

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Saad Dahleb-Blida



Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

***LIBERATION DES LOTS
DE PRODUITS
PHARMACEUTIQUES***

Thèse d'exercice

PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Session : Juillet 2022

Présenté par: **HAMAMTI Nadjet**

NOUMA Ikram

Encadré par : **Dr L. AZZOUZ** Maitre-assistante en Chimie Analytique

Devant le jury:

Président de jury : **Dr I. BENGUEZAL** Maitre-assistant en Biophysique Pharmaceutique

Examinatrice : **Dr F. BELAIDI** Maitre-assistante en Chimie Analytique

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Saad Dahleb-Blida



Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

***LIBERATION DES LOTS
DE PRODUITS
PHARMACEUTIQUES***

Thèse d'exercice

PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Session : Juillet 2022

Présenté par: **HAMAMTI Nadjet**

NOUMA Ikram

Encadré par : **Dr L. AZZOUZ** Maitre-assistante en Chimie Analytique

Devant le jury:

Président de jury : **Dr I. BENGUEZAL** Maitre-assistant en Biophysique Pharmaceutique

Examinatrice : **Dr F. BELAIDI** Maitre-assistante en Chimie Analytique

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu, qui nous a donné la patience, la force et surtout le courage d'accomplir ce modeste travail de mémoire.

Nous tenons à remercier notre promotrice Dr L AZZOUZ qui a assuré la direction de ce travail, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils ainsi que ses corrections répétées dans le but d'obtenir une parfaite finalisation de ce travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements à nos parents, pour leur soutien constant et leurs encouragements.

Nos vifs remerciements aux membres de jury, pour leur présence et avoir accepté d'examiner notre mémoire, et de l'enrichir par leurs informations.

Nous adressons notre remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé notre réflexions

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Nous adressons nos remerciements au Pr ABDI chef de service du laboratoire centrale de Frantz Fanon et également au Dr MAHFOUD, pour tous les efforts fournis durant notre internat.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude

Aux deux êtres humains qui sont les plus chères dans ma vie :

A ma très chère mère

Qui m'as donné la vie, l'amour, la tendresse et le courage pour réussir et qui n'a pas cessé de prier pour moi.

*Je te remercie pour tes sacrifices et l'affection dont tu m'as toujours entourée.
Que Dieu tout puissant te protège et te garde pour nous.*

A mon très cher père

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.
Que Dieu te préserve et te procure santé et longue vie Inchallah*

A mes très chères sœurs

*Ikram, Sabrina, Imen, elles ont été toujours là pour moi, Que dieu leurs donne
santé, bonheur*

A notre promotrice

Dr AZZOUZ, pour sa générosité et sa grande patience.

A mes enseignants

Responsables de ma formation, auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.

A mon binôme

Ikram, pour les meilleurs souvenirs qu'on a passés ensemble

*Je dédie également à toutes les personnes qui m'ont aidés et soutenues de près
ou de loin.*

HAMAMTI Nadjet

Dédicace

Avec l'aide d'ALLAH, qui m'a donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Je dédie ce modeste travail:

À mes très chers parents :

À ma tendre Maman, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, je vous adore beaucoup.

À mon Papa, mon héros. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Mercie pour tous, pour votre soutien et vos prières, que dieu vous protège et vous garde et vous donne la santé, le bonheur.

À toute ma Famille, mes sœurs Khadîdja, Ibtissem, Amina et Meriem. Mes frères Mohamed et Aboubakr ; mes nièces et mes neveux, merci pour votre foi en moi et votre présence quand j'étais déprimée, c'est grâce à vos encouragements que je suis arrivée à terminer mes études.

À mes amies, et toutes personnes qui m'ont aidée à la réalisation de ce travail.

*À mon adorable binôme pour toujours Nadjet. J'ai eu de la chance de travailler avec toi, je t'aime et je te souhaite une vie pleine de bonheur. Je dédie également à mes enseignants et notre promotrice
Dr Azzouz. L.*

NOUMA Ikram

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	III
DEDICACES.....	IV
TABLE DES MATIERES	V
Liste des Tableaux	VIII
Liste des Figures	IX
Liste des Abréviations	XI
Glossaire.....	XIII
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : Le médicament : produit de l'industrie pharmaceutique.....	2
1. Industrie pharmaceutique en Algérie.....	2
1.1 Industrie pharmaceutique	2
1.2 Développement de l'industrie pharmaceutique en Algérie	3
1.3 Mesures prises pour encourager la production locale.....	4
2. Réglementation pharmaceutique.....	6
2.1 Textes et normes réglementaires.....	6
2.1.1 Bonnes Pratiques de Fabrication	6
2.1.2 current-Good Manufacturing Practice	7
2.1.3 Bonnes Pratiques de Laboratoire	7
2.1.4 International Conference on Harmonization	7
2.1.5 International Organization for Standardization	8
2.1.6 Pharmacopée	8
2.2 Autorités réglementaires.....	10
2.2.1 Organisation Mondiale de la Santé	10
2.2.2 Food and Drug Administration	10
2.2.3 Agence Européenne des Médicaments	11
2.2.4 Agence Nationale de Sécurité du Médicament	11
2.2.5 Ministère de l'Industrie Pharmaceutique-Algérie-	11
2.2.6 Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques Algérie-	13
3. Médicament.....	15
3.1 Définition	15
3.2 Composition d'un médicament.....	15
3.3 Origine des médicaments	16
3.4 Formes galéniques d'un médicament	17
3.5 Caractéristiques des médicaments	18
4. Enregistrement d'un médicament.....	23
4.1 Autorisation de mise sur le marché.....	23
4.1.1 Format CTD	24
4.1.2 Définition	24
4.1.3 Contenu	24
4.1.4 Objectifs	25
4.2 Décision d'Enregistrement	25
CHAPITRE II : Cycle de vie d'un générique.....	27

1.	La qualité en industrie pharmaceutique.....	27
1.1.	Définition.....	27
1.2.	Formes de la qualité.....	28
1.3.	Objectifs de la qualité	29
1.4.	Différents niveaux de Qualité.....	29
2.	Production d'un médicament générique.....	33
2.1.	Forme médicamenteuse « Comprimé ».....	34
2.1.1.	Présentation de la forme.....	34
2.1.2.	Types de comprimés.....	34
2.1.3.	Excipients entrant dans la composition d'un comprimé.....	35
2.1.4.	Fabrication des comprimés.....	36
2.1.5.	Conditionnement.....	43
3.	Contrôle qualité d'un générique.....	46
3.1.	Définition.....	46
3.2.	Objectifs.....	46
3.3.	Stratégie de contrôle de qualité.....	47
3.3.1.	Echantillonnage.....	47
3.3.2.	Niveaux de contrôle de qualité.....	48
3.4.	Réalisation des contrôles.....	48
3.4.1.	Contrôle qualité de la matière première.....	49
3.4.2.	Contrôle qualité du produit semi fini.....	61
3.4.3.	Contrôle qualité de produit fini (comprimé).....	63
	CHAPITRE III : Dossier de libération d'un lot de produit fini.....	65
1.	Définitions.....	65
1.1.	Lot.....	65
1.2.	Numéro de lot	65
1.3.	Taille de lot.....	66
2.	Dossier de lot	66
2.1.	Définition	66
2.2.	Acteurs participants à la composition.....	66
2.3.	Intérêts.....	68
2.4.	Eléments constitutifs.....	69
2.4.1.	Dossier de fabrication de lot.....	70
2.4.2.	Dossier de conditionnement d'un lot	71
2.4.3.	Dossier de contrôle qualité.....	72
2.4.4.	Relevés, comptes rendus ou enregistrements	73
2.4.5.	Autres documents à joindre au dossier de lot.....	74
2.4.6.	Décision de libération.....	75
2.5.	Format d'un dossier de lot.....	76
2.5.1.	Page de garde.....	76
2.5.2.	Corps du dossier.....	77
2.5.3.	Ordre de fabrication	79
2.5.4.	Bulletin de contrôle.....	79

2.5.5. Document du Vide de ligne.....	80
2.5.6. Opérations de conditionnement.....	80
2.5.7. Fiche de Réconciliation.....	80
2.5.8. Fiche de Rendement.....	80
2.6.Quelques règles pour remplir un dossier de lot.....	81
3. Libération d'un lot.....	81
3.1.Définition.....	81
3.2.Procédure de libération.....	82
3.3.Maitrise et traitement des anomalies du lot.....	84
4. Archivage des dossiers de lot.....	86
5. Rappel des lots.....	87
CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIES	89
ANNEXE.....	94
RESUME	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Différentes formes pharmaceutiques selon la voie d'administration.....	17
Tableau 02 : Comparaison entre le médicament princeps et générique	21
Tableau 03 : Quelques types des comprimés.....	34
Tableau 04 : Les avantages et les inconvénients de la forme comprimés.....	45
Tableau 05 : Paramètres de contrôle qualité physicochimique des formes intermédiaires des comprimés.....	62
Tableau 06 : Les éléments des spécifications des MP/AC et ceux des PF	73
Tableau 07 : Bilan des pesées.....	79
Tableau 08 : Les anomalies de dossier du lot.....	86

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Les trois grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique	02
Figure 02 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2020.....	03
Figure 03 : Organigramme de ministère de l'industrie pharmaceutique	12
Figure 04 : Organigramme de L' ANPP	13
Figure 05 : La pharmacocinétique des médicaments	18
Figure 06 : Les Caractéristiques du médicament princeps.....	19
Figure 07 : Le cycle de la vie d'un médicament princeps et d'un médicament générique.....	20
Figure 08 : Centre de Bio Equivalence en Algérie (Equival).....	22
Figure 09 :Le format CTD.....	24
Figure 10 : Composantes de la qualité -Satisfaction Client-.....	28
Figure 11 : Les principaux éléments de la qualité en industrie pharmaceutique.....	29
Figure 12 : Les 8 principes de management de la qualité.....	30
Figure 13 : Les quatre principes de l'assurance qualité.....	31
Figure 14 : Les grandes étapes de la production d'un médicament (forme sèche).....	33
Figure 15 : L'action d'un excipient liant.....	35
Figure 16 : La désintégration d'un principe actif dans l'eau.....	36
Figure 17 : Les différents étapes de fabrication des comprimés.....	37
Figure 18 : Les modes de granulation.....	38
Figure 19 : Formation du grain	38
Figure 20 : Equipements du séchage.....	39
Figure 21 : Etapes de la granulation par voie sèche.....	40
Figure 22 : Compacteur – Granulateur	41
Figure 23 : Différentes phases de la compression sur machine alternative.....	42
Figure 24 : Machine à comprimer rotative.....	43
Figure 25 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative.....	43
Figure 26 : Trois types de conditionnement.....	44
Figure 27 : Les différents types de conditionnement primaire d'un comprimé.....	44
Figure 28 : Les mentions les plus courantes figurant sur une boîte de médicament.....	45
Figure 29 :Organisation du contrôle de qualité dans une usine pharmaceutique.....	48
Figure 30 : Spectromètre IR à transformée de Fourier.....	50
Figure 31 : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier-Réflexance Totale Atténuée (IRTF-ATR).....	51
Figure 32 : Spectrophotomètre d'absorption moléculaire UV– Visible.....	52
Figure 33 : (a) Conception de spectrophotomètre d'absorption moléculaire UV – Visible (montage directe), (b) Conception de spectrophotomètre d'absorption moléculaire UV – Visible (montage inversée), (c) spectrophotomètre à double faisceau.....	53
Figure 34 : Détermination du point d'ébullition – distillateur	54
Figure 35 : Appareil de détermination du point de solidification	54
Figure 36 : Polarimètre	55
Figure 37 : Les composants de la chromatographie sur couche mince	56
Figure 38 : Chromatographie en phase gazeuse	57
Figure 39 : Instrument de la chromatographie liquide	58
Figure 40 : Titrateur volumétrique, Karl Fischer	60
Figure 41 : Titrateur coulométrique Karl Fischer	60

Figure 42 : Position d'un numéro de lot sur une étiquette d'un médicament.....	65
Figure 43 : Les éléments constitutifs d'un dossier de lot	69
Figure 44 : Prototype d'une fiche de route de «matière première» utilisée dans la fabrication d'un lot de produit fini	70
Figure 45 : Prototype d'une fiche d'instructions de fabrication	71
Figure 46: Ticket de pesée	74
Figure 47 : Exemple de liste des documents à joindre en fin de dossier de lot.....	75
Figure 48 : Les différents statuts du lot avant libération	76
Figure 49: Circuit de vérification et d'approbation	78
Figure 50 : Stratégie de traitement des anomalies du lot avant libération.....	85

