matière, de personnes, de locaux et d'équipements.

##### **3-5-1-2 Numéro de lot :**

- ✓ Combinaison caractéristique de chiffres ou de lettres, ou de lettres et de chiffres qu'il identifie.
- ✓ Un numéro de lot est attribué à tous les éléments pour chaque étape de production (Numéro de lot des matières premières, des articles de conditionnement, numéro de lot de fabrication et numéro de lot de conditionnement).

Le but ultime de ces numéros est d'assurer une traçabilité optimale de la production du médicament.

##### **3-5-1-3 Taille de lot :**

Peut être définie comme une quantité définie de produit ou l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé. [6 ; 25]

#### **3-5-2 Dossier de lot :**

##### **3-5-2-1 Définition :**

Le dossier de lot regroupe un ensemble de documents et de check-lists complétés au fur et à mesure de la production d'un lot, retraçant toutes les données de sa fabrication.

Le dossier de lot est un document règlementé qui doit répondre aux exigences des BPF. Il doit être mis à jour régulièrement.

Selon les BPF, version en vigueur, les lignes directrices suivantes sont obligatoires :

- « Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché. »

- « Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées.»

- « Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite. »

- « Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible. »

- « Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant. »

- « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. »

- « Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées. »

En effet, un dossier de lot est donc l'ensemble des documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

Le dossier de lot peut être aussi bien un document papier qu'un support informatique. [6]



### 3-5-2-2 Intérêt de dossier de lot :

- **Traçabilité de l'historique d'un lot :**

Le dossier de lot assure la traçabilité de l'historique d'un lot. Il permet de restituer dans sa totalité l'enchaînement de toutes les opérations réalisées sur un lot lors de sa production. De même, l'analyse du dossier de lot peut permettre de remonter jusqu'à l'origine d'un défaut en cas de problème ou de réclamation. En conséquence, si un défaut est détecté sur un produit fini et qu'il est inhérent à un défaut de matière première (MP) par exemple, les lots de ce produits finis ayant utilisés le même lot de MP pourront être facilement retrouvés isolés et contrôlés.

- **L'assurance de la conformité des opérations :** Le dossier de lot assure la conformité des opérations réalisées, il est une source d'informations pour le pour le conducteur de ligne. Peut jouer le rôle de guide, il permet de suivre et de vérifier le déroulement des opérations telles qu'elles sont décrites dans les ordres de fabrication et les instructions de conditionnement.

- **Rôle de guide :**

Le dossier de lot peut être utile pour guider le conducteur de ligne afin qu'il n'oublie pas les contrôles à effectuer, leurs fréquences et leurs procédures.

C'est un moyen de guider les opérateurs étape par étape. Ils s'y réfèrent car tous les paramètres de fabrication y sont répertoriés. C'est un support essentiel pour s'assurer qu'aucune étape n'a été oubliée. C'est pourquoi les opérateurs doivent impérativement renseigner le dossier de lot au moment où l'action est réalisée.

- **Rôle de preuve :**

Pour un lot de médicament, le dossier de lot peut également adosser le rôle de preuve lorsqu'il s'agit de démontrer que les éléments entrant dans sa composition et/ou les opérations réalisées pour sa production, sont bien ceux indiqués dans le dossier réglementaire.

- **Indicateur de qualité :**

Le suivi de près du dossier de lot par des indicateurs de qualité permet d'évaluer la performance du système qualité en termes de gestion des anomalies ou en nombre de lot libéré du premier coup.

- **Assurance de la conformité des résultats de contrôle :**

Il est aussi un moyen de s'assurer que les résultats des contrôles sont conformes aux spécifications énoncées dans ce même dossier réglementaire (dossier d'AMM). Nous trouvons dans le dossier de lot toutes les normes préétablies, qu'il est strictement nécessaire de respecter pour être en conformité aux différentes spécifications de l'AMM. Des mesures seront rapidement prises, si des déviations ou des valeurs hors spécification sont détectées, par le service production en collaboration avec le service assurance qualité et le pharmacien responsable, ce dernier réalise une vérification du dossier de lot avant toute décision de refuser ou d'accepter la libération du lot.

Effectivement, les BPF soulignent bien cette exigence dans le chapitre 1.4 paragraphe (xv) : « Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ; » [6 ; 7]

### 3-5-2-3 Contenu du dossier de lot :

Activités de fabrication, conditionnement, contrôle, distribution, qualité (déviations, réclamations, stabilité, etc....). Un dossier de lot doit regrouper toute la documentation permettant :

- De reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de fabrication, de conditionnement et de contrôle effectuées sur chaque lot,
- De s'assurer que ces opérations ont effectivement été réalisées en conformité avec les instructions écrites de fabrication et de conditionnement.
- De s'assurer que les résultats de ces opérations, c'est-à-dire le médicament est conforme aux spécifications du dossier et qu'une décision a été prise pour la libération de ces lots. [6]

## **4- Partie pratique :**

### **4-1 Matériel et méthode :**

Nous nous sommes basés sur les textes règlementaires cadrant, les bonnes pratiques de fabrication (BPF), l'enregistrement des médicaments à usage humain et les exigences pour les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement d'une spécialité pharmaceutique, en Algérie et en Europe

Dans le but, d'une part, d'analyser leur contenu et d'évaluer leurs niveaux d'exigences par une étude comparative. Et d'autre part élaborer un protocole décrivant les démarches à suivre pour l'enregistrement d'un médicament en Algérie. Ainsi, qu'un protocole pour l'élaboration d'un protocole général pour les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement.

En effet, d'après Art. 230 du chapitre5 du journal officiel n°46 daté du 29/07/2018 de la république algérienne, relatif à l'enregistrement et homologation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux : « Tout produit pharmaceutique et dispositif médical prêt à l'emploi fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet avant sa mise sur le marché d'une décision d'enregistrement ou d'homologation délivrée par l'agence national des produits pharmaceutiques. [26]

#### **4-1-1 Composition du dossier d'enregistrement :**

Le dossier comporte plusieurs parties comme le montre le tableau suivant (Tab 4) :

**Tableau 4 : Parties du dossier d'enregistrement.**

<b>Partie</b>	<b>Contenu</b>
La partie qualité	Renseigne sur la production des matières premiers, produits finis, et les procédures de contrôle
La partie sécurité	Renseigne sur le développement préclinique
La partie efficacité	Renseigne sur le développement clinique

Ces trois parties techniques sont accompagnées d'éléments d'aides à l'utilisation du médicament par les médecins et les patients qui sont :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice patiente et les informations d'étiquetage. [18]

#### 4-1-2 Structure du dossier de lot :

Chaque dossier regroupe l'ensemble des informations concernant la fabrication et le conditionnement ainsi que les bulletins de contrôles des matières premières, des articles de conditionnements et des produits finis.

Chaque enregistrement qui peut donner des informations supplémentaires sur le déroulement des opérations peuvent être joint au dossier, comme par exemple, les tickets de pesées, les courbes de températures ou de pressions.

Selon les BPF, un dossier de lot doit comprendre un dossier de fabrication, un dossier de conditionnement et un dossier de contrôle. [25 ; 27]

## 4-2 Résultats et discussion :

### 4-2-1 Analyse comparative du niveau des exigences entre les BPF algériennes et les BPF européennes :

Le tableau, ci-dessous (Tab.5), représente une comparaison structurelle entre les exigences des BPF algériennes et européennes.

**Tableau 5 : Comparaison entre la structure des référentiels, BPF Algériennes et des BPF Européennes.**

BPF algériennes	BPF européennes
Chapitre 1 : dispositions générales	Chapitre 1 : système qualité
Chapitre 2 : des règles des BPF	Chapitre 2 : personnel
a) Personnel	Chapitre3 : locaux /matériel
b) Hygiène du personnel	Chapitre4 : documentation
c) Locaux/ matériel	Chapitre5 : production
d) Production	Chapitre6 : contrôle qualité
e) Contrôle qualité	Chapitre7 : activité externalisée
f) Documentation	Chapitre8 : réclamation / rappel
g) Réclamation	Chapitre9 : auto-inspection
h) Auto-inspection	

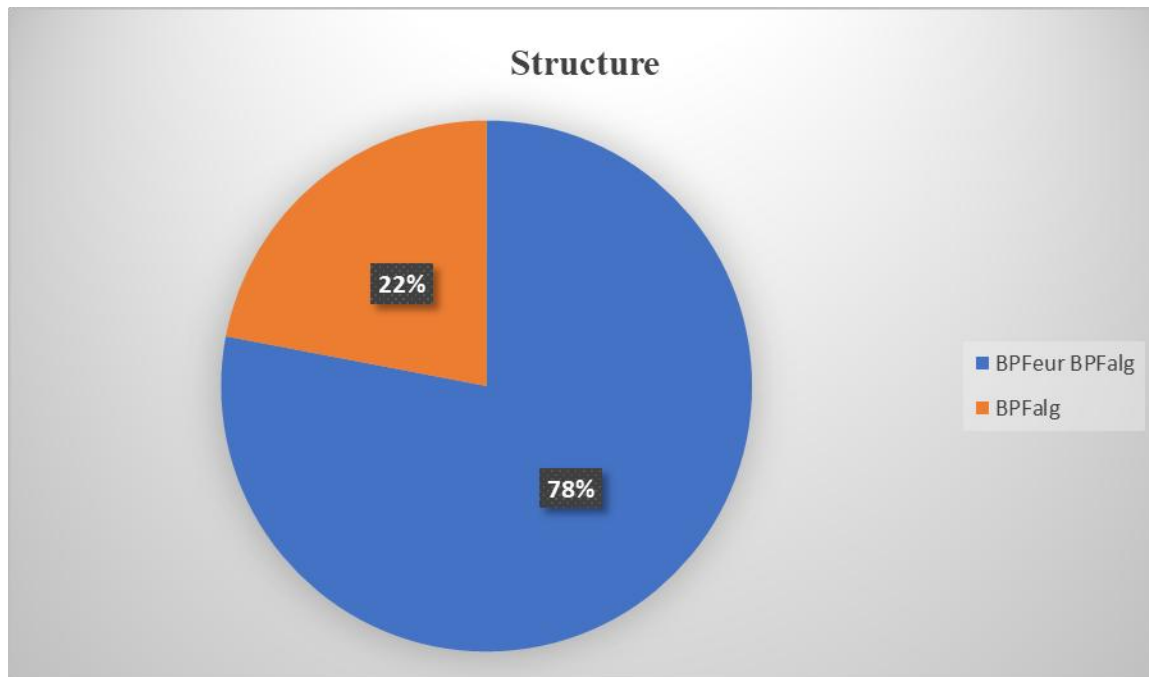
#### 4-2-1 – 1 Discussion

Nous constatons que les deux référentiels qualité ne sont pas structurés de la même manière. En effet, dans les BPF algériennes nous retrouvons deux grands chapitres, un premier chapitre pour les dispositions générales et un deuxième chapitre dans lequel nous retrouvons huit sous chapitres, pour les exigences spécifiques aux Personnel, Hygiène du personnel, locaux/ matériel, production, Contrôle qualité, Documentation, Réclamation et Auto-inspection. Cependant, dans les BPF Européennes il y a neuf grand chapitres d'exigences spécifiques aux différents systèmes