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Article de Conditionnement.
AFNOR : Association Française de Normalisation
ALGERAC : Organisme Algérien d'Accréditation
AQ : Assurance Qualité.
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
ANPP : Agence National des Produits Pharmaceutiques
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.
Art : article
ATU : Autorisations Temporaires d'Utilisation
BP : Pharmacopée Britannique
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
CBE : Centre de Bio Equivalence.
CCP : Certificat Complémentaire de Protection.
c-GMP-américaine : current-Good Manufacturing Practice américaine
CQ : Contrôle Qualité.
CTD : Commun Technical Document.
DCI : Dénomination Commune Internationale.
DE : Décision d'Enregistrement
DEQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé.
DT : Directeur Technique.
EHS : Etablissement Hospitalier Spécialisé.
EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments).
EPI : Equipements de Protection Individuelle.
ex : exemple
FDA : Food and Drug Administration
HSE : Hygiène Sécurité Environnement
ICH : International Conference on Harmonization
ICP : Plasma à Couplage Inductif
IPC : In Process Control
IR : Infrarouge
ISO : International Organization for Standardization
IV : Intraveineuse
LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité
LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.
m/m : masse pour masse
MIP : Ministre de l'Industrie Pharmaceutique.
MP : Matière Première.
MS : Spectrométrie de masse
N ° : numéro

OCDE : Organisation pour le Commerce et le Développement Economique.
OES : Spectroscopie d'Emission Optique
OF : Ordre de Fabrication
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
PA : Principe Actif.
PA-Prot : Principe Actif- Protéine.
PA –Rec : Principe Actif- Récepteur
PCA : Pharmacie Centrale d'Approvisionnement
PEG : Polyéthylène glycol
Ph. Eur : Pharmacopée Européenne.
PI : Produit Intermédiaire
PF : Produit Fini
PMQ : Principes de Management de la Qualité.
SAA : Spectroscopie d'Absorption Atomique
SCR : Substance Chimique de Référence
SEA : Spectroscopie d'Emission Atomique
SMQ : Système de Management Qualité.
TR : Tarif de Référence.
UE : Union Européenne.
USP : United States Pharmacopeia
VDL : Vide De Ligne.

GLOSSAIRE

Check List de vérification et de contrôle de dossier de lot: C'est une liste de vérification, elle est construite dans le but de ne pas oublier les étapes nécessaires du procédé de fabrication, de conditionnement et de contrôle d'un produit déterminé pour qu'elle se déroule avec le maximum de sécurité (39)

Dispositif médical :est «tout appareil, instrument, équipement, matière ou produit, à l'exception des produits d'origine humaine ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement destiné à être utilisé chez l'homme à des fins médicale» (28)

Facteur de retardement: Le rapport entre la distance du point d'application au centre de la tâche et la distance parcourue par le front de solvant depuis le point d'application (29) .

Impureté : Composant d'une substance à usage pharmaceutique qui n'est pas l'entité chimique définie comme substance. (29)

Réactifs : Ce sont des substances qui une fois mises en contact avec d'autre, donnent lieu à des combinaisons nouvelles, et qui pendant la réaction, produisent des phénomènes particulière et caractéristiques, qui servent à faire reconnaître ces corps. Il est supposé que des réactifs de qualité analytique sont utilisés afin de garantir le bon déroulement des procédures analytiques et la fiabilité des résultats

Spécialité pharmaceutique : Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. Elle est préparée en milieu industriel dans un laboratoire pharmaceutique. (93)

Substance Chimique de Référence (SCR) : Ce sont des étalons de référence utilisés pour l'identification, le contrôle de la pureté et / ou le dosage des substances à usage pharmaceutique et des préparations pharmaceutiques. (14)

Temps de rétention : Le temps écoulé entre l'injection et le maximum du pic chromatographique du composé élué. (29)

Traçabilité : Aptitude à retracer l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement d'un article grâce à des données d'identification enregistrées (origine des matériaux et composants, historique de réalisation, distribution et emplacement du produit après livraison) (17)

INTRODUCTION

Un médicament est toute substance active destinée à prévenir les maladies, à les traiter, parfois même à les déceler. Sa fabrication doit suivre un procédé bien défini afin d'arriver à des produits sûrs, efficaces et de qualité.

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, l'industrie pharmaceutique doit se montrer très rigoureuse en terme de niveau de qualité. En effet son activité est encadrée par un contexte réglementaire spécifique, avec des exigences qui doivent être appliquées tout au long de la production.

Ces réglementations permettent de garantir la qualité du médicament afin d'assurer sa libération et donc la mise à disposition du patient. Un des supports permettant de vérifier qu'elles sont appliquées est le dossier de lot.

Le dossier de lot regroupe toute la documentation qui permet de reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

De ce fait, Qu'est-ce qu'un dossier de lot ? Quel est son intérêt au sein de l'industrie des médicaments ? Quels sont les éléments constitutifs de ce dossier ? Quelle est la procédure de libération d'un lot de médicament ?

Dans le but de répondre à ces questions, ce travail théorique comporte dans sa structure deux parties principales :

- La première partie décrit tout le processus de production d'un médicament dès la réception des matières premières jusqu'à leurs transformation en produits finis en passant par des contrôles qualités qui sont réalisés tout au long de la chaîne de production. En soulignant ainsi sur l'importance de l'assurance qualité dans cette démarche.
- La deuxième partie est concentrée sur le dossier de lot qui constitue la base sur laquelle le pharmacien responsable de l'établissement industriel va se fonder pour certifier la conformité de la production des médicaments par rapport aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ainsi il traite la notion de libération pharmaceutique qui est un acte réglementé très important en industrie des médicaments.

CHAPITRE I : Le médicament : Produit de l'industrie pharmaceutique

1 Industrie pharmaceutique en Algérie

1.1 Industrie pharmaceutique (2) (3) (4) (5) (6)

Il s'agit d'un secteur stratégique qui regroupe les activités de recherches, de développement, de production, de contrôle analytique et de commercialisation des médicaments humaines ou vétérinaires.

C'est l'une des industries les plus rentables et importantes dans le monde, non seulement par sa finalité au service de la santé et de la population mais aussi par son poids économique, sa contribution à l'emploi et à la croissance économique.

Ces activités sont centrées sur trois grands domaines présentés à la figure 01ci -dessous.

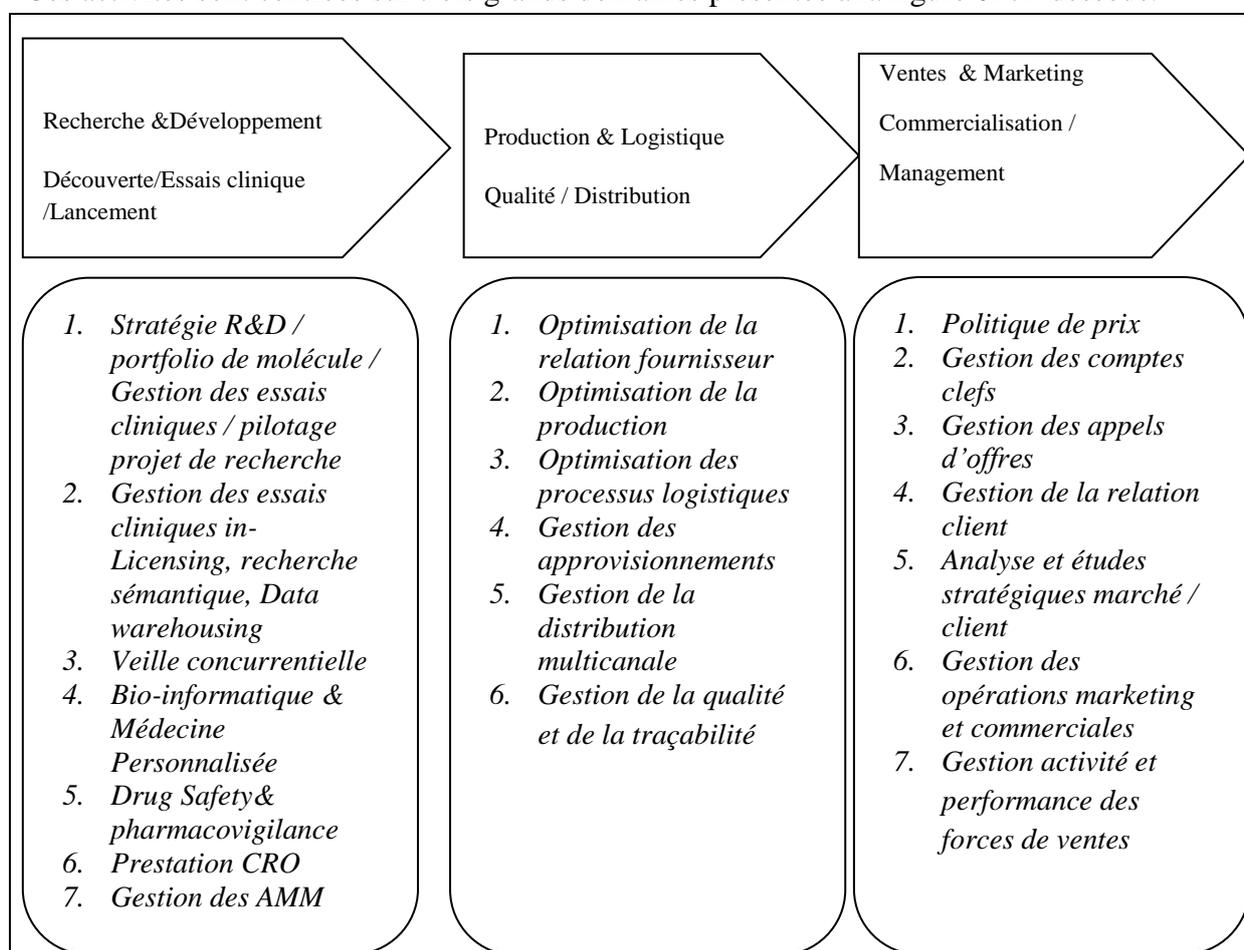


Figure 01 : Les trois grands domaines d'activité en industrie pharmaceutique. (7)

Cette dernière a connu une croissance rapide au fil des années (figure 02). En 2020, le marché mondial du médicament a atteint 1203 milliards de dollars de chiffre d'affaires, avec une croissance de plus de 8% par rapport à 2019.

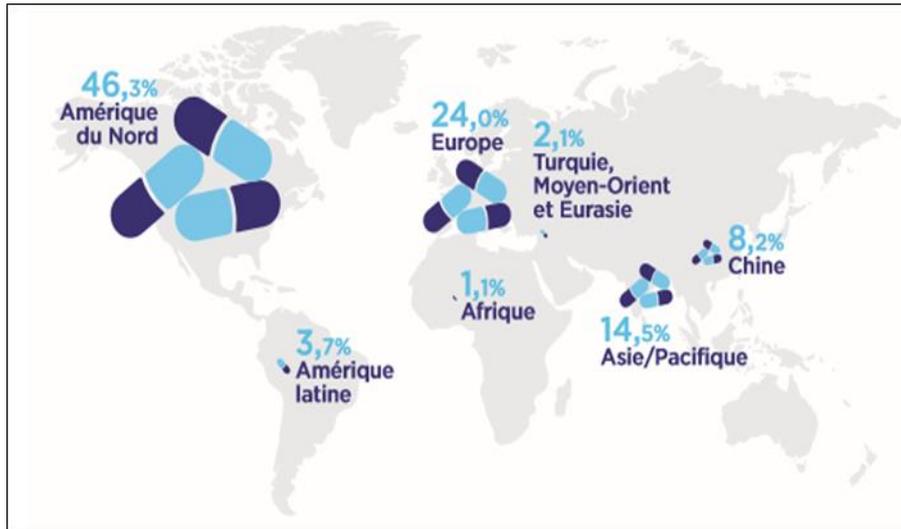


Figure 02 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2020 (2).

Ce secteur est fortement réglementé dont chaque étape du cycle de vie d'un nouveau médicament –demande de brevet, autorisation de mise sur le marché, commercialisation, expiration du brevet et concurrence des génériques –est réglementée.

Cette réglementation est la conséquence de trois facteurs importants qui sont d'après l'Organisation pour le Commerce et le Développement Economique (OCDE) :

1. La nécessité de garantir un certain degré de rentabilité des investissements en recherche et développement.
2. La nécessité de s'assurer que les produits qui sont mis sur le marché sont sûrs et ne présentent pas de risques pour la santé des consommateurs.
3. Et la nécessité de contrebalancer les effets des systèmes d'assurance maladie sur la demande de produits des consommateurs.

Dans ce contexte, les industriels n'ont pas cessé de faire évoluer la qualité de leurs produits et leurs services, afin de faire face aux nouveaux marchés et à la concurrence, mais également pour répondre aux normes qui ne cessent de se durcir.

Pour gérer, maintenir et accroître ses niveaux de qualité, toute industrie doit posséder un système qualité efficace. Dans cet objectif, des outils spécifiques ont été créés et mis en place par les entreprises pour permettre le management de la qualité et son amélioration.

Une fois le médicament est mis sur le marché, les autorités sanitaires de la pharmacovigilance assurent les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments commercialisés.

1.2 Développement de l'industrie pharmaceutique en Algérie (8)

L'industrie pharmaceutique en Algérie a connu une grande évolution. La production pharmaceutique a évolué en plusieurs périodes :

1. Période coloniale

Au début de cette période, l'industrie pharmaceutique était quasi inexistante en Algérie. Seule la profession de pharmacien d'officine était opérationnelle dont la plupart des médicaments ont été importés de Métropole.

Les premiers médicaments fabriqués en Algérie étaient produits par le service de santé militaire.

Le premier centre qui a commencé la production était la pharmacie centrale de l'armée, dont la fabrication s'est limitée à des préparations galéniques et de l'herboristerie.

Au début du XX siècle, la pharmacie centrale produisait des comprimés de quinine, des ampoules hypodermiques avec des préparations magistrales.

En 1930, sont créés les magasins généraux de la santé publique après ils se sont transformés en pharmacie centrale d'approvisionnement (PCA) dont le rôle principal est d'assurer la disponibilité des médicaments et les matériels médicaux.

La rupture des relations avec la Métropole à partir de 1942 a conduit au développement des fabrications galéniques et la production des comprimés, sirops, pommades.

La production industrielle a commencé en 1949 dans la pharmacie générale d'Algérie et aussi dans de nombreux laboratoires installés localement.

2. Période postcolonial

Après l'indépendance, les principaux organismes de distribution sont nationalisés et la pharmacie centrale algérienne (PCA) a obtenu le monopole de l'importation et de distribution en gros.

Entre 1971 et 1976, il y a eu une mise en place du laboratoire central de contrôle et du laboratoire de recherche et de développement.

La période entre 1980- 1990 a connu la loi 85-05 relative à la protection et la promotion de la santé qui, porte sur la création de la commission nationale de la nomenclature et confirme l'attribution du monopole de l'importation, de distribution et de fabrication aux entreprises publiques.

Entre 1990-1993, le monopole sur l'importation et la production des médicaments sont levés.

3. Actuellement

L'industrie pharmaceutique est sous la direction du Ministère de l'industrie pharmaceutique (MIP).

Selon le décret exécutif n°20-271 du 11 Safar 1442 correspondant au 29 septembre 2020 fixant les attributions du ministre de l'industrie pharmaceutique.

La mission de contrôle des produits pharmaceutiques a été sous la responsabilité de laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP). Et avec l'arrivée du décret exécutif datant du 19 décembre 2020, l'agence national des produits pharmaceutiques (ANPP) est chargée d'assurer la mission de l'enregistrement, de l'homologation et du contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux.

1.3 Mesures prises pour encourager la production locale (9) (10) (11)

Le marché algérien du médicament a connu une dynamique réelle depuis que l'état Algérienne a renoncé à son monopole dans ce secteur, au début des années 90.

Cette stratégie a encouragé l'investissement du secteur privé dans ce domaine et a favorisé l'investissement étranger dans le cadre du partenariat.

Le but de cette politique était de produire localement le médicament, particulièrement le générique, afin d'atteindre une couverture médicamenteuse à 80%, à court terme, et aussi de

rationaliser l'utilisation des différentes classes thérapeutiques en terme de prescription et de tarification.

La politique de la promotion du médicament générique est une action positive qui doit s'accompagner par des mesures d'encouragement envers la production locale du générique. A cet effet, la diminution de l'importation du générique afin de permettre aux producteurs d'augmenter leur production est l'une des solutions qu'a adoptées l'Algérie.

Ainsi, des mesures ont été prises pour booster la production locale, notamment le médicament générique par la publication de l':

- ✓ Arrêté du 30 octobre 2008 fixant les conditions techniques à l'importation des produits pharmaceutique et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine.
- ✓ Arrêté du 8 mai 2011 relatif à l'interdiction d'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine fabriqués en l'Algérie.

Avec cette stratégie, le marché pharmaceutique en Algérie est devenu l'un des principaux marchés de la région Afrique et Moyen Orient grâce à une croissance vigoureuse et soutenue depuis près de 15 ans, qui atteint 8 % par an en moyenne chaque année.

En 2020, l'industrie pharmaceutique algérienne a été impactée dans son fonctionnement par la pandémie de Covid, où il y'a eu une augmentation de la production locale de gels et solutions hydroalcooliques, des masques de type chirurgicaux, FFP2 et KN95, afin de répondre aux besoins durant cette crise sanitaire.

Et pour assurer un bon dépistage, trois laboratoires nationaux «HUPP, IMD et SALEM » se sont lancés en novembre 2020 dans la production des tests antigéniques ainsi que des tests PCR, selon le ministre de l'industrie pharmaceutique.

Également, afin de lutter contre la propagation du coronavirus, l'Algérie a lancé en 29 septembre 2021 la production locale du vaccin anti-Covid, CoronaVac, en partenariat avec la firme chinoise Sinovac, dans l'usine du groupe pharmaceutique étatique Sidal.

2 Règlementation pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est un secteur très réglementé, en effet la réglementation joue un rôle primordial dans toutes les étapes de production d'un médicament.

Elle est assurée par l'application des textes et normes dédiées pour l'établissement pharmaceutique sans oublier les différentes autorités de santé qui mettent en place des dispositions législatives et réglementaires.

2.1 Textes et normes réglementaires

2.1.1 Bonnes Pratiques de Fabrication (12) (4)

L'OMS a défini les bonnes pratiques de fabrication comme étant : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent 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 »

Les BPF portent sur tous les aspects du processus de fabrication d'un produit pharmaceutique:

- ✓ Un processus de fabrication déterminé
- ✓ Des étapes de fabrication critiques validées
- ✓ Des locaux, un stockage et un transport convenables
- ✓ Un personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et entraîné
- ✓ Des installations de laboratoire suffisantes
- ✓ Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés
- ✓ Des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées
- ✓ La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots

Ce texte rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques. Elles sont présentées sous forme de neuf chapitres :

- **Chapitre 1:** Système qualité pharmaceutique
- **Chapitre 2:** Personnel
- **Chapitre 3:** Locaux et matériels
- **Chapitre 4 :** Documentation
- **Chapitre 5 :** Production
- **Chapitre 6 :** Contrôle de la qualité
- **Chapitre 7 :** Activités externalisées
- **Chapitre 8 :** Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- **Chapitre 9 :** Auto-inspection

En Algérie, la fixation des règles des BPF ont été décrites clairement dans le JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46 datant du 7 Dhou El Hidja 1443/ 6 juillet 2022 dans l'article 01 du décret exécutif n° 22-247 du 30 juin 2022 relatif aux règles de bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine. Ainsi l'article 02 a précisé que tous les produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine fabriqués localement ou importés, y compris, ceux destinés à l'exportation

et les médicaments expérimentaux doivent être fabriqués conformément aux règles des bonnes pratiques de fabrication.

Les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP)

2.1.2 current-Good Manufacturing Practice (13)

En 1963, la FDA avait publié le premier référentiel pour les industries pharmaceutiques aux Etats-Unis : les cGMP

Elles constituent une référence législative opposable lors des inspections effectuées dans des entreprises pharmaceutiques par les autorités compétentes.

Les c-GMP fournissent les dispositions et les recommandations nécessaires qui assurent une conception, une surveillance et un contrôle appropriés des processus de fabrication pour minimiser les risques liés à toute production pharmaceutique qui ne peuvent être éliminés en testant le produit final.

2.1.3 Bonnes Pratiques de Laboratoire (14) (15)

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques.

Émises au niveau mondial, les directives qu'elles contiennent sont aujourd'hui reconnues à l'international.

Bien que les mesures des BPL dépendent de la taille des entreprises et instituts, certaines normes doivent être respectées dans toutes les activités de laboratoire.

La finalité des BPL est d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires.

2.1.4 International Conference on Harmonization (16)

Le point de départ de l'International Conference on Harmonisation est le drame du Thalidomide dans les Années 1960. C'est à ce moment qu'il y a eu une arrivée massive de nouvelles lois, de nouvelles réglementations, de nouvelles procédures propres à chaque pays pour renforcer la sûreté, la qualité et l'efficacité des médicaments.

L'industrie a donc décidé qu'il était nécessaire d'harmoniser les pratiques, les réglementations du fait des trop grandes divergences existant entre les pays.

C'est grâce à l'Union Européenne, qui dès 1980 a décidé d'établir un marché unique pour l'Europe.

Lors de la première conférence internationale en 1990, les discussions établies entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon, avaient pour but de délimiter les termes et les thèmes à harmoniser. Il en est ressorti 3 thèmes, qui sont l'efficacité, la sûreté et la qualité du médicament, et qui représentent les 3 principaux critères d'une autorisation de mise sur le marché.

Par la suite, des lignes directrices multidisciplinaires ont vu le jour.

Aujourd'hui, les lignes directrices de l'ICH sont toujours organisées en 4 grands thèmes:

- ICH Q → International Conference on Harmonization Quality avec 12 lignes directrices

- ICH S → International Conference on Harmonization Security avec 11 lignes directrices
- ICH E → International Conference on Harmonization Efficacy avec 18 lignes directrices
- ICH M → International Conference on Harmonization Multidisciplinary avec 8 lignes directrices

Ces lignes directrices ont pour but de faciliter les pratiques et de les harmoniser entre les pays.

2.1.5 International Organization for Standardization (16) (17)

Contrairement aux lignes directrices de l'ICH, celles de l'ISO ne sont pas spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique. Toutes les entreprises sont susceptibles d'obtenir une certification pour une norme ISO.

L'Organisation Internationale pour la Normalisation qui a vu le jour en 1946, est une organisation non gouvernementale éditrice de normes internationales (plus de 19.500). Son secrétariat central est situé à Genève en Suisse.

Les lignes directrices des normes ISO qui couvrent la quasi-totalité des aspects techniques et économiques, sont des modèles établis par un consensus international d'experts dans le domaine.

Les entreprises, n'ont plus qu'à suivre ces modèles pour une mise en place et une gestion efficace du domaine couvert par la norme.

Toute entreprise souhaitant mettre en place une norme ISO, doit faire évaluer la conformité du service ou système mis en place par un organisme certificateur (comme l'AFNOR en France et ALGERAC en Algérie), pour vérifier que ce service ou système est bien conforme aux exigences spécifiques décrites dans les normes. La conformité permet d'obtenir une certification ISO.

Les avantages de ces normes ISO sont:

- ✓ Pour l'entreprise: un gage de qualité et un atout concurrentiel
- ✓ Pour les clients et partenaires: un gage de confiance
- ✓ Pour les agences réglementaires: s'assurer que les dispositions en matière de santé, de sécurité et d'environnement sont respectées.

Dans l'industrie pharmaceutique, les certifications ISO rencontrées le plus souvent sont:

- ✓ ISO14001 version 2015: Systèmes de management environnemental - Exigences et lignes directrices pour son utilisation
- ✓ ISO 13485 version 2016: Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires
- ✓ ISO 9001 version 2015: Systèmes de management de la qualité – Exigence

2.1.6 Pharmacopée (14)

Est un recueil officiel, légal et obligatoire dans toutes les pharmacies d'un pays déterminé, destiné à être utilisé par les professionnels de la santé.

Ce référentiel scientifique régulièrement mis à jour, définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies pour la matière première et produit fini à usage pharmaceutique. Ces

normes font autorité pour toute substance figurant dans la pharmacopée.

La pharmacopée est un ouvrage indispensable à tous les industriels pharmaceutiques, aux laboratoires chargés du contrôle qualité et aux services d'enregistrement des médicaments. En industrie pharmaceutique algérienne, les Pharmacopées les plus utilisées sont :

- **Pharmacopée Européenne (14) (18)**

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments, assurée par la DEQM, basée sur Strasbourg (France).