qualité à savoir, Personnel, Hygiène du personnel, locaux/ matériel, production, Contrôle qualité, Documentation, Réclamation et Auto-inspection, ont le niveau structurel de chapitre à part entière notamment, le chapitre 1 qui spécifie les exigences pour le Ssystème Qualité dans une entreprise de production pharmaceutique.

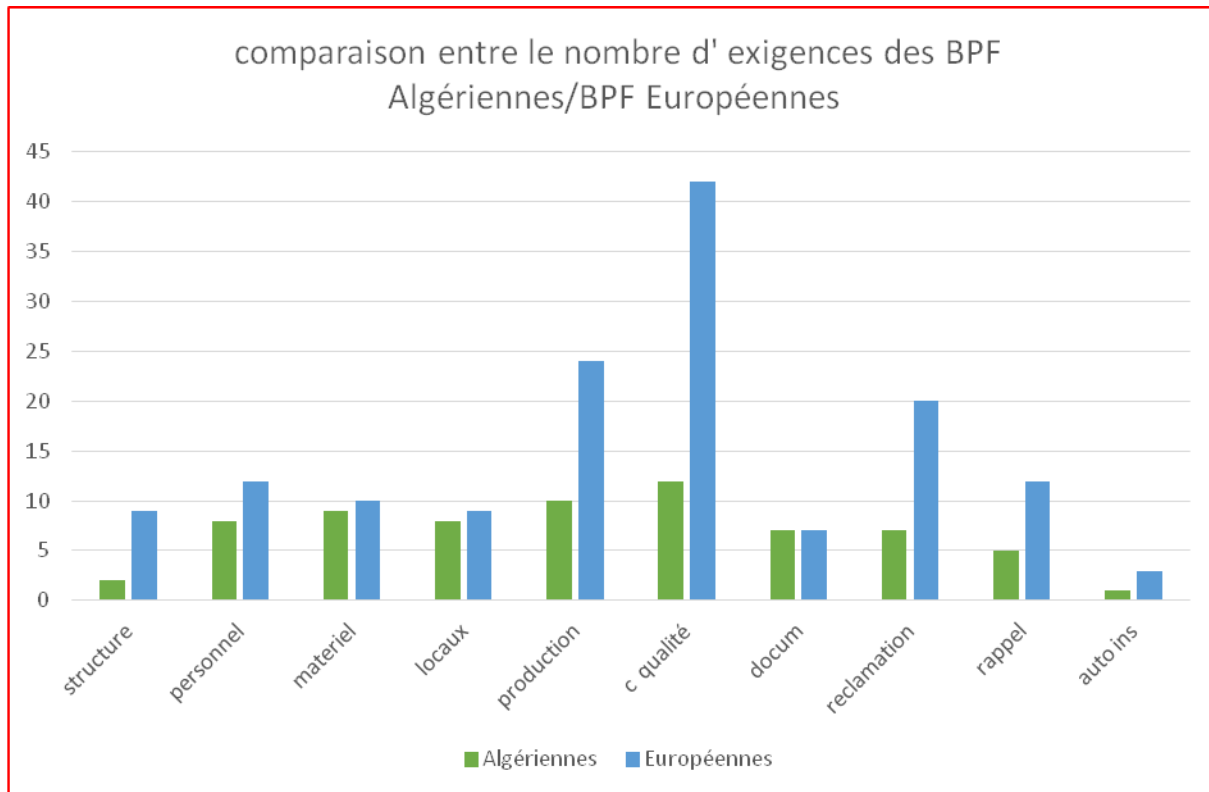
Ainsi, la différence entre les deux référentiels réglementaires en terme structurel est de 78%

La figure suivante (fig18) représente la différence entre la structure des BPF algériennes et européennes :



**Figure18 : Différence entre la structure des BPF algériennes et européennes en termes de nombre de chapitre**

En outre nous avons comparé le niveau des exigences pour chacun des systèmes qualité. La figure (Fig. N°19) représente la différence du niveau des exigences stipulées dans des chapitres les BPF algériennes et les BPF européennes.



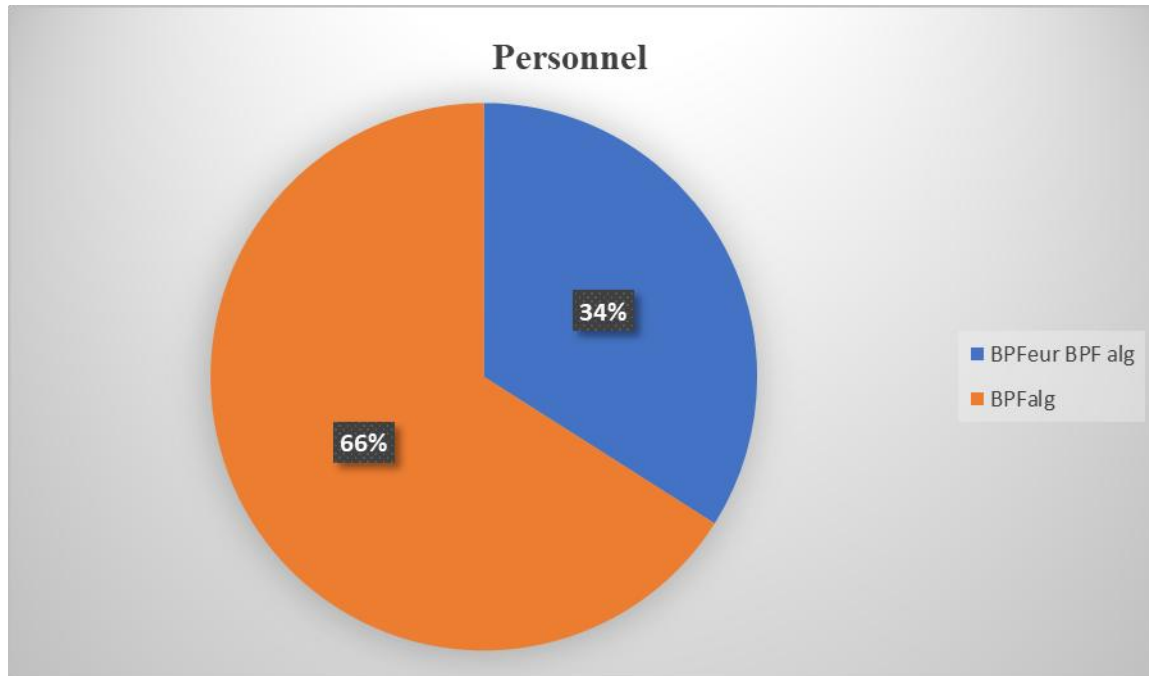
**Figure 19 : Comparaison entre le niveau des exigences par système qualité entre les BPF algériennes et les BPF européennes**

#### 4-2-1 – 2 Résultats et Discussion pour le système qualité « personnel » :

Nous remarquons que le nombre d'exigences dans les BPF algériennes est de 8 alors que le nombre des exigences dans les BPF Européennes est de 12. Soit une différence de 34%.



La figure suivante (fig20) représente la différence entre le système qualité « Personnel » des BPF algériennes et européennes :



**Figure 20 : Différence des exigences entre le système qualité « Personnel » des BPF algériennes et européennes**

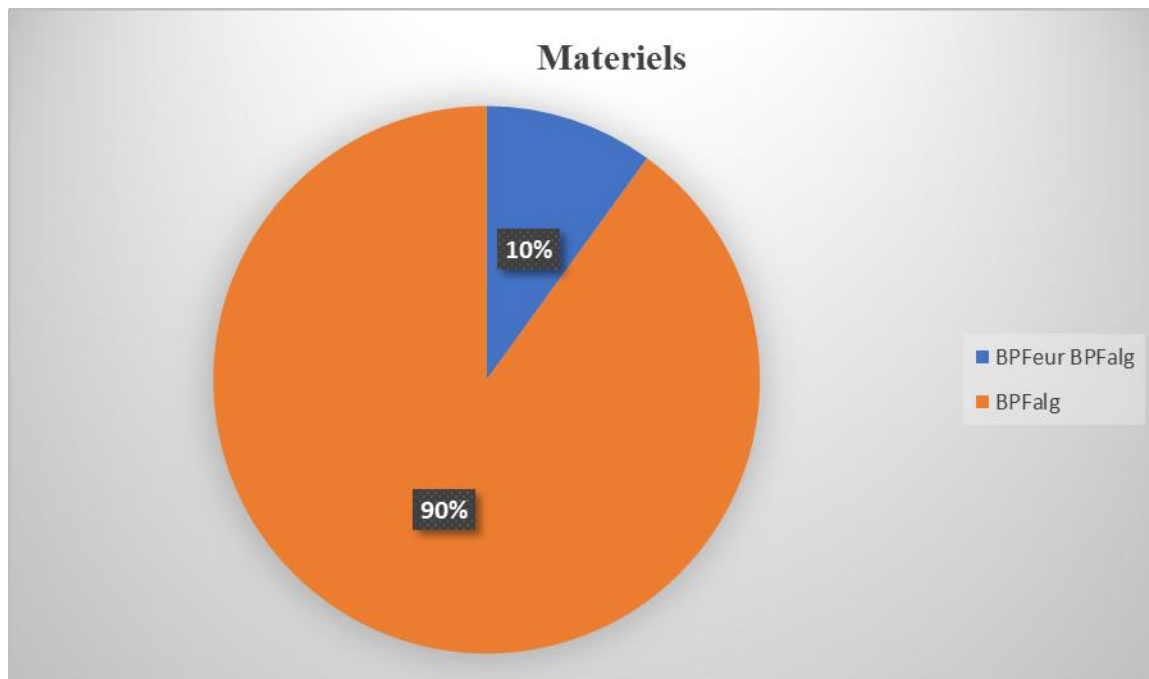
En effet, nous constatons qu'il y a 4 exigences en plus dans les BPF européennes qui sont les suivantes :