Elle est constituée de textes applicables réglementairement à l'ensemble des membres de l'Union européenne (UE) signataires de la Convention relative à l'élaboration de la Pharmacopée européenne.

La Pharmacopée européenne actuellement en vigueur est la 10^{ème} édition. Elle est constituée de 39 parties signataires (y compris l'UE) et 30 observateurs (dont l'Algérie fait partie). Ses normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation.

Elles concernent la composition qualitative et quantitative et les essais à effectuer sur les médicaments, sur les matières premières utilisées dans leur production et sur les intermédiaires de synthèse.

Comme pour la France, cette Pharmacopée est complétée, par une Pharmacopée nationale. Et avec la dernière pandémie Covid, a Ph. Eur met à disposition, en libre-service, certains textes (normes de qualité applicables en Europe) concernant les vaccins afin de soutenir les organisations impliquées dans le développement, la fabrication ou le test de vaccins COVID-19 dans le monde.

- **United States Pharmacopeia (19)**

La pharmacopée américaine est une organisation non gouvernementale d'établissement des normes que les progrès de la santé publique en assurant la qualité et la cohérence des médicaments fondée en 1820.

Son siège se trouve au nord du Bethesda Maryland (Étas Unis). Actuellement, La Pharmacopée Américaine en vigueur est USP 43_NF38.

Les Normes USP sont développées par un processus unique de participation par les communautés scientifiques et réglementaires et sont acceptées partout dans le monde.

- **Pharmacopée Britannique (20)**

La Pharmacopée Britannique est la collection de normes pour les substances médicinales du Royaume-Uni et la source officielle de toutes les normes de qualité pharmaceutique du Royaume-Uni.

La BP fournit des normes officielles pour les médicaments depuis 1864. Il s'agit d'une référence essentielle pour toute personne impliquée dans la recherche, le développement et la fabrication pharmaceutique.

La BP joue un rôle essentiel pour s'assurer que toutes les substances médicinales respectent les normes de sécurité, de qualité et d'efficacité.

L'édition de l'année 2022 comprend un ensemble de cinq volumes contenant la BP en quatre volumes et de la BP (vétérinaire) en un seul volume.

Cette édition comprend environ 4 000 monographies faisant de la BP un ensemble pratique et complet de normes pouvant être utilisées dans toute l'Europe et au-delà.

2.2 Autorités réglementaires

2.2.1 Organisation Mondiale de la Santé (21)

L'Organisation Mondiale de la Santé, institution spécialisée des Nations Unies pour la santé, a été fondée le 7 avril 1948. Le siège social est situé à Genève, en Suisse.

Il s'agit d'une autorité directrice et coordonnatrice, dans le domaine de la santé, des travaux ayant un caractère international au sein du système des Nations Unies.

Elle est chargée de diriger l'action sanitaire mondiale, de définir les programmes de recherche en santé, de fixer des normes et des critères, de présenter des options politiques fondées sur des données probantes, de fournir un soutien technique aux pays et de suivre et d'apprécier les tendances en matière de santé publique.

L'OMS établit des normes pour le diagnostic des maladies, les soins de santé et les médicaments. Elle mène aussi des programmes d'éducation et de recherche; et publie des articles et des rapports scientifiques.

2.2.2 Food and Drug Administration (22)

La Food and Drug Administration est l'agence américaine du médicament, Elle inclut, en plus de l'aspect pharmaceutique, la régulation des denrées alimentaires.

Cette agence a son siège social à White Oak dans le comté de Montgomery au Maryland (États-Unis).

À compter du 31 mars 2019, la FDA a commencé la mise en œuvre opérationnelle d'une réorganisation d'agence. Ce qui reflète l'engagement de l'agence à moderniser sa structure pour faire avancer sa mission de protection et de promotion de la santé publique, et pour relever les défis de l'innovation rapide dans les industries réglementées par la FDA.

La Food and Drug Administration est chargée de :

- ✓ Protéger la santé publique en garantissant l'innocuité, l'efficacité et la sécurité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques et des dispositifs médicaux
- ✓ Assurer la sécurité de l'approvisionnement alimentaire, des cosmétiques
- ✓ Accélérer les innovations qui rendent les produits médicaux plus efficaces, plus sûrs et plus abordables
- ✓ Aider le public à obtenir les informations scientifiques précises dont il a besoin pour utiliser les produits médicaux et les aliments pour maintenir et améliorer leur santé.
- ✓ Réglementer la fabrication, la commercialisation et la distribution des produits du tabac afin de protéger la santé publique et de réduire le tabagisme chez les mineurs

2.2.3 Agence Européenne des Médicaments (23)

L'Agence européenne des médicaments est une agence communautaire créée en 1995. Elle est basée à Londres, en Angleterre.

L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments.

Cette agence européenne évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments dans l'UE.

Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire.

2.2.4 Agence Nationale de Sécurité du Médicament (14)

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est l'acteur public qui permet l'accès aux produits de santé en France et qui assure leur sécurité tout au long de leur cycle de vie. Son siège est Saint-Denis.

L'ANSM s'est substituée à l'Afssaps, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le 1er mai 2012.

Elle donne l'autorisation de vendre des médicaments, surveille tous les événements indésirables ou inattendus liés à l'utilisation des produits de santé, effectue des contrôles en laboratoire et inspecte régulièrement les sites de fabrication et de recherche.

2.2.5 Ministère de l'Industrie Pharmaceutique-Algérie- (24) (25)

Le MIP a été créé en juin 2020. Son installation est le témoin de toute importance et intérêt qu'accorde l'état algérien à ce secteur dans un contexte marqué par la pandémie Covid-19 et une situation économique difficile. Il est installé à Chéraga -Alger.

Le MIP contient dans sa composition plusieurs directions et sous directions présentées par l'organigramme suivant (Figure 03).

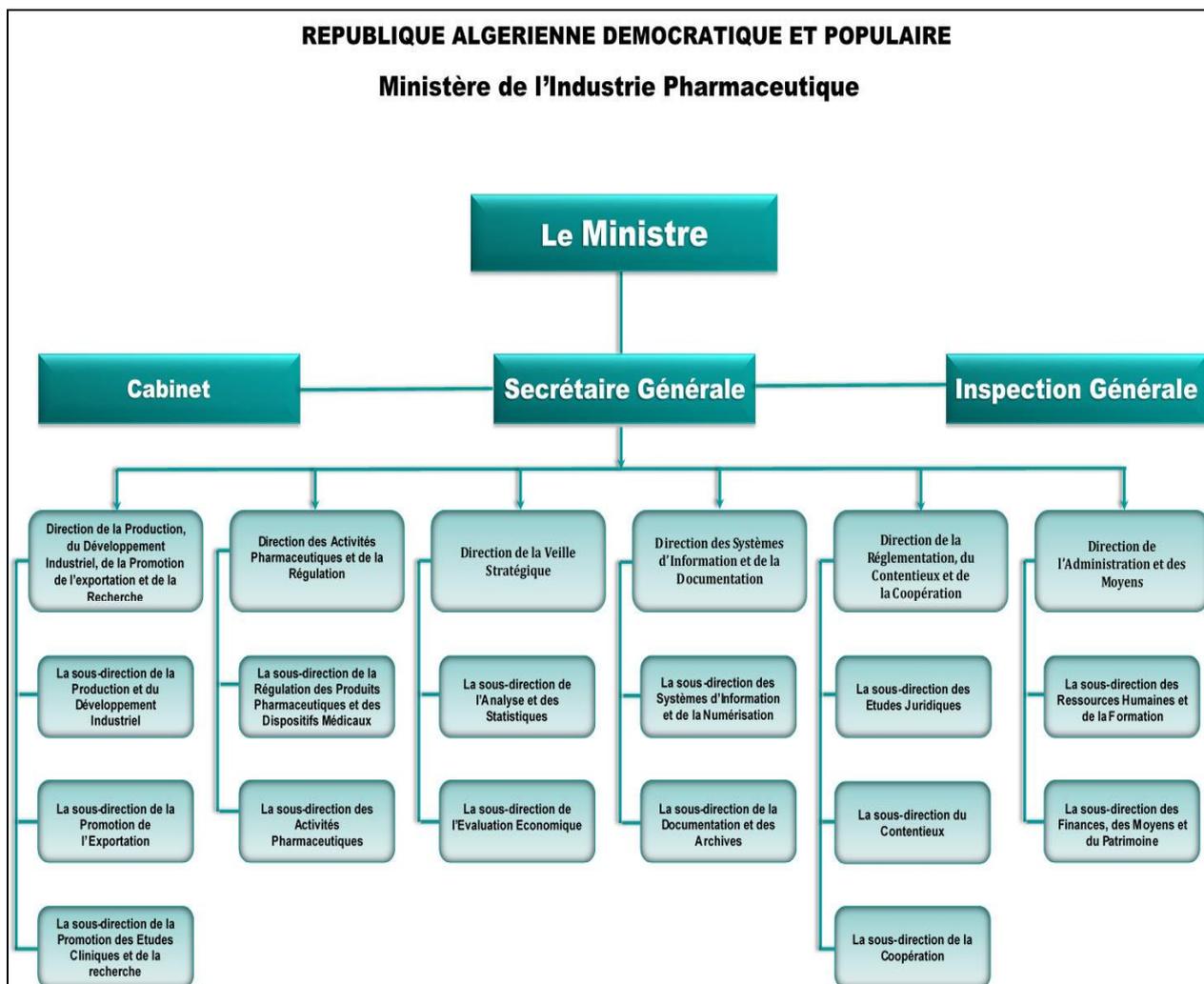


Figure 03 : Organigramme de ministère de l'industrie pharmaceutique (24)

Le ministère assure ces missions qui sont:

- ✓ Garantir la disponibilité continue des produits pharmaceutiques.
- ✓ Mise en place des outils et un dispositif réglementaire garant la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits pharmaceutiques.
- ✓ La mise en œuvre d'une nouvelle procédure de fixation de prix, la priorisation de l'enregistrement des médicaments génériques et des produits biothérapeutiques similaires
- ✓ Gestion des programmes d'importation des matières premières
- ✓ Garantir l'accessibilité économique aux produits pharmaceutiques à tous les citoyens
- ✓ Mise en place de la procédure d'agrément des établissements pharmaceutiques,
- ✓ Assurer la mise en place de tout dispositif de veille technologique dans le domaine des activités de l'industrie pharmaceutique ;
- ✓ Etablir et de mettre à jour la liste des nomenclatures nationales des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux.
- ✓ Encourager la recherche et le développement dans ce domaine

- ✓ Veiller à la promotion de l'innovation dans le domaine de l'industrie pharmaceutique
- ✓ Assurer la promotion et le développement des études cliniques et de délivrer les autorisations y afférentes.
- ✓ Développement du volet d'exportation

2.2.6 Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques Algérie- (26) (27) (24)

L'ANPP est un établissement public administratif à gestion spécifique, dotée de la personnalité morale et de l'autonomie financière,

Cette agence placée sous la tutelle du ministère chargé de l'industrie pharmaceutique, située à Chéraga (Alger).

En 2008, il a été décidé la création de l'ANPP mais, pour diverses raisons, elle n'a été installée qu'en 2019 et opérationnelle qu'en 2020, où elle remplace le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP) dans ces missions dont le personnel a été intégré à l'ANPP nouvellement créée.