- 1-La direction a la responsabilité d'établir une politique qualité et d'assurer le système qualité (2.4 BPF euro)
- 2- Les tâches des personnes qualifiées sont décrites à l'article 51 de la directive 2001/83/CE (2.6 BPF euro)
- 3-Formation : le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel (2.10/2.11/2.12/2.13/2.14 BPF euro)
- 4-Consultants : doivent posséder les formations pour donner les conseils (2.23BPF euro)

### 4-2-1 – 3 Résultats et Discussion sur le système qualité « Matériel » :

Nous remarquons que le nombre des exigences dans les BPF algériennes est de 9 alors que le nombre des exigences dans les BPF européenne=10. Soit une différence de 10 %.

La figure suivante (fig21) représente la différence entre le système qualité « Matériel » des BPF algériennes et européennes :



**Figure 21 : Différence des exigences entre le système qualité « Matériel » des BPF algériennes et européennes**

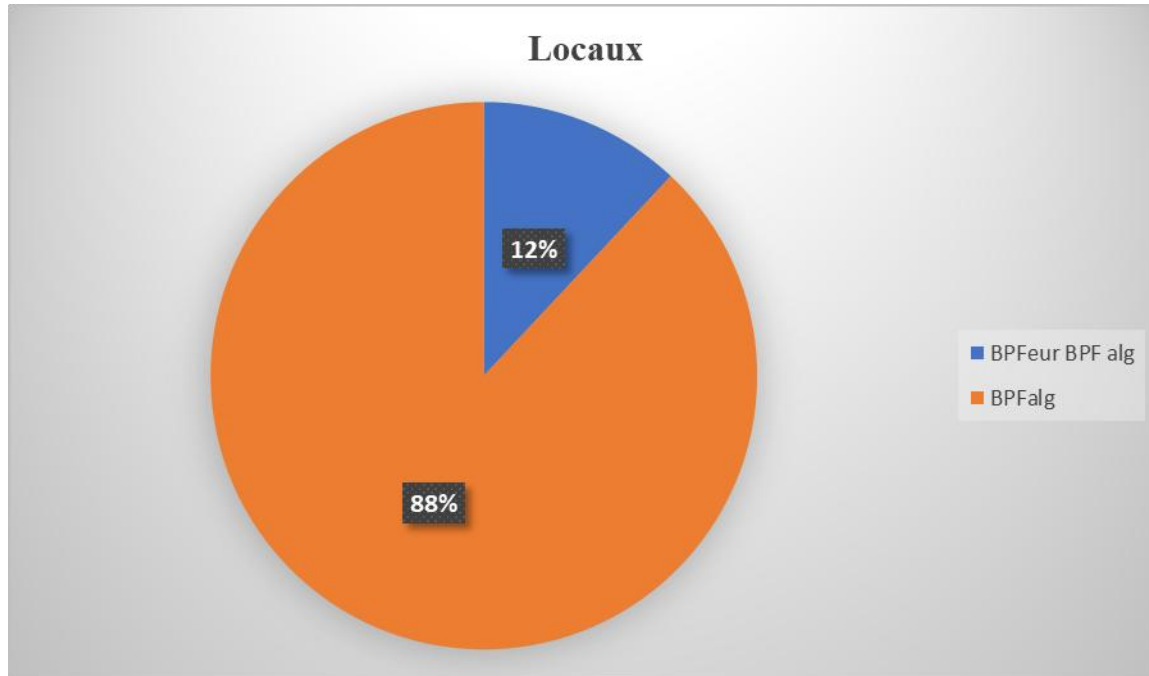
Nous constatons qu'il y a une exigence BPF en plus qui est :

- 1-Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination (3.38BPF euro)

#### 4-2-1 – 4Résultat et Discussion sur système qualité « Locaux » :

Nous remarquons que le nombre des exigences est de 8 dans les BPF algérienne alors que dans les BPF européenne il est de 9. Soit une différence de 12%.

La figure suivante (fig22) représente la différence entre le système qualité « Locaux » des BPF algériennes et européennes :



**Figure 22 : Différence des exigences entre le système qualité « Locaux » des BPF algériennes et européennes**

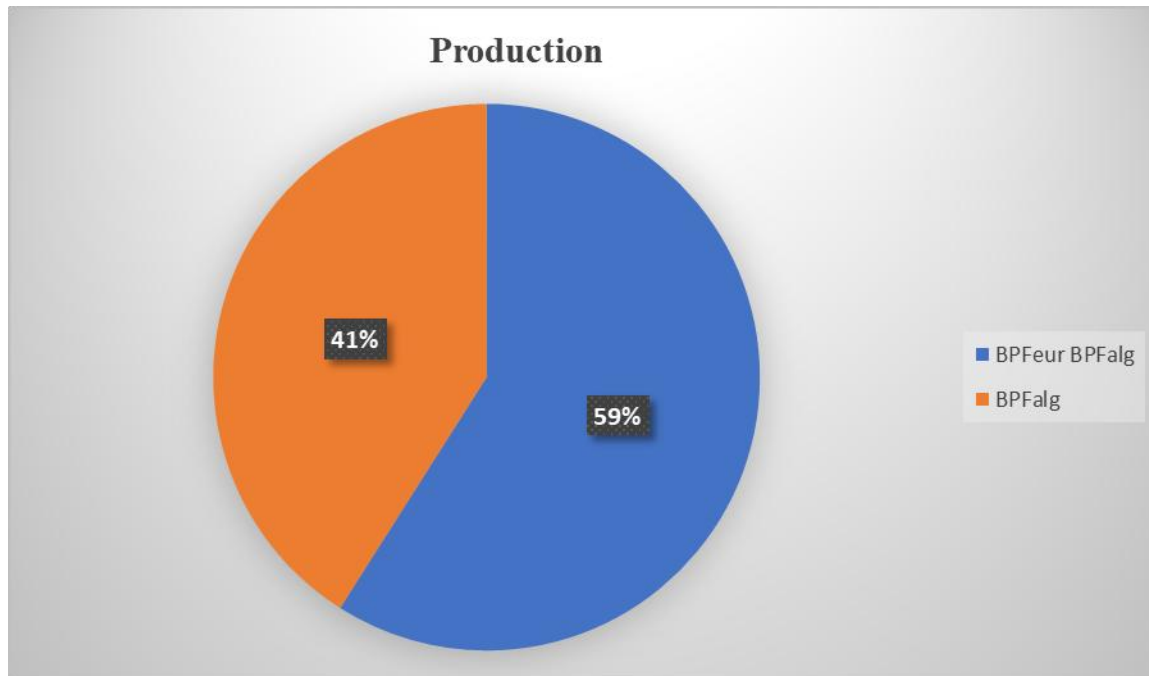
Nous constatons qu'il y a 1 exigence de BPF en plus qui est la suivante :

- 1-Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement.

#### 4-2-1 – 5 Résultats et Discussion sur le système qualité « Production » :

Nous remarquons que le nombre des exigences dans les BPF algérienne est de 10 alors qu'il est de 24 dans les BPF européennes. Soit une différence de 59%

La figure suivante (fig23) représente la différence entre le système qualité « Production » des BPF algériennes et européennes :



**Figure 23 : Différence des exigences entre le système qualité « Production » des BPF algériennes et européennes**

Les quatorze exigences en plus sont :

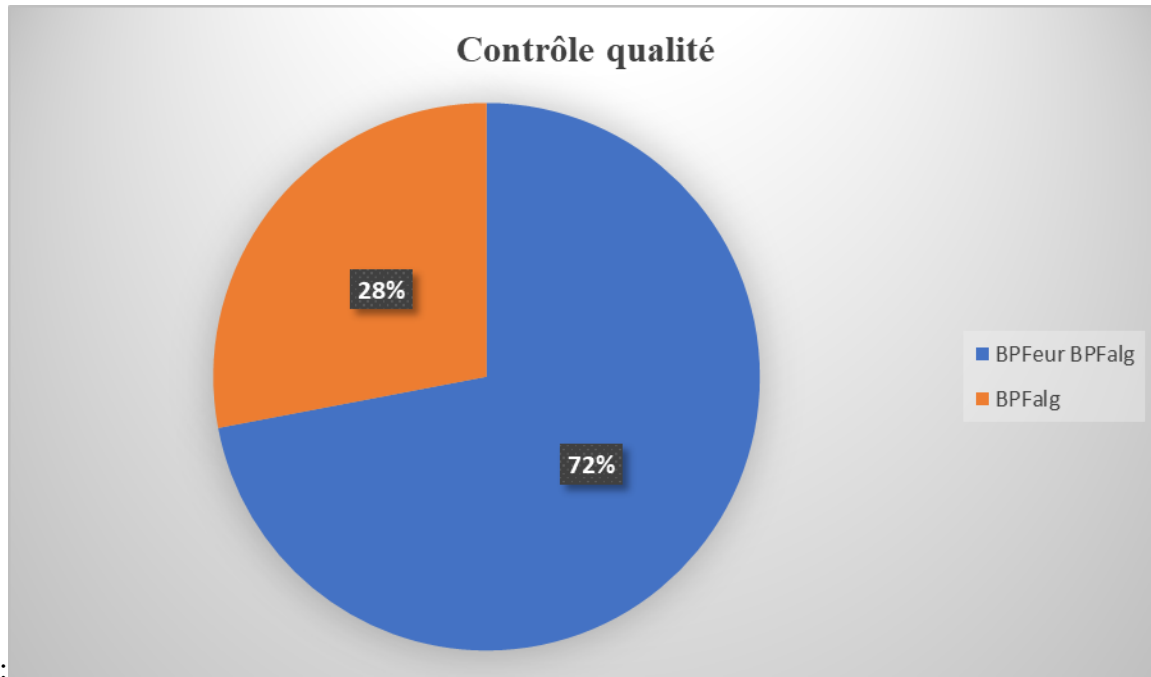
- 1- Toutes les manutentions de produit doivent être effectuées conformément à des procédures et des instructions (5.2 BPF euro).
- 2- La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison (5.3 BPF euro).

- 3- Les récipients endommagés ou autre incident doivent être détectés (5.4 BPF euro).
- 4- Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine (5.5BPF euro).
- 5- Tous les produits doivent être stockés dans des conditions appropriées (5.7BPF euro).
- 6- Les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables. (5.8 BPF euro).
- 7- Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires (5.13 BPF euro).
- 8- La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre doit être contrôlée (5.14 BPF euro).
- 9- Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente (5.15 BPF euro).
- 10- L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé (5.16BPF euro).
- 11- Operations de fabrication : produits intermédiaires et vrac (5.40/5.41/5.42/5.43/5.44 BPF euro).
- 12- Operations de conditionnement.  
(5.49/5.50/5.51/5.52/5.53/5.54/5.55/5.56/5.57/5.58/5.59/5.60/5.61/5.62 BPF euro)
- 13- Produits finis (5.63/5.64/5.65 BPF euro).
- 14- Produits refusés, récupérés et retournés (5.66/5.67/5.68/5.69/5.70/5.71BPF euro).

#### 4-2-1 – 6 Résultats et Discussion sur le système qualité « Contrôle qualité » :

Nous remarquons que le nombre des exigences dans les BPF algériennes est de 12 alors qu'il est de 42 dans les s BPF européennes. Soit une différence de 72%

La figure suivante (fig24) représente la différence entre le système qualité « Contrôle qualité » des BPF algériennes et européennes



**Figure 24 : Différence des exigences entre le système qualité « Contrôle qualité » des BPF algériennes et européennes**

Nous constatons qu'il y a 30 exigences en plus dans les BPF européennes ; et qui sont les suivantes :

- 1- l'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinent, (6.3BPF euro).
- 2- Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre

Aux critères généraux et spécifiques correspondants. (6.5BPF euro).

3- La documentation du laboratoire de contrôle de la qualité doit suivre les principes

Énoncés au chapitre 4. (6.7BPF euro).

4- Il est conseillé de conserver certaines données (par exemple : les résultats d'analyses,

Les rendements, les données de surveillance de l'environnement) de façon à permettre

L'étude de leur évolution dans le temps. (6.9BPF euro)

5- Outre l'information faisant partie du dossier de lot, d'autres données originales comme

Les cahiers de laboratoire et/ou les enregistrements doivent être conservés et pouvoir

Être retrouvés facilement. (6.10BPF euro)

6- Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette. (6.13BPF euro)

7- Des informations complémentaires sur les échantillons de référence et les échantillons

Modèles sont données à l'annexe 19. (6.14BPF euro)

8- Les résultats obtenus doivent être enregistrés. (6.16BPF euro)

9- Les substances de référence doivent être appropriées à l'usage auquel elles sont

Destinées. (6.20BPF euro)

10- Les réactifs de laboratoire, les solutions titrées, les substances de référence et les

Milieux de culture doivent porter la date de leur préparation et la date de leur ouverture,

Et la signature de la personne qui s'est chargée de leur préparation. (6.21BPF euro)

- 11-Si nécessaire, la date de réception de toute substance utilisée pour les analyses doit être Indiquée sur le récipient. (6.22BPF euro)
- 12-Les milieux de culture doivent être préparés conformément aux exigences du fabricant (6.23BPF euro)
- 13-Les milieux microbiologiques et les souches utilisés doivent être décontaminés selon Une procédure standard (6.24BPF euro)
- 14-Les animaux destinés au contrôle des composants, matières premières ou produits finis Doivent être, placés en quarantaine avant leur utilisation. (6.25BPF euro)
- 15-Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un Programme approprié continu. (6.26BPF euro)
- 16-l'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa Durée de validité et de déterminer s'il est. (6.27BPF euro)
- 17-Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, (6.28BPF euro)
- 18-Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit suivant les Principes énoncés au chapitre 4(6.29BPF euro)
- 19-Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la Durée de validité du produit (6.30BPF euro)
- 20-Le protocole pour le programme de suivi de la stabilité peut être différent de celui de



L'étude de stabilité initiale à long terme déposée dans le dossier d'AMM (6.31BPF euro)

21- Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données  
(6.32BPF euro)

22- il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme de suivi de la stabilité.  
(6.33BPF euro)

23- Les résultats des études de stabilité doivent être communiqués aux personnes occupantes  
Des postes-clés, (6.34BPF euro)

24- Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales significatives doivent faire  
L'objet d'une investigation (6.35BPF euro)

25- Une synthèse de toutes les données du programme obtenues, doit être rédigée et conservée.  
(6.36BPF euro)

26- Avant de transférer une méthode de contrôle, le site à l'origine du transfert doit vérifier  
Que la ou les méthode(s) de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'AMM (6.37BPF  
euro)

27- Le transfert des méthodes d'analyse d'un laboratoire à un autre laboratoire doit être décrit dans  
un protocole détaillé. (6.38BPF euro)

28- Le protocole de transfert doit inclure identification de l'analyse ; besoins de formation ;  
substances de référence et des échantillons à contrôler ; toute condition ; les critères  
d'acceptation, (6.39BPF euro)

29- Les déviations au protocole doivent être investiguées avant la clôture du processus de

Transfert technique. (6 .40BPF euro)

30- les exigences européennes spécifiques doivent être prises en compte lors du transfert de méthodes d'analyse particulières. (6 .41BPF euro)

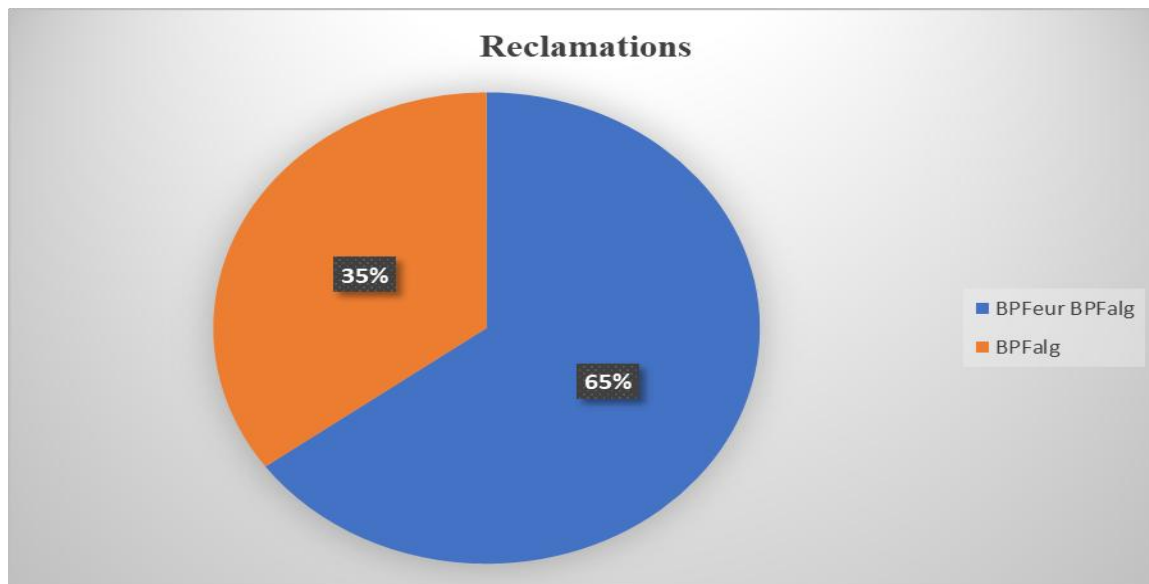
#### 4-2-1 – 7 Résultats et Discussion sur le système qualité « Documentation » :

Nous remarquons que le nombre des exigences pour le système qualité « Documentation » dans les BPF algériennes et le même et est de 7. Soit une similarité totale.