Pour mener à bien ses missions, l'agence s'est dotée d'une organisation interne qui comprend (Figure 04)

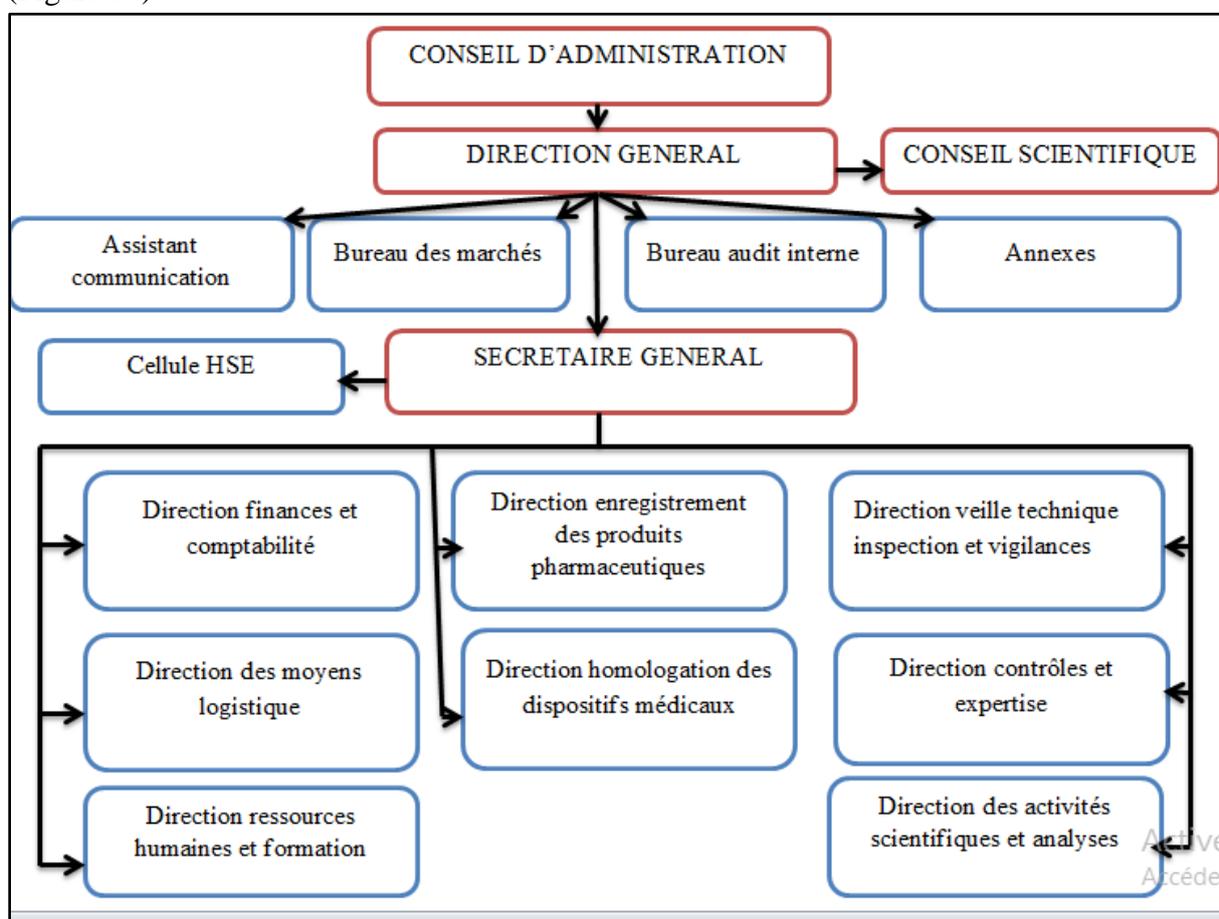


Figure 04: Organigramme de L' ANPP (24)

En plus, elle comprend :

- ✓ Une commission d'enregistrement des médicaments ;
- ✓ Une commission des dispositifs de l'homologation des produits médicaux ;

- ✓ Une commission de contrôle de l'information médicale, scientifique et de publicité;
- ✓ Une commission d'étude des prix des médicaments et des dispositifs médicaux.

selon le décret exécutif n° 20-391 du 4 Joumada El Oula 1442 correspondant au 19 décembre 2020 modifiant et complétant le décret exécutif n° 19-190 du 30 Chaoual 1440 correspondant au 3 juillet 2019 a pour but de fixer les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'ANPP.

Sa compétence s'applique aux médicaments, aux matières premières, et aux dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine, ses missions principales sont :

- ✓ L'enregistrement des produits pharmaceutiques et de l'octroi de la décision d'enregistrement et de son renouvellement et, le cas échéant, de sa suspension, de son retrait, de sa cession et de son transfert, après avis de la commission d'enregistrement des produits pharmaceutiques
- ✓ L'homologation des dispositifs médicaux et de l'octroi de la décision d'homologation et de son renouvellement et, le cas échéant, de sa suspension, de son retrait, de sa cession et de son transfert, après avis de la commission d'homologation des dispositifs médicaux
- ✓ Le contrôle de la qualité et de l'expertise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux et de la tenue des substances étalons et des produits de référence à l'échelle nationale
- ✓ Saisir les autorités compétentes afin de prendre les mesures nécessaires visant à préserver la santé publique lorsqu'un produit pharmaceutique ou un dispositif médical présente ou est soupçonné de présenter un danger pour la santé humaine
- ✓ Emettre un avis sur les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de médicaments non enregistrés
- ✓ Effectuer des missions d'audits et d'inspections sur sites
- ✓ Procéder à l'évaluation scientifique des bénéfices, des risques et de la valeur thérapeutique des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux ainsi qu'à leur évaluation médico-économique
- ✓ Contribuer à l'établissement des nomenclatures des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux et à leur actualisation ;
- ✓ Délivrer l'attestation des prix des médicaments une fois fixés par le comité économique intersectoriel des médicaments
- ✓ Participer à l'élaboration de la liste des médicaments remboursables par les organismes de sécurité sociale
- ✓ Participer à l'élaboration des projets de textes législatifs et réglementaires régissant les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux.

3 Médicament

3.1 Définition (28)

Selon l'article n°208 de la loi sanitaire algérienne(18-11)correspondant, 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 de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques»

Et selon l'article n° 209 « sont considérés également comme médicaments, notamment :

- les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine.
- les produits stables dérivés du sang.
- les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale.
- les gaz médicaux.

Sont assimilés à des médicaments, notamment :

- les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celle fixées par voie réglementaire».

3.2 Composition d'un médicament (29) (30)

Le médicament est composé de deux sortes de substances :

- ✓ une ou plusieurs substances actives (principe(s)actif(s)) :

Une substance active est définie comme «Toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, une fois ainsi utilisée, devient un ingrédient actif du médicament. Ces substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps».

- ✓ et d'un ou plusieurs excipients dits substances auxiliaires :

Cette substance est définie comme «Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication, les adjuvants, les stabilisants, les conservateurs antimicrobiens, les diluants, les antioxydants, par exemple, sont des excipients».

Sachant que la formulation d'un médicament comprend en général plusieurs excipients. La fonction de cet élément est de :

- ✓ Améliorer l'aspect et le goût d'un médicament
- ✓ Assurer la conservation
- ✓ Faciliter la mise en forme et l'administration du médicament.

- ✓ Acheminer le principe actif vers son site d'action
- ✓ Contrôler l'absorption du PA par l'organisme.

L'excipient est caractérisé par son inertie vis-à-vis du principe actif, des matériaux de conditionnement, des autres excipients et de l'organisme auquel le médicament est destiné.

3.3 Origine des médicaments (31) (32) (28) (33)

Les molécules utilisées en thérapeutique sont issues soit de la synthèse chimique ou biochimique soit de l'extraction à partir de plantes ou d'autres organismes vivants, éventuellement suivie d'une héli synthèse, ainsi que de substances minérales naturelles. Parmi les principales origines de médicaments il y a des :

- Médicaments d'origine végétale : Ce type correspond à tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.
- Médicaments d'origine chimique : Ils sont obtenus en combinant des substances chimiques connus selon des réactions bien définies. Le produit est bien caractérisé dans sa structure comme dans ses composants et il peut être analysé précisément au laboratoire.
- Médicaments d'origine biologique ou produit bio thérapeutique : Il s'agit de tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite

Dans la famille des médicaments biologiques, différents groupes de produits sont retrouvés:

- ✓ Vaccins
- ✓ Acides nucléiques
- ✓ Substances d'extraction biologique (hormones, enzymes)
- ✓ Protéines plasmatiques
- ✓ Antibiotiques
- ✓ Allergènes
- ✓ Médicaments dérivés du sang et du plasma
- ✓ Produits de thérapie génique ou cellulaire

Dont certains sont potentiellement obtenues grâce au génie génétique (produit biotechnologique).

Egalement, il est à définir :

- Produit bio thérapeutique similaire : tout médicament similaire sur le plan qualité, sécurité et efficacité à un produit bio thérapeutique de référence.
- Médicament radio pharmaceutique : tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à être administré à l'homme à des fins médicales, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides.

3.4 Formes galéniques d'un médicament (30)

La forme pharmaceutique du médicament doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible.

C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

Les différentes formes pharmaceutiques des médicaments selon la voie d'administration sont représentées dans le tableau 01 suivant.

Tableau 01 : Différentes formes pharmaceutiques selon la voie d'administration (4)

Voie d'administration	Forme pharmaceutique
Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> - Formes solides • Comprimés - Enrobés - Effervescents - Lyoc - Gastro-résistants - A libération prolongée • Poudres • Gélules - Gastro-résistantes - A libération modifiée - Formes liquides • Sirop • Solution • Suspension • Emulsion
Voie parentéral	<ul style="list-style-type: none"> • Solutions injectables • Suspensions injectables • Emulsions injectables
Voie cutanée	<ul style="list-style-type: none"> • Pommades • Crèmes • Gels
Voie oculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Collyres • Pommades ophtalmiques • Bains oculaires
Voie pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Aérosols • Gaz
Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Suppositoires • Capsules rectales • Lavements
Voie vaginale	<ul style="list-style-type: none"> • Ovules • Comprimés vaginales

3.5 Caractéristiques des médicaments (34) (35)

Tout médicament a deux caractéristiques essentielles permettant son suivi et son contrôle suite à son administration dans l'organisme.

Ces caractéristiques sont :

- ✓ Caractéristiques pharmacocinétiques : qui étudient le devenir des médicaments au sein des organismes vivants.
Quatre étapes sont essentielles dans cette étude : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination comme le montre la figure 05 ci-dessous.
- ✓ Caractéristiques pharmacodynamiques : qui étudient l'action exercée par un médicament sur l'organisme (les effets thérapeutiques, leurs effets secondaires, le lieu où le médicament agit dans l'organisme, ainsi son mécanisme d'action).

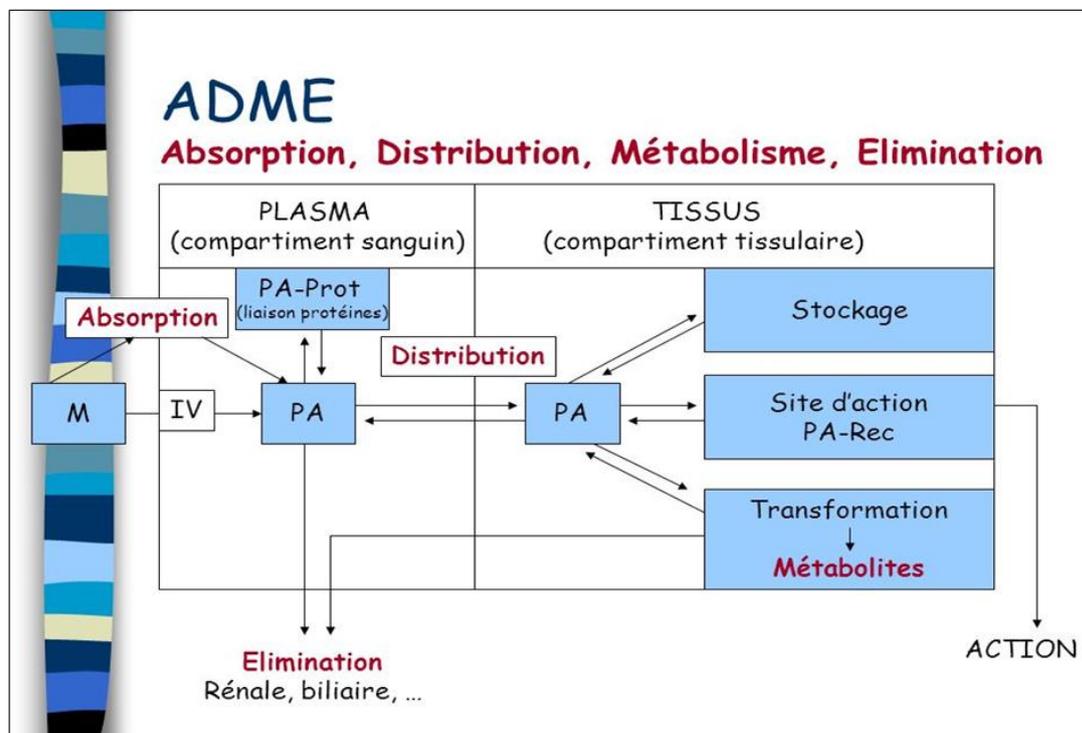


Figure 05 : La pharmacocinétique des médicaments (36)

Deux types de médicaments selon leurs composants et leurs modes d'enregistrement réglementaire sont à distinguer, à savoir médicament princeps et générique.