#### 4-2-1 – 8 Résultats et Discussion sur le chapitre « Réclamations » :

Nous remarquons que le nombre des exigences dans les BPF algériennes est de 7 alors qu'il est de 20 dans les BPF européennes. Soit une différence de 65%

La figure suivante (fig25) représente la différence entre le système qualité « Réclamations » des BPF algériennes et européennes :



**Figure 25 : Différence des exigences entre le système qualité « Réclamations » des BPF algériennes et européennes**

Nous constatons qu'il y a 13 exigences dans les BPF européennes en plus et qui sont les suivantes :

- 1- Le traitement, l'évaluation, la revue des réclamations et des défauts qualité, les Investigations menées nécessitent la mise à disposition de moyens suffisants et de personnel qualifié. (8.2BPF euro)
- 2- Le recours à des équipes pluridisciplinaires doit être envisagé. (8.3BPF euro)
- 3- Dans le cas où le traitement des réclamations et des défauts qualité est géré de façon centralisée au sein d'une entreprise, les rôles et les responsabilités de chacune des parties concernées doivent être documentés. (8.4BPF euro)
- 4- En cas de réclamation ou de suspicion de défaut qualité, l'éventualité qu'elle soit due à une falsification doit être examinée attentivement. (8.6BPF euro)
- 5- Toutes les réclamations reçues par une entreprise peuvent ne pas constituer de véritables défauts de qualité, aussi les réclamations qui ne portent pas sur des défauts de qualité potentiels, doivent être documentées. (8.7BPF euro)
- 6- Des procédures doivent être en place pour faciliter une demande d'investigation sur la Qualité d'un lot de médicament (8.8BPF euro)
- 7- Lorsqu'une enquête pour défaut de qualité est ouverte, des procédures doivent être en Place. (8.9BPF euro)
- 8- Les investigations sur les défauts qualité doivent inclure une revue des rapports de défaut qualité précédents (8.12BPF euro)

9- Les décisions prises pendant et après les enquêtes concernant un défaut qualité doivent

Refléter le niveau de risque présenté (8.13BPF euro)

10- Une analyse de niveau approprié de la cause principale doit être réalisée pour l'investigation des défauts qualité. (8.16BPF euro)

11- Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause du défaut Qualité, cela doit être formellement justifié. (8.17BPF euro)

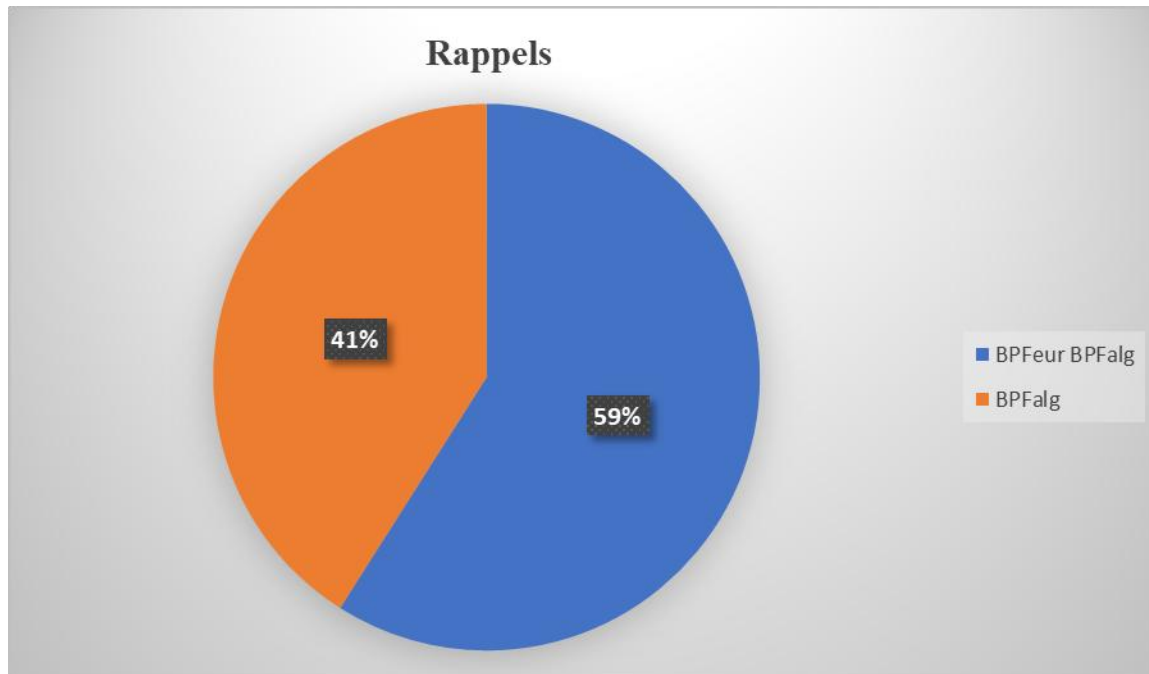
12- Des CAPA adaptées doivent être identifiées et mises en œuvre suite à un défaut qualité. (8.18BPF euro)

13- Les enregistrements des défauts qualité doivent être revus et des analyses de tendance Réalisées régulièrement. (8.19BPF euro)

#### 4-2-1 – 9 Résultats et Discussion sur le système « Rappels » :

Nous remarquons que le nombre des exigences dans les BPF algériennes est de 5 alors qu'il est de 12 dans les BPF européennes. Soit une différence de 59%

La figure suivante (fig26) représente la différence entre le système qualité « Rappels » des BPF algériennes et européennes :



**Figure 26 : Différence des exigences entre le système qualité « Rappels » des BPF algériennes et européennes**

Nous constatons qu'il y a 7 exigences dans les BPF européennes en plus et qui sont les suivantes

1- Après commercialisation d'un produit, tout retrait du circuit de distribution de ce produit

Suite à un défaut qualité doit être considéré et géré comme un rappel (8.21BPF euro).

2- Pour les médicaments expérimentaux, tous les sites d'investigation doivent être identifiés

Et les pays de destination indiqués. (8.24BPF euro)

3- Le niveau de rappel dans le circuit de distribution doit être défini en concertation avec

Les autorités compétentes, (8.25BPF euro)

4- Lorsqu'une proposition de rappel concerne plusieurs pays, les conséquences spécifiques

A chaque pays doivent être prises en considération. (8.27BPF euro)

5- Le déroulement du rappel doit être enregistré jusqu'à sa clôture et un rapport final doit

Etre préparé. (8.29BPF euro)

6- l'efficacité des dispositions en place pour effectuer des rappels doit être périodiquement

Evaluée pour confirmer qu'elles restent fiables et adaptées. (8.30BPF euro)

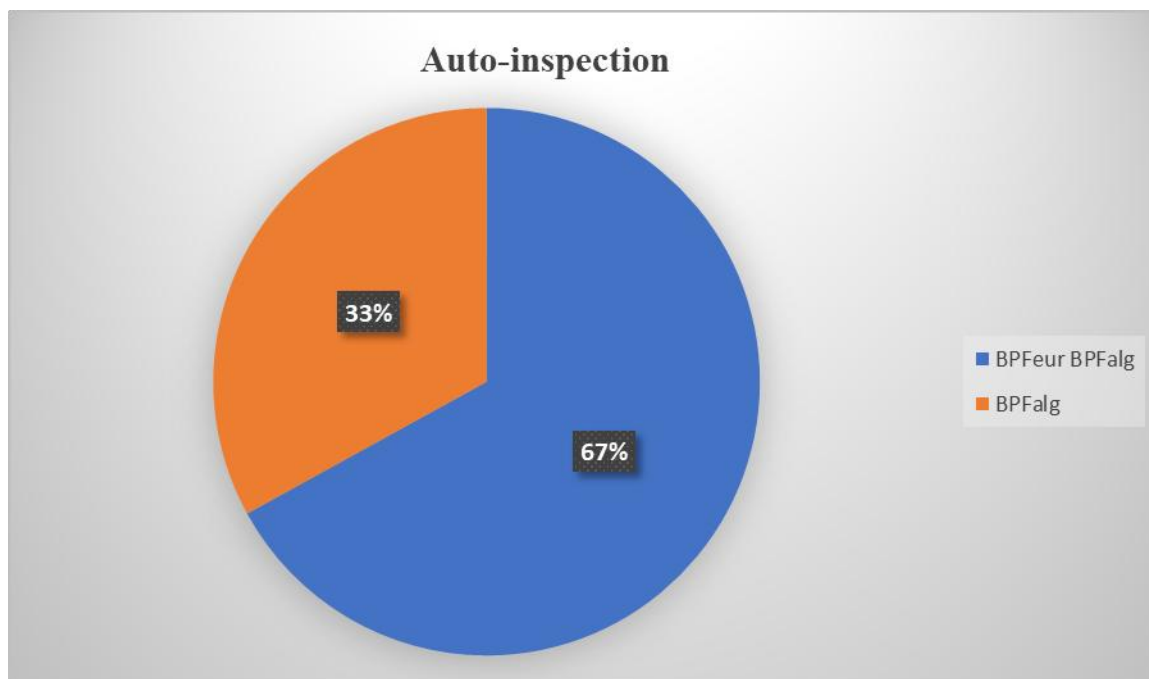
7- En plus des décisions de rappels, d'autres mesures de réduction des risques liés aux

Défauts qualité peuvent être envisagés. (8.31BPF euro)

#### 4-2-1 – 10 Résultats et Discussion sur le chapitre « Auto-inspection » :

Nous remarquons que le nombre des exigences dans les BPF algérienne est de 1 alors que dans les BPF européenne il est de 3. Soit une différence de 67%

La figure suivante (fig27) représente la différence entre le système qualité « Auto-inspection » des BPF algériennes et européennes :



**Figure 27 : Différence entre le système qualité « Auto-inspection » des BPF algériennes et européennes**

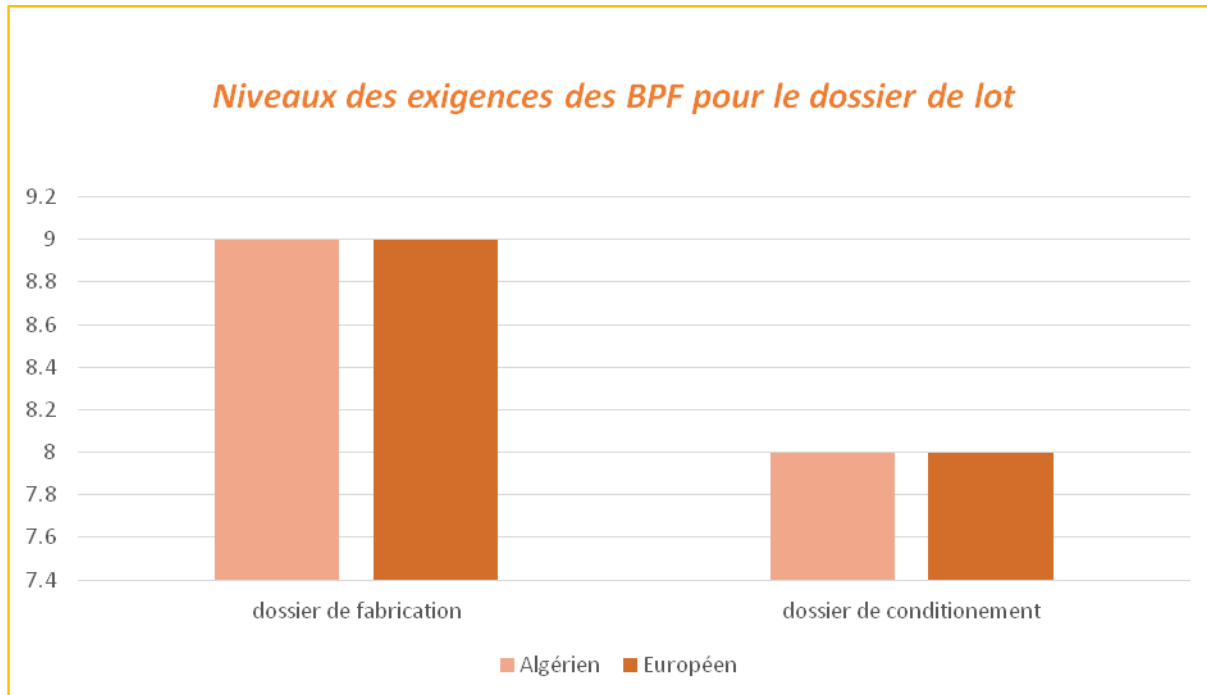
Nous constatons qu'il y a 2 exigences dans les BPF européennes en plus qui sont les suivantes :

- 1- Le système d'auto-inspection doit être examiné à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli (9.1 BPF euro)
- 2- Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles. (9.2 BPF euro)

#### **4-2-2 Comparaison des exigences BPF pour le dossier de lot de fabrication et de conditionnement entre les BPF algériennes et européennes :**

Nous avons effectué une analyse des exigences pour le dossier de lot de conditionnement et de fabrication pour connaître les différences entre les BPF algériennes et les BPF européennes pour ce document de sécurisation de la production industrielle des médicaments.

La figure suivante (Fig N°28) représente une comparaison entre le nombre des exigences des BPF pour le dossier lot algérien et le dossier de lot européen .



**Figure 28 : Niveaux des exigences BPF pour le dossier de lot de fabrication et de conditionnement entre les BPF algériennes et européennes**

**Discussion :**

D’abord les 2 premiers rectangles représentent la comparaison entre le dossier de fabrication du lot algérien et le dossier de fabrication du lot européen

Nous remarquons que les 2 rectangles sont identiques car le nombre des exigences du dossier de fabrications algérien et européen sont égaux et il est de 9. Il s’agit de :

- 1- Nom de produit.
- 2- Dates et heures de début de chaque étape de fabrication.
- 3- Numéro de lot, le numéro d’analyse et quantité de chaque MP.
- 4- Les initiales des opérateurs réalisant les étapes critiques.
- 5- Toutes opérations de fabrication utilisée.
- 6- Un relevé des contrôles en cours de fabrication.
- 7- Le rendement obtenu a différentes étapes.



8- Des notes détaillées.

9- L'approbation par la personne responsable des opérations.

-ensuite les 2 derniers rectangles représentent la comparaison entre le nombre des exigences des BPF du dossier de conditionnement du lot algérien et le dossier de conditionnement du lot européen.

Nous remarquons que les 2 rectangles sont identiques cela explique que le nombre des exigences du dossier de conditionnement algérien et européen sont égaux et il est de 8. Il s'agit de :

1- nom du produit.

2-les dates et heures des opérations de conditionnement.

3- initiales des opérateurs réalisant les étapes critiques.

4- les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;

5-les informations sur les opérations de conditionnement réalisées.

6- des notes détaillées.

7-les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés.

8- l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

### 4-2-3 Etude comparative entre la procédure d'enregistrement du médicament en Europe et en Algérie :

#### 4-2-3-1 Cas de la procédure centralisée en Europe :

La figure ci-dessous (Fig N°29) donne le processus d'enregistrement centralisé du médicament par l'union européenne :

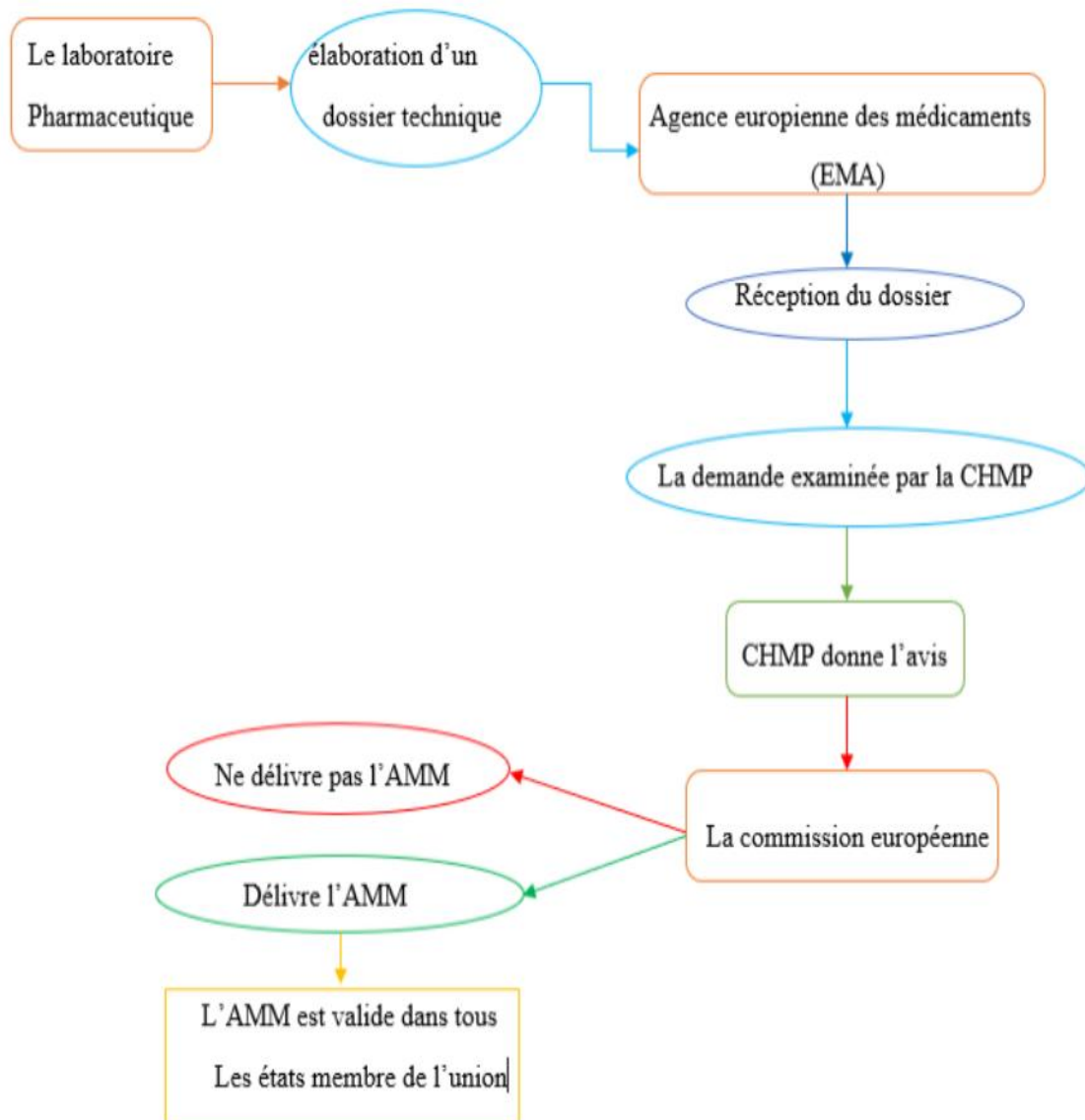
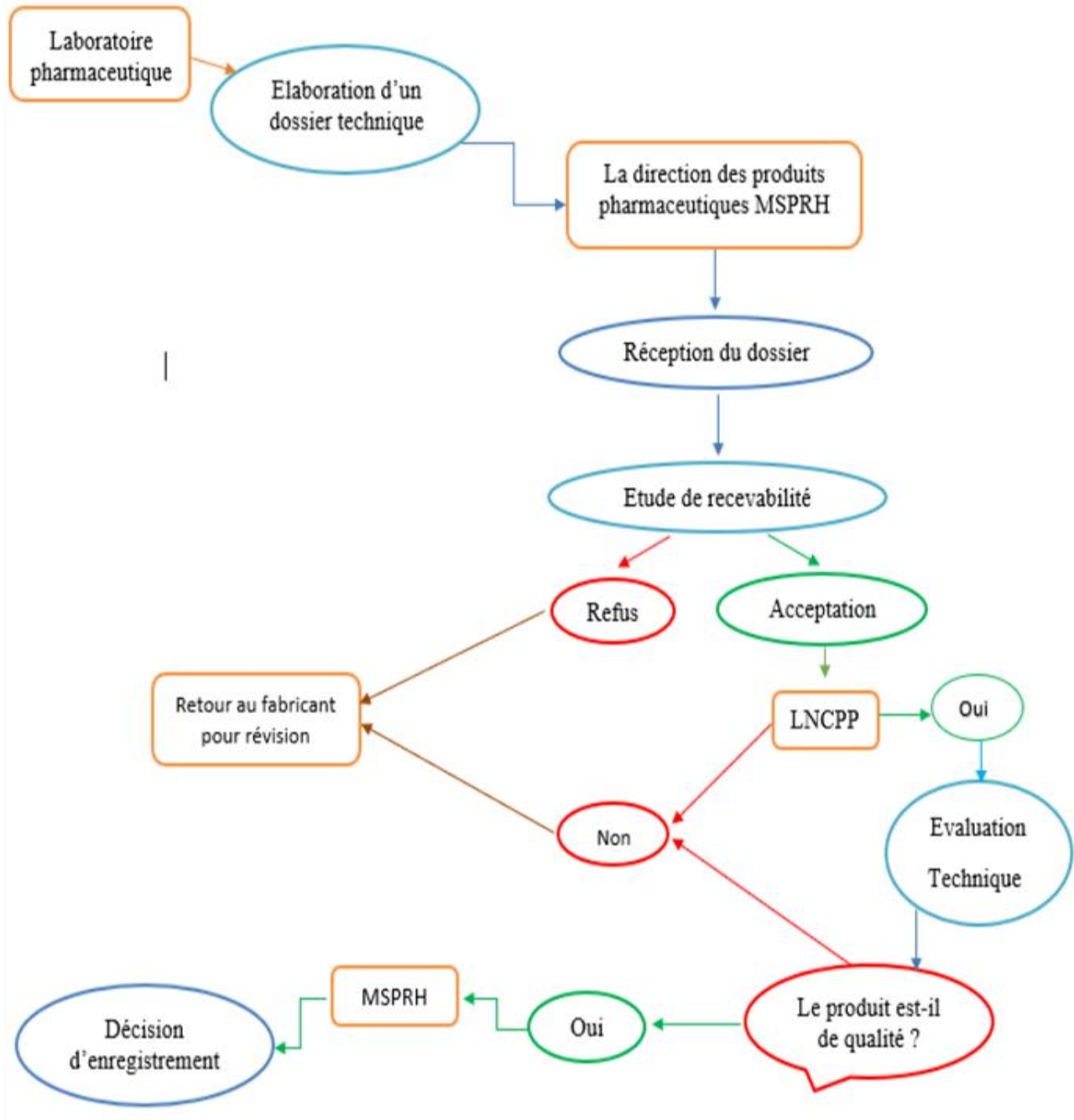