- Médicament princeps (37) (38) (14) (39)

Un médicament dit «princeps » ou «spécialité de référence» est le médicament d'origine à partir duquel sont conçus les médicaments génériques.

Il s'agit du médicament qui porte le nom de la marque déposée, comme le Doliprane®, le Spasfon®...etc.

Les princeps coûtent généralement très cher, car il a été indispensable de financer de

nombreuses recherches, études, et essais cliniques pour les mettre au point et les commercialiser, c'est pour ces raisons que le médicament original fait l'objet d'une protection administrative des données et une protection de la propriété intellectuelle, assurée par le dépôt de brevets(figure 06)

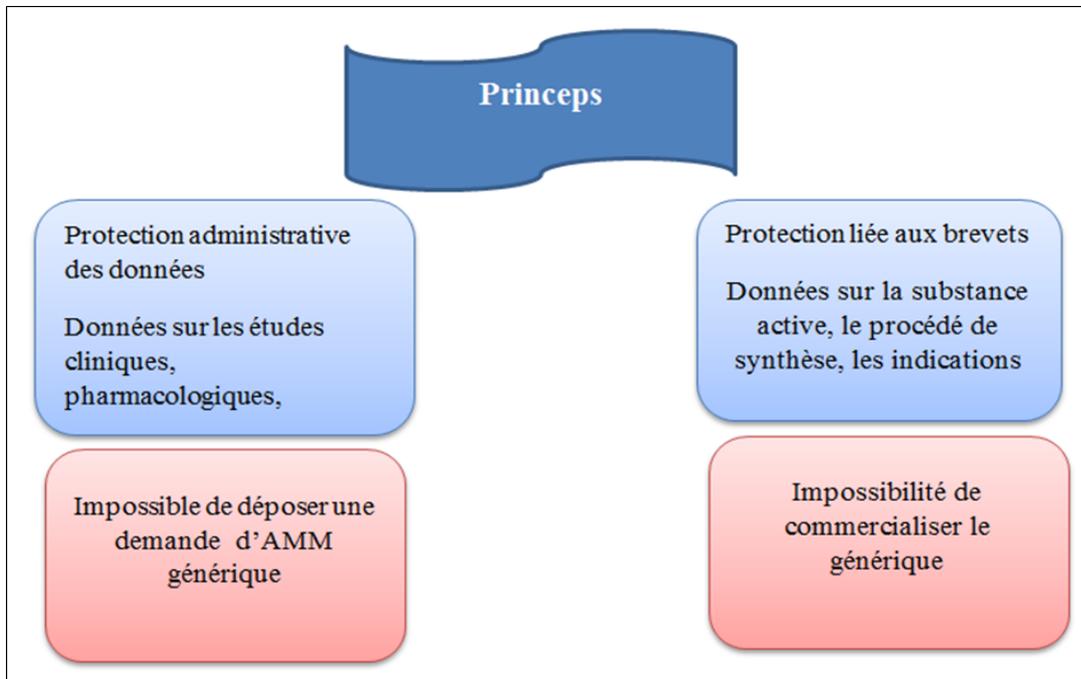


Figure 06 : Les Caractéristiques du médicament princeps (14)

Un princeps est aussi un médicament dont chaque composant (composant actif, mais aussi excipient) a été testé et dont l'efficacité et les risques sont bien établis à travers d'innombrables études.

C'est pour ces raisons les princeps sont concurrencés par les génériques, donc ils risquent de perdre leurs parts de marché en faveur des génériques qui présentent de meilleurs prix.

- ❖ Le cycle de vie du médicament princeps se compose de deux phases (Figure 07) :
- ✓ Une phase d'expérimentation de 10 ans pour obtenir l'AMM d'une autorité compétente.
- ✓ Puis une phase d'utilisation de 10 ans après sa commercialisation et à l'issue de laquelle le brevet tombe dans le domaine public.

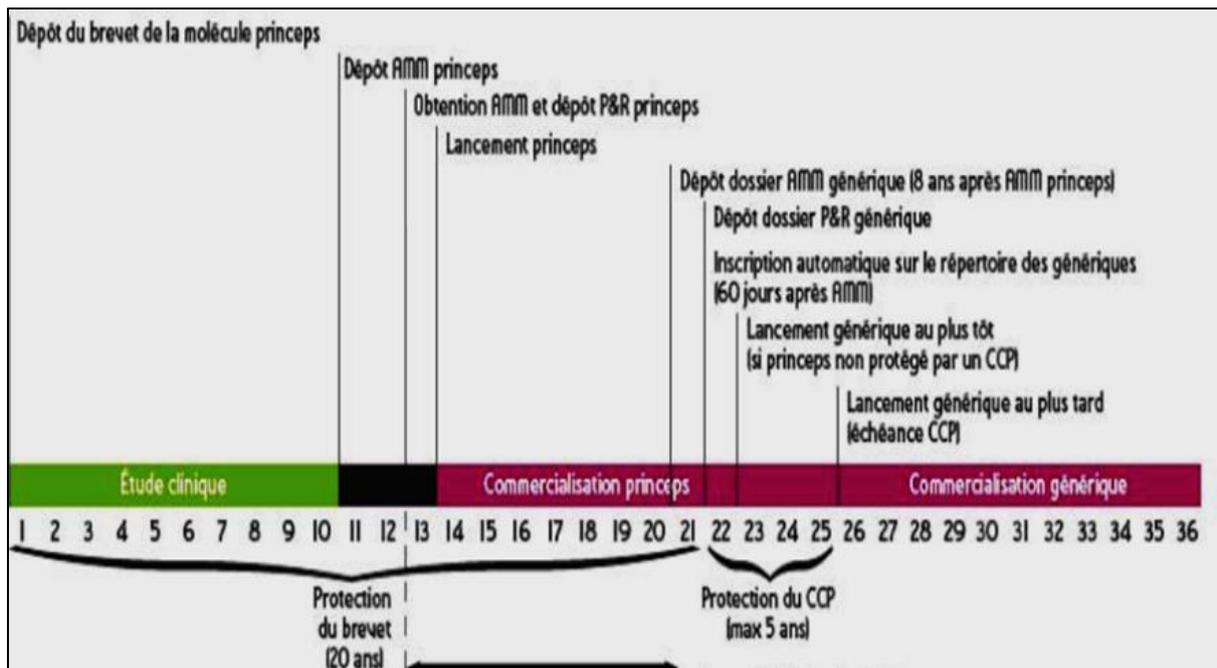


Figure07 : Le cycle de la vie d'un médicament princeps et d'un médicament générique (14)

- Médicament générique (28) (40)

Il correspond à tout produit qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique sans indications nouvelles et qui est interchangeable avec le produit de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

Un médicament générique est l'équivalent d'un médicament original(ou princeps), qui n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle. Le produit est vendu sous dénomination commune internationale (DCI).

Le tableau 02 représente la comparaison entre un médicament princeps et un médicament générique.

Tableau 02 : Comparaison entre le médicament princeps et générique (39)

	Médicament Princeps	Médicament Générique
Propriétés communes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Même principe actif (qualité et quantité) 2. Même forme pharmaceutique 3. Même procédé de fabrication 4. Même biodisponibilité 5. Mêmes effets thérapeutiques 	
Propriétés distinctes : Si la biodisponibilité du médicament n'est pas remise en cause.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Excipients 2. Goût 3. Couleur 	

Les génériques sont des médicaments comme les autres, régis par une réglementation stricte. L'efficacité d'un médicament réside dans son principe actif. Dès lors qu'un générique est mis sur le marché, le laboratoire qui souhaite le commercialiser doit prouver par des essais protocolisés que son générique est bio équivalent au médicament de référence ou princeps.

- Notion de bioéquivalence (22)

Les produits pharmaceutiques bioéquivalents sont des équivalents pharmaceutiques ou les produits pharmaceutiques de substitution dont la vitesse et le taux d'absorption ne révèlent pas de différence importante lorsqu'ils sont administrés à la même dose de la fraction thérapeutique dans des conditions analogues que ce soit par administration unique ou par administration multiple.

- Objectifs des études de bioéquivalence (41)

Elles visent à donner une réponse à des préoccupations de sécurité sanitaire:

- Pour le patient:
 - ✓ Répondre au droit du malade de disposer d'un médicament de qualité sûre, d'efficacité et de sécurité.
 - ✓ Rendre le médicament générique accessible financièrement et disponibles aux alternatives de soins.
 - ✓ Alléger les dépenses des ménages en matière d'achat de médicaments.

- Pour le prescripteur:
 - ✓ Rassurer et rétablir leur confiance.
 - ✓ Variété dans le choix de la prescription.
- **Centre de Bio Equivalence en Algérie (CBE) « Equival ».** (10)



Figure 08 : Centre de Bio Equivalence en Algérie (Equival) (10)

Il s'agit d'un premier centre de bioéquivalence en Algérie, dédié à la réalisation des études de bioéquivalence, soulignant que ce centre constituera un avantage supplémentaire pour l'exportation des médicaments algériens.

Cette entité spécialisée est implantée dans la commune d'Hussein Dey, wilaya d'Alger, à proximité du Centre Hospitalo-Universitaire Nafissa Hamoud.

Ce centre bénéficiant d'une accréditation, avait été inauguré en janvier 2016.

- **Ces missions sont de (42) (43) :**

1. Réaliser des études de bioéquivalence

2. Assurer les prestations de service suivantes :

- études cliniques, en exploitant la clinique du centre ;
- études de biodisponibilité comparatives ;
- études bio-analytiques en exploitant le laboratoire de bio-analyse
- analyse de données pharmacocinétiques et bio-statistiques en exploitant les logiciels appropriés ;
- formations, séminaires et ateliers au profit des laboratoires pharmaceutiques, académiciens, sur les axes réglementaires, recherche clinique, bio-analyse, analyse des données.

- **Prix d'un générique en Algérie (44) (10) (45)**

Le prix des médicaments étant maîtrisé en Algérie, et fixé par un comité économique intersectoriel des médicaments qui a été créé auprès de l'Agence Nationale des Produits

Pharmaceutiques (ANPP) conformément aux dispositions du décret exécutif 20-326 du 22 novembre 2020.

Le prix d'un médicament donné peut être influencé par plusieurs facteurs comme :

- ✓ Le coût de la production (matière premières, formulation, conditionnement, assurance de la qualité, frais administratifs généraux, etc.)
- ✓ Le coût de la découverte, de la recherche et du développement (y compris les redevances afférentes aux brevets et au savoir-faire),
- ✓ Le coût de la distribution (y compris le stockage, le transport, la promotion, le service lié à la clientèle et les frais administratifs généraux)
- ✓ Le coût de la fourniture (y compris les dépenses techniques administratives).
- ✓ Le tarif de référence (TR) : c'est un tarif fixé par les pouvoirs publics et relatif au remboursement des médicaments considérés comme interchangeables, il représente l'un des principaux moyens utilisés par les pouvoirs publics pour réduire les coûts de l'assurance maladie par le biais de la promotion des génériques.
- ✓ Droit de substitution des médicaments : le pharmacien joue un rôle primordiale dans la promotion des médicaments génériques par l'arrivé de décret exécutif 92-276 du 6 juillet 1992 de Article 145 : « le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre " essentiellement similaire", et sous réserve des dispositions de l'article 144, ne peut en changer ni la forme ni le dosage » et aussi par des incitations financières encourageantes.

À noter que la procédure de fixation des prix des médicaments par le comité est fixée par arrêté du 11 Joumada El Oula 1442 correspondant au 26 décembre 2020 du ministère chargé de l'industrie pharmaceutique.

4 Enregistrement d'un médicament

Pour fabriquer et commercialiser une spécialité pharmaceutique, il faut obligatoirement une Autorisation de Mise Sur le Marché (AMM), sans cela, le médicament ne peut être mis à disposition des patients.

4.1 Autorisation de Mise sur le Marché (46) (47)

L'AMM est demandée auprès des autorités compétentes par une entreprise pharmaceutique, pour commercialiser sa spécialité sur un marché donné, après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité.

Cette autorisation renferme des données scientifiques et techniques issues du développement du médicament (nom du produit, la forme et la formule galénique, caractéristiques de conditionnement, conditions de stockage ... etc.)

Cette demande est formulée par un dossier sous un format standardisé ; le Commun Technical Document (CTD).

4.1.1 Format CTD (14)

Pour l'industrie pharmaceutique, il y'a eu une incitation à l'évolution des procédures qui résulte de l'intervention de l'OMS.