Figure 29 : Processus d'enregistrement centralisé du médicament par l'union européenne

### 4-2-3-2 Cas de la procédure d'enregistrement du médicament en Algérie :

La figure suivante (Fig N°30) représente le processus d'enregistrement des médicaments en Algérie.



**Figure 30 : Processus d'enregistrement des médicaments en Algérie**

## Discussion :

En Europe : l'entreprise pharmaceutique dépose une demande d'AMM auprès de l'agence européenne des médicaments EMA, cette demande est examinée par le comité des médicaments à usage humaine (Committee for medicinal products for human use CHMP).

Le CHMP donne l'avis à la commission européenne, cette dernière soit :

- ne délivre pas l'AMM
- soit elle le délivre.

Une fois octroyée l'AMM est valide dans tous les états membres.

En Algérie : Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un produit de santé (médicament, produit d'analyse ...) il doit élaborer un dossier technique qu'il dépose à la direction des produits pharmaceutiques MSPRH,

Après la réception du dossier, cette dernière fait des études de recevabilité,

- Si elle refuse, il y'aura le retour au fabricant pour la révision.
- Si elle accepte le dossier elle l'envoie au LNCPP

LNCPP fait une évaluation technique du dossier pour savoir si le produit est de qualité ou non.

- Si le produit est de bonne qualité, LNCPP envoie l'acceptation au MSPRH pour donner la décision d'enregistrement de produit.
- Le cas contraire, LNCPP refuse le dossier, il y'aura le retour au fabricant pour révision.

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

L'évaluation des dossiers d'enregistrement et le contrôle des médicaments,

La révision et le renouvellement des décisions d'enregistrement,

Le suivi du contrôle de la qualité (contrôle de chaque lot de produit pharmaceutique importé avant sa commercialisation),

L'inspection des établissements de production pharmaceutique pour la délivrance des autorisations d'exploitation, ainsi que la validation des sites de production et des laboratoires de contrôle.

Ce dernier élément représente un prérequis pour tout projet de fabrication. Cette décision est délivrée pour une durée de cinq années renouvelables, permettant ainsi une révision et une actualisation des données scientifiques et techniques. **[28]**

Le dossier peut présenter des anomalies, auquel cas il sera refusé et une notification sera envoyée au demandeur pour rectification ou refus ; ou il sera accepté et un rapport d'évaluation sera transmis à la commission nationale de nomenclature qui délivrera alors un CLV « Certificat de Libre Vente » au fabricant pour le produit en question. **[28]**

#### 4-2-4 Protocole d'enregistrement d'un médicament en Algérie :

Le protocole d'enregistrement d'un produit pharmaceutique, en Algérie est le suivant Tab N°6) :

**Tableau 6 : Protocole d'enregistrement d'un médicament en Algérie [28]**

Démarche	Dossier administratif
<p><b>1) compléter le formulaire de déclaration :</b></p>	<p><b>a) Le formulaire A :</b> Ce formulaire comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nom et adresse du demandeur de la D.E</li> <li>- nom et adresse du fabricant - information sur le médicament</li> <li>- trois annexes qui résument :</li> </ul> <p>Annexe I : statut administratif du produit Annexe II : composition du produit fini en principe actif et excipients Annexe III : procédure de fabrication et de contrôle</p> <p><b>b) Le formulaire B :</b> il se présente exactement de la même façon que le formulaire A, sauf qu'il comprend une annexe supplémentaire ; l'annexe IV résumant les essais de toxicologie, de pharmacologie et cliniques. Le formulaire B rentre donc parmi les composantes du dossier d'enregistrement d'un nouveau produit (princeps)</p>
<p><b>2) établir une attestation de demandeur :</b></p>	<p>il s'agit d'une pièce justifiant l'engagement du futur détenteur de la D.E. au respect des :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- éléments du dossier de formulation,</li> <li>- modalités de fabrication, de contrôle et de libération,</li> <li>- bonnes pratiques de fabrication,</li> <li>- exigences de soumission de toute modification au dossier initial.</li> </ul>

<b>3) Décrire le ou les Sites de fabrication :</b>	<p>a) La substance active : Le demandeur doit mentionner clairement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nom et adresse de tous les sites de fabrication,</li> <li>- les opérations réalisées sur chaque site,</li> <li>- les certificats BPF de chaque site,</li> <li>- la lettre d'accès : un document établi par le fabricant de la substance active, au nom du demandeur de la D.E, dans lequel il s'engage à garantir une constance de la qualité de la substance, et à informer son client ainsi que l'autorité réglementaire de toute modification apportée au procédé de fabrication de la substance.</li> </ul> <p>b) Le produit fini : Le demandeur doit mentionner clairement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nom et adresse de tous les sites de fabrication qui participent à la fabrication du produit fini,</li> <li>- les opérations réalisées sur chaque site (production, conditionnement, étiquetage, contrôles et libération de lot),</li> <li>- les certificats BPF de chaque site.</li> </ul>
<b>4) établir un certificat de l'INAPI :</b>	<p>« La dénomination commerciale doit être choisie de façon à éviter toute confusion avec d'autres produits pharmaceutiques et ne pas induire en erreur sur les qualités ou les propriétés de la spécialité »</p>
<b>5) élaborer le RCP :</b>	<p>Résumé des Caractéristiques du Produit, qui est un document représentant les informations, particulières au produit, et destinées au professionnel de la santé</p>
<b>6) Rédiger une note d'intérêt thérapeutique et économique apporté la preuve du service médical rendu.</b>	
<b>7) Justifier du prix gros HT agréé</b>	

<b>8) donner Le prix de départ de l'usine HT</b>
<b>9) Proposer de prix PPA</b>
<b>10) présenter sous format CTD, harmonisé le dossier chimique pharmaceutique</b>
<b>11) mettre à disposition du LNCPP des échantillons : de substance active, et de produit fini accompagnés de leurs bulletins d'analyses.</b>
<b>12) Les articles de conditionnement imprimés : versement de droit de demande d'un montant de 100 000 DA doit être effectué.</b>

#### **Après la commercialisation :**

Médicament commercialisé : procédures rigoureuses de pharmacovigilance accompagnent le médicament, tout accident de sante lié a la prise d'un médicament est signalé dans un délai obligatoire aux instances règlementaires, les entreprises remettent également un rapport sur le suivi du médicament :

- tous les 6 mois pendant les deux premières années de la vie du médicament.
- puis tous les ans pendant les 3 années suivantes.
- et enfin, tous les 5 ans tant que le médicament est commercialisé. [19]

#### **4-2-5 Organisation du dossier de lot :**

Le dossier de lot rend compte de toutes les opérations pharmaceutiques liées au produit fabriqué.

##### **4-2-5-1 Protocole du dossier de fabrication du lot :**

Un dossier de fabrication doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication



approuvées. Il doit contenir les informations suivantes (tableau 7) :

**Tableau 7 : Protocole du dossier de fabrication du lot.**

<b>Exigences BPF</b>	<b>Documents listés dans les check-lists À insérer par la production</b>	<b>Contrôle des documents Vérification des opérations Par le contrôle qualité ou l'assurance qualité.</b>
Le nom et le numéro de lot du produit	x	x
Les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;	x	x
Les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations	x	x
Le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté)	x	x
Toutes les opérations de fabrication et les principaux équipements utilisés ;	x	x
Un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus	x	x
Le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires de la fabrication clé;	x	x
Des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;	x	x
L'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.	x	x

#### 4-2-5-2 Protocole du dossier de conditionnement du lot :

Un dossier de conditionnement doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants aux instructions de conditionnement et il doit contenir les informations suivantes (tableau 8) :

**Tableau 8 : Protocole du dossier de conditionnement du lot.**

Exigences BPF	Documents listés dans les check-lists à insérer par la production	Contrôle des documents Vérification des opérations par le contrôle qualité ou l'assurance qualité
Le nom et le numéro de lot du produit ;	X	X
Les dates et heures des opérations de conditionnement ;	X	X
L'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;	X	X
Les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;	X	X
Les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées ;	X	X
Si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;	X	X
Des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement ;	X	X
Les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit	X	X

obtenu, avec le bilan comparatif. Lorsque des systèmes de contrôles électroniques robustes sont en place durant le conditionnement, il peut être justifié de ne pas inclure cette information		
L'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.	X	X

#### 4-2-5-3 Protocole du dossier de contrôle du lot :

Il regroupe l'ensemble des bulletins de contrôle des matières premières, articles de conditionnements, produits finis, produits intermédiaires et vrac. Ces bulletins de contrôle sont des recueils de données permettant de retracer l'historique des contrôles établies par le laboratoire de contrôle qualité (CQ), par rapport aux spécifications correspondantes.