Cette dernière a créé un « système de certification des produits pharmaceutiques » et a demandé aux pays industriels d'y adhérer en s'engageant à respecter les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et aux contrôles de leur qualité. L'OMS a donc statué sur l'adoption d'une seule et même forme de présentation du dossier d'AMM, c'est le format CTD.

4.1.2 Définition (48) (49)

Le format « Common Technical Document » est une forme de présentation du dossier pharmaceutique qui a révolutionné les processus réglementaires régissant le médicament. En effet, il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par les ICH1, qui, permet les soumissions des demandes d'AMM sous le même format.

Son organisation est décrite dans la ligne directrice ICH M4 intitulée « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain» (version du 13/01/2004)

4.1.3 Contenu (50)

Le CTD est organisé en cinq modules (figure 09). Le module 1 est spécifique à la région. Les modules 2, 3, 4 et 5 sont destinés à être communs à toutes les régions. Le module 4 non applicable pour les produits génériques. Le module 5 est remplacé par les études de bioéquivalence dans le cas du produit générique

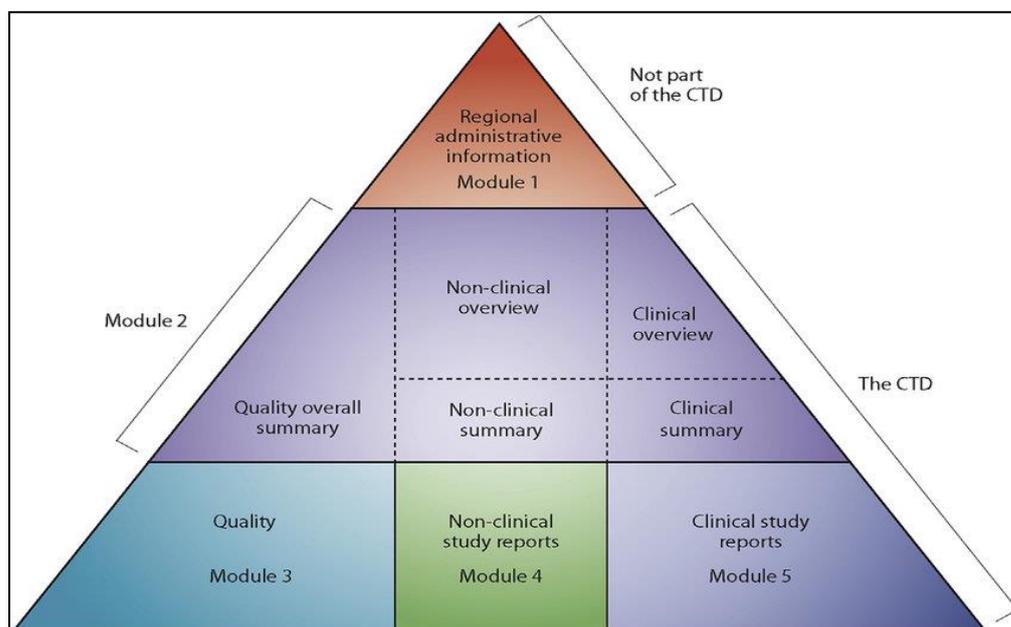


Figure 09 : Le format CTD. (50)

Il renferme des informations sur :

- ✓ Le cycle de développement,
- ✓ La qualité pharmaceutique,
- ✓ L'efficacité et la sécurité du produit

- ✓ Ses indications revendiquées.

Les informations sur la qualité regroupent toutes les données relatives à l'origine et au mode d'obtention des matières premières rentrant dans la composition du médicament, au procédé de fabrication et à l'évaluation de la stabilité dans le temps de ses matières premières. Elles comprennent également les normes de qualité choisies pour s'assurer d'une qualité constante et optimale, et la description des méthodes de contrôle permettant de les évaluer. Les informations sur l'efficacité et la sécurité reprises dans l'AMM sont les résultats des études et expériences conduites chez l'animal pour la toxicité et chez l'homme pour l'efficacité, selon des normes internationales et standardisées.

4.1.4 Objectifs (51)

L'objectif de cette recommandation est de :

- ✓ Promouvoir un processus efficace et efficient d'élaboration des dossiers pharmaceutiques, et de leur évaluation.
- ✓ La soumission des demandes d'AMM des médicaments.
- ✓ Harmonisation des dossiers de soumissions à l'échelle mondiale
- ✓ Favorise l'échange d'informations réglementaires

4.2 Décision d'Enregistrement (42)

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

la DE est accordée par le ministère de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature par le biais de l'Agence National des Produits Pharmaceutiques qui est considérée comme le laboratoire de référence en matière de contrôle de qualité des médicaments candidat pour une autorisation de la commercialisation.

Ainsi, il est important de préciser que les procédures d'enregistrement (princeps/génériques) sont imposés par le MIP et quel le dossier du produit est à déposer auprès de l'ANPP dans un format standardisé : le format CTD.

L'avis favorable issu, et la DE délivrés permettent ensuite la libération de chaque lot produit.

Dans certains cas, il y a recours à utiliser des médicaments non encore enregistrés en Algérie dont le but de traiter des maladies grave. Ce qui nécessite de délivrer des autorisations de type : Autorisation temporaire d'utilisation (ATU), Autorisation de Mise sur le Marché Conditionnelle.

4.2.1 Autorisation Temporaire d'Utilisation (30) (52)

Est une mesure exceptionnelle de mise à disposition de médicaments n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché en Algérie ou pour des indications nouvelles d'une spécialité autorisée.

L'ATU peut être délivrée selon la Loi n° 18-11 de 16 Dhou El Kaâda 1439 correspond au 29 juillet 2018-Art. 233 par le ministère chargé de la santé, après avis de l'agence nationale des produits pharmaceutiques, lorsque ces médicaments sont prescrits dans le cadre de la prise en charge de maladies graves, et qu'il n'existe pas de traitement équivalent sur le territoire national avec présence d'une utilité thérapeutique prouvée (cas des anti-cancéreux).

L'objectif de l'ATU est de permettre l'accès précoce à de nouveaux traitements lorsqu'il existe un réel besoin de santé publique.

Il existe deux catégories d'ATU, qualifiées habituellement d' :

- ✓ **ATU de cohorte** : elle est délivrée dans l'attente de l'octroi d'une AMM dont la demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à déposer dans un délai déterminé.
Sont concernés des médicaments dont la sécurité et l'efficacité sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques réalisés en vue de l'autorisation de mise sur le marché.
Lorsqu'un médicament bénéficie d'une ATU de cohorte, tous les patients répondant à l'indication de l'ATU y ont accès.
- ✓ **ATU nominative** : elle est délivrée sous la responsabilité d'un médecin pour un seul malade nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale.
Sont concernés des médicaments qui sont susceptibles de présenter un bénéfice important pour le patient et lorsque des conséquences graves pour ce patient sont fortement probables en l'état des thérapeutiques disponibles.
La sécurité et l'efficacité de ce médicament doivent être fortement présumées en l'état des connaissances scientifiques. Il peut s'agir notamment de médicaments importés.
Le patient, ou son représentant, doit être informé de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et du bénéfice susceptible d'être apporté par ce médicament.

Par son caractère exceptionnel l'ATU est aussi considérée comme une procédure qui accélère l'accès aux médicaments innovants par rapport à la procédure classique d'enregistrement, de fixation de prix et de décision de prise en charge.

4.2.2 Autorisation de Mise sur le Marché Conditionnelle (14) (53)

Une AMM conditionnelle permet l'autorisation de médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait avant que des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ne soient disponibles.

Cela est possible uniquement si les bénéfices de la disponibilité immédiate du médicament l'emportent sur le risque inhérent au fait que toutes les données ne sont pas encore disponibles.

L'AMM conditionnelle rassemble tous les verrous de contrôles d'une autorisation de mise sur le marché standard pour garantir un niveau élevé de sécurité pour les patients.

Une AMM conditionnelle peut être envisagée dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique à l'image de la Covid-19. (Vaccin anti Covid-19).

Une fois qu'une AMM conditionnelle a été accordée, les laboratoires doivent fournir les données complémentaires provenant d'études nouvelles pour confirmer le rapport bénéfice / risque positif.

Une AMM conditionnelle est accordée pour un an et peut être renouvelée.

CHAPITRE II : Cycle de vie d'un générique

Un médicament de qualité est une notion indispensable et avant tout obligatoire notamment en industrie des médicaments génériques, sa maîtrise tout au long de la production permet d'avoir au final un produit efficace et de qualité requise.

1. La qualité en industrie pharmaceutique

1.1. Définition (54) (55) (16)

La qualité est définie :

- Selon **l'Association Française de Normalisation AFNOR NF X 50-120(version 1987) :**
La qualité est l' « aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins présents ou futurs des utilisateurs. Les utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client. Les besoins, exprimés ou potentiels, doivent être traduits et formulés en relation avec les différentes étapes nécessaires à la réalisation de la qualité (définition, conception, exécution, emploi). Les composantes de la qualité peuvent être notamment : caractéristiques et performances, fiabilité, maintenabilité, disponibilité, durabilité, sécurité d'emploi, caractère non polluant, coût globale de possession (déboires occasionnés à l'utilisateur à partir de l'acquisition jusqu'à la fin de l'utilisation) ».
- Selon la norme ISO comme étant :
 - **Norme ISO 8402(version1994) :** « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »
 - **Norme ISO 9000(version2015) :**«L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ».

La qualité est donc ce que le client y trouve et ce pour quoi il est prêt à payer (Figure10).

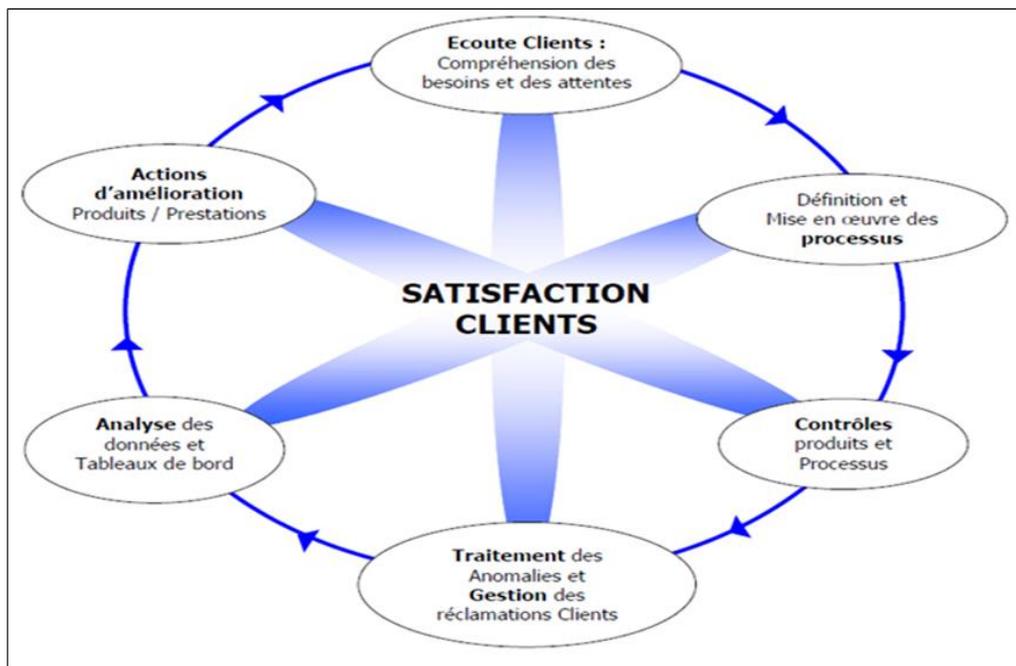


Figure 10: Composantes de la qualité -Satisfaction Client- (16)

En industrie pharmaceutique, la qualité est loin d'être une notion nouvelle dans les entreprises du médicament. Son concept s'est développé et affirmé face aux exigences des consommateurs.

La production des médicaments de qualité est d'autant plus importante, vu qu'ils sont destinés à des personnes malades. Une non-conformité du produit devient donc critique.

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les guidelines de l'ICH, les textes des BPF ou GMP, et ceux des BPL qui décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

1.2. Formes de la qualité (56)

La qualité se décline sous deux formes :

- Qualité externe

Il s'agit de fournir des produits ou services conformes aux attentes des clients afin de les fidéliser et accroître sa part de marché.

Les bénéficiaires de la qualité externe sont les clients d'une entreprise et ses partenaires extérieurs.