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

On retrouve des spécifications pour :

**Tableau 9 : Protocole du dossier de contrôle du lot.**

<b>Exigences BPF</b>	<b>Documents listés dans les check-lists à insérer par la production</b>	<b>Contrôle des documents Vérification des opérations par le contrôle qualité ou l'assurance qualité</b>
Des spécifications pour MP et les AC primaire ou imprimés,	X	X
Des spécifications pour Les produits intermédiaires et vrac,  Qui doivent être établies lorsque ceux-ci sont achetés ou livrés tels quels ou si les données obtenues avec ces produits sont exploitées pour l'évaluation du PF	X	X
Des spécifications pour PF.	X	X

## Commentaires :

### 1- Volet Production

Les documents suivants sont associés au sein du dossier de lot :

- bons de sortie matières dûment complétées.
- bons de travail comportant les protocoles de fabrication ou de conditionnement dûment complétés.
- documents de contrôle en cours.
- tickets de pesés.
- étiquettes de lignes.
- étiquette nettoyage matériel.
- étiquettes P.S.O., P.S.F.
- articles imprimés.
- bons de retours.
- O.F. De pré fermeture.
- check List fabrication et conditionnement.

### 2- Volet ASSURANCE QUALITE :

Rempli et vise le document "Examen dossier lot"

L'acceptation informatique est réalisée au vue des résultats analytiques et de l'examen dossier lot.

## 5- conclusion :

Le médicament est une substance administrée à l'homme ou à l'animal en vue de corriger ou de modifier une ou plusieurs de ses fonctions organiques. Il présente des effets thérapeutiques (préventifs ou curatifs) et parfois des effets toxiques. Cette toxicité peut provenir d'interactions médicamenteuses, de mésusages mais aussi d'une mauvaise qualité du médicament.

Seul un système d'assurance de la qualité intégrant l'analyse des risques, la maîtrise de tous les paramètres et une traçabilité totale des opérations via un dossier de lot bien maîtrisé, peut aujourd'hui autoriser la libération d'un produit sur le marché.

Notre travail nous a permis de schématiser tous les processus de fabrication des formes conventionnelles (Fig N°7 , Fig N°8 ,Fig N°9 ,Fig N°10 Fig N°11, Fig N°12 , Fig N°13, Fig N°14, Fig N°15 ,Fig N°16 ,Fig N°17,) ; de maîtriser les BPF Européenne (Tab.N°1), les BPF Algériennes (Tab.N°2). D'évaluer le niveau des exigences entre ces deux référentiels qualités (Tab.N°5) et les figures (Fig. N°19, Fig.N°28) ; de maîtriser le protocole d'enregistrement des médicaments en Algérie (Fig N°30.) et (Tab.N°6), de maîtriser les protocoles de dossier de lot de fabrication (TAB.° 7), de conditionnement (TAB. N°8) et de contrôle (Tab.N°9)

Cependant, nous regrettons de n'avoir pas pu auditer les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement d'une spécialité dans une usine pharmaceutique à cause de la pandémie due au coronavirus.

## 6-Bibliographie :

[1] LE HIR Alain, CHAUMEIL Jean-Claude & BROSSARD Denis .  
Pharmacie galénique.;Bonne pratique de fabrication des médicaments.  
9eme édition. Masson,2009.

[2] SEGEON Tiphaine.

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie;Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules.

Nancy 1,2005.

[3] Goumi. A d.

Le médicament générique, principaux enjeux. Alger : Groupe SAIDAL.

(18,19,20 février 2000).

[4] PASQUIER, A

Thèse de doctorat : Etude descriptive des effets indésirables médicamenteux liés à une substitution générique à partir des données de pharmacovigilance,

25octobre 2017 ; France.

[5] Agence Nationale de Sécurité du Médicament – ANSM .

Les médicaments génériques : des médicaments à part entière.

Décembre 2012.

[6] GHOUT .T.

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie;Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle.

Toulouse, 2015.

[7] BESBASIF,MAALAOUI.B

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie :dossier de lot :constitution ;aspect réglementaire et intérêt .

Blida 1 ; 2017 .

[8] Bonnes pratiques de fabrication : bases théoriques

Disponible : <https://slideplayer.fr/slide/14297696/> consulté le 20/03/2020

**[9]** Ooreka entreprise.  
Ooreka entreprise [en ligne]. 2007.  
Consulté le 25 mars 2019.  
Disponible : <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite>.

**[10]** Padeloup Guillaume  
thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie : les enjeux et la pratique des inspections par les autorités réglementaires au sein de l'industrie pharmaceutique.  
Université de Bourgogne 2018 .

**[11]** Laos, Viêt Nam.  
Qualité et usage du médicament vétérinaire au Cambodge.  
Open Édition Books [En ligne]. 2011 [Mis en ligne le 16 février 2012 ; consulté le 06 Mars 2019]. Disponible : <https://books.openedition.org/irasec/1163>

**[12]** Mehdi Hammoui ;  
thèse pour l'obtention du diplôme en pharmacie :Bonnes pratiques de fabrication  
université cheikh Anta Diop de Dakar . 2002

**[13]** cour de troisième année pharmacie galénique : les bonnes pratiques de fabrication  
université Blida 1.

**[14]** Ernoul R.  
Le grand livre de la qualité - Management de la qualité dans l'industrie. 2e éd.  
La Plaine Saint-Denis Cedex : Afnor ; 2013.

**[15]** Guide des bonnes pratiques des fabrications mai 2019

Disponible :<https://www.anism.sante.fr/.../version/4/file/Guide-BPFMai+2019>  
Consulté le 29/03/2020

**[16]** Med Ould kada

BPF algériennes PDF : collection Testes Réglementaires sur la Santé en Algérie

**[17]** [https://fr.wikipedia.org/wiki/Autorisation\\_de\\_mise\\_sur\\_le\\_march%C3%A9#Dossier\\_d'AMM](https://fr.wikipedia.org/wiki/Autorisation_de_mise_sur_le_march%C3%A9#Dossier_d'AMM)  
Consulté le 19/01/2020

**[18]** Cour cinquième année pharmacie galénique AMM.  
Université Blida 1

[19] Demand d'autorisation de mise sur le marché.

Pharmacie galénique constantine

Disponible : [file:///C:/Users/SOL/Downloads/pharm\\_industrielle5an-amm%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/SOL/Downloads/pharm_industrielle5an-amm%20(2).pdf)

Consulté le 11/01/2020

[20] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf) consulté le 03/01/2020

[21] <https://www.eupati.eu/fr/glossary/procedure-de-reconnaissance-mutuelle/>

Consulté le 03/01/2020

[22] <https://www.anism.sante.fr/Decisions/Autorisations-AMM> consulté le 05/01/2020

[23] BENTAFAT.M ; HIRECHE.A

thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie : procédés de fabrication et contrôle qualité des médicaments université Blida 1 : 2017.

[24] Pr. Rachid Denine

cours de pharmacie galénique; édition 3.03.4968 ; - 240P

[25] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Bonnes pratiques de fabrication.

Bulletin officiel No 2014/1 bis Fascicule spécial. 2014

[26] Art. 230 du chapitre 5 du journal officiel n°46 daté du 29/07/2018 de la république algérienne.

[27] ATTI Mohammed.

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie ; Les bonnes pratiques de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique marocaine : le Dossier de lot et la procédure de libération de lot. Maroc 2013.

[28] MIRI Faïza

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

Université Abou Bekr BELKAID de Tlemcen ; Faculté de Technologie :

Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie

disponible : <file:///C:/Users/TechBox/Desktop/memoir%20telmcen.pdf> consulté le 09/02/2020



**الهدف من هذه المذكرة** قد وضعنا لأنفسنا أهداف سرد النصوص التنظيمية ذات الصلة، وممارسات التصنيع الجيدة وتسجيل المنتجات الطبية للاستخدام البشري من ناحية، تحليل محتوهم وتقييم مستوى متطلباتهم من خلال دراسة مقارنة.

من ناحية أخرى، وضع بروتوكول يصف الإجراءات التي يجب اتباعها لتسجيل عقار في الجزائر. وكذلك بروتوكول لتطوير بروتوكول عام لتصنيع وتعبئة الملفات

عندما يرغب المختبر الصيدلاني في بيع منتج صحي (دواء، منتج تحليل، إلخ)، يجب عليه تقديم ملف ترخيص تسويق إلى السلطة المختصة المعنية.

### ملف ترخيص التسويق

يحتوي هذا الملف على ثلاثة أجزاء: الجودة والسلامة والكفاءة. هذه الأجزاء التقنية الثلاثة مصحوبة بعناصر المساعدة في استخدام الدواء من قبل الأطباء والمرضى وهي: ملخص خصائص المنتج، نشرة معلومات المريض ومعلومات التعريف يجب أن يقوم الصيدلاني المسؤول عن المنشأة الصناعية بتصنيع أدوية تتلاءم مع الاستخدام الذي يفرضه بمتطلبات ملف ترخيص GMP التسويق والجودة العالية، وبالتالي فهو يشمل

### ممارسات التصنيع الجيدة

تُعرف منظمة الصحة العالمية ممارسات التصنيع الجيدة للدواء بأنها "أ عناصر ضمان الجودة، وضمان إنتاج المنتجات يتم التحكم فيها بشكل موحد ووفقاً لمعايير الجودة الملائمة لاستخدامها ومحدد في إذن التسويق" (منظمة الصحة العالمية، 1992)

عندما تصنع صناعة الأدوية كمية من الأدوية بنفس المواد الخام وبنفس الموارد التقنية والبشرية. هذه دفعة صيدلانية ممثلة بملف

### ملف الدُفعات

يجمع ملف الدُفعات مجموعة من المستندات وقوائم المراجعة التي تم الانتهاء منها عند إنتاج الدُفعة، وتتبع جميع بيانات تصنيعها.

يجب تحديثه بانتظام. GMP الملف الدفعي هو مستند منظم يجب أن يفرضه بمتطلبات ، يجب أن يشمل ملف الدُفعات على ملف تصنيع وملف تغليف وملف استقصائي GMP وفقاً لـ.