Ce type de démarche passe par une écoute nécessaire des clients, mais doit permettre également de prendre en compte les besoins implicites, non exprimés par les clients.

- Qualité interne

Elle correspond à la maîtrise et l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise.

L'objet de la qualité interne est de mettre en œuvre des moyens permettant de décrire au mieux l'organisation, de repérer et de limiter les dysfonctionnements.

Les bénéficiaires sont la direction, le personnel de l'entreprise, les actionnaires ainsi les clients.

1.3. Objectifs de la qualité (56) (16)

La qualité a un but principal externe qui consiste à :

- Mieux servir les clients en leur offrant ce qu'ils désirent quand ils le désirent.

Ce qui implique :

- ✓ Une identification précise des clients potentiels ;
- ✓ Une écoute attentive de leurs besoins.

Et qui va permettre de leur donner confiance et satisfaction ; les fidéliser et en gagner de nouveaux.

La qualité a aussi d'autres buts internes à l'entreprise dont :

- Accroître l'intérêt du personnel pour son travail par :
 - ✓ Sa responsabilisation
 - ✓ Le renforcement de l'esprit de groupe
 - ✓ Le développement d'un sentiment de fierté à l'égard de l'entreprise.
- Impliquer la direction, ce qui permet de :
 - ✓ Faire évoluer le management vers une prise en compte permanente des impératifs de qualité
 - ✓ Accroître la rentabilité de l'entreprise en améliorant les résultats de façon durable et continue.
 - ✓ Faire baisser le taux de produits ne satisfaisant pas les attentes des clients.
 - ✓ Améliorer l'image de marque de l'entreprise
 - ✓ Multiplier ses avantages compétitifs dans un contexte ultra-concurrentiel.
- En industrie pharmaceutique, la qualité permet de produire un médicament :
 - ✓ Efficace : effet thérapeutique requis et suffisant.
 - ✓ Sûr : la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
 - ✓ Contrôlé par un système qualité : qui garantit sa reproductibilité.

1.4. Différents niveaux de Qualité (57)

La qualité d'un médicament en industrie pharmaceutique est régie par 4 éléments essentiels, qui sont présentés à la figure 11 Ci-dessous.

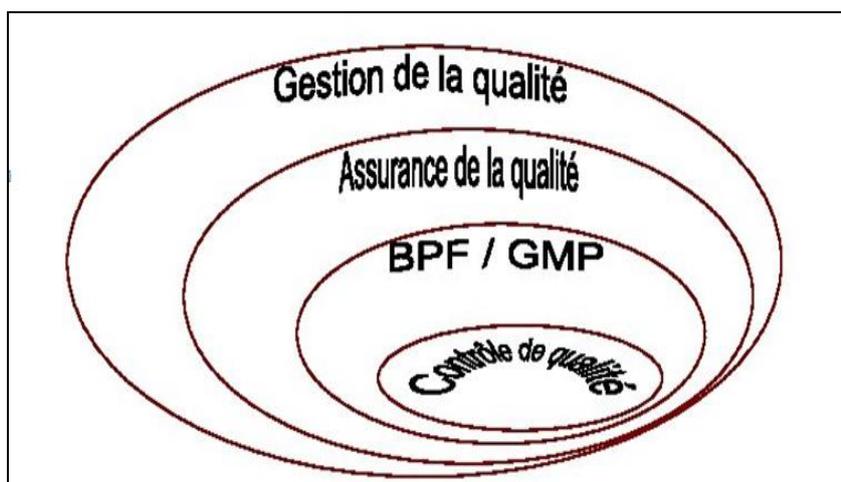


Figure 11 : Les principaux éléments de la qualité en industrie pharmaceutique. (57)

1.4.1. Gestion de la qualité (58) (16) (57)

Il s'agit de l'ensemble du système qualité, organisé d'après les normes en vigueur et intégré dans le management de toute l'entreprise.

Ce Système de Management Qualité vise à s'assurer concrètement que l'ensemble des processus mis en œuvre permettent d'atteindre les objectifs de qualité judicieusement précisés préalablement et délivrer ainsi un service ou un produit conforme aux attendus.

Son but est la recherche de l'efficacité à travers l'amélioration continue de la performance, des réponses satisfaisantes aux souhaits des clients, du personnel, des fournisseurs.... Pour pouvoir atteindre cette efficacité et obtenir des performances durables, le SMQ doit respecter les 8 principes de management de la qualité (PMQ) (Figure 12).



Figure 12 : Les 8 principes de management de la qualité (59)

L'importance relative de chaque principe est susceptible de varier d'un organisme à l'autre et d'évoluer au fil du temps.

1.4.2. Assurance qualité (60) (16) (4) (16) (60)

D'après la norme ISO 8402-version 1994 : L'assurance qualité est « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences de la qualité ».

Les Bonnes Pratiques de Fabrication BPF (2019) a défini aussi l'assurance qualité comme «un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés ».

La ligne directrice ICH-Q10 dénommée « système qualité pharmaceutique » décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (ISO), et qui inclut les exigences réglementaires BPF. Cette ligne directrice est un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être mis en œuvre tout au long des différentes étapes du cycle de vie d'un produit.

Ces principes sont présentés à la figure 13 suivante, qui sont : planifier, faire, contrôler et agir, tout en gardant une trace de chaque action.

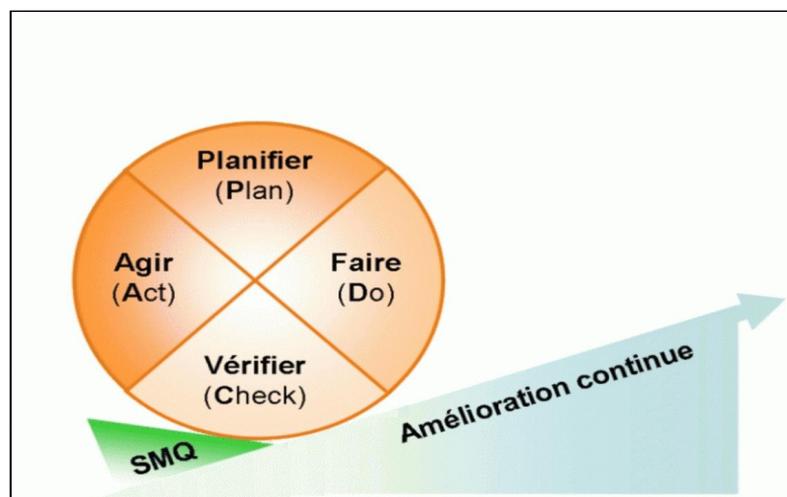


Figure 13 : Les quatre principes de l'assurance qualité. (61)

La doctrine de l'AQ consiste à écrire ce que l'on veut faire (planifier), dont le but de réaliser (faire) ce que l'on a écrit, tout en contrôlant (vérifier) et en ajustant ce que l'on a fait (agir) sans oublier d'écrire ce que l'on a fait dans un souci de traçabilité.

Pour que l'AQ d'une entreprise fonctionne, il faut que l'adhésion et la participation de tous les acteurs soient totales à la démarche qualité et cela est fait via une démarche qualité de la direction qui permet de définir une politique et de donner des objectifs à toutes les activités.

En Industrie Pharmaceutique, Un système assurance qualité approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que :

- ✓ La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée.
- ✓ Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication.
- ✓ Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées.

- ✓ Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects.
- ✓ Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées.
- ✓ Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit.
- ✓ Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations.
- ✓ Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires.
- ✓ 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.
- ✓ Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité.

L'assurance de la qualité vise donc à :

- ✓ Assurer la conformité et la qualité du produit
- ✓ Garantir l'homogénéité du lot.
- ✓ Garantir la reproductibilité des fabrications.
- ✓ Garantir l'historique et la traçabilité.
- ✓ Assurer la sécurité du patient.
- ✓ Respecter les normes et référentiels en vigueur
- ✓ Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis.
- ✓ Obtenir la confiance des clients (patients).

1.4.3. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (60)

La notion de la qualité est très importante dans les BPF. Elle est présentée via deux chapitres principaux qui sont :

Chapitre 1 : « Système qualité pharmaceutique » qui traite le concept fondamental de gestion de la qualité applicable à la fabrication des médicaments.

Chapitre 6 : « Contrôle de la qualité » qui concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération des matières premières et des articles de conditionnement.

1.4.4. Contrôle Qualité (62)

Le contrôle qualité représente une procédure (ou une série de procédures) visant à assurer la qualité d'un produit manufacturé.

Pour mettre en œuvre un programme de contrôle qualité efficace, une entreprise doit commencer par définir les normes spécifiques auxquelles le produit ou le service doit être conforme.

Ensuite, elle doit déterminer la portée des actions de contrôle qualité (par exemple le pourcentage d'unités à tester dans chaque lot).

Puis, les données réelles doivent être collectées (par exemple le pourcentage d'unités non conformes) et les résultats doivent être communiqués aux responsables.

Des mesures correctives doivent être décidées et appliquées (par exemple pour que les unités défectueuses soient réparées ou rejetées et que le service de mauvaise qualité soit répété gratuitement jusqu'à ce que le client soit satisfait).

Le processus de contrôle qualité doit être permanent afin de s'assurer que les éventuelles mesures correctives donnent des résultats satisfaisants et de détecter immédiatement les éventuelles répétitions des problèmes ou les nouvelles défaillances.

2. Production d'un médicament générique (2)

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments).

Elle répond à des normes de qualité nationales, et internationales très strictes (BPF) garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé.

La production d'un médicament regroupe trois principales étapes (figure 14) à savoir :

- Fabrication
- Conditionnement
- Maintenance et logistique



Figure 14: Les grandes étapes de la production d'un médicament (forme sèche) (2)

Environ 80% des médicaments commercialisés sont préparés à l'état solide, où les comprimés représentent la principale forme galénique reconnue au niveau mondial.

2.1. Forme médicamenteuse « Comprimé »

1. Présentation de la forme (29)

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. Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, et même ceux qui doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

2. Types de comprimés

11 catégories de comprimés destinés à la voie orale, sont à distinguer :

- Comprimés non enrobés (tableau 03)
- Comprimés enrobés (tableau 03)

Tableau 03 : Quelques types des comprimés. (63)

Types des comprimés	Exemples
<p>Comprimés non enrobés : Ce sont des</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comprimés à couche unique (a) • Ou multiple, disposées parallèlement ou concentriquement (b) 	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(b)</p> </div> </div>
<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés enrobés : Ce sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de substances diverses. 	

- Comprimés gastro-résistants (entéro-solubles)
- Comprimés à libération modifiée (LP)
- Comprimés effervescents
- Comprimés solubles
- Comprimés dispersibles

- Comprimés orodispersibles
- Comprimés à croquer
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale
- Les lyophilisats oraux

3. Excipients entrant dans la composition d'un comprimé (63)

1) Diluants

Ce sont des poudres inertes qui jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.

Ils sont choisis dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir adsorbant ou absorbant, neutralité, acidité ou alcalinité. Ils peuvent être extrêmement divers : sucres, amidons, sels minéraux ...etc.

2) Liants

Leur rôle est de lier entre les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression.

Ils permettent la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles (figure 15).

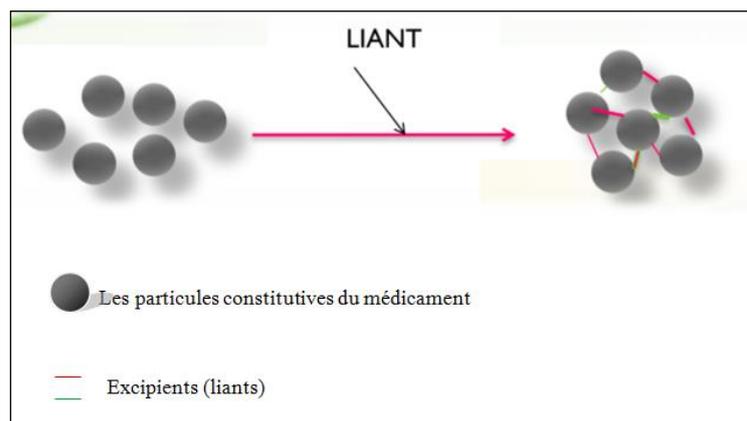


Figure 15 : L'action d'un excipient liant.

Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, ou en solution aqueuse ou alcoolique.

En solution, les liants sont plus efficaces car mieux répartis dans la masse.

À titre d'exemple : Méthylcellulose, carboxyméthylcellulose, amidons (très utilisés sous forme d'empois mais aussi l'état sec, povidone, PEG.

3) Lubrifiants

Doués des propriétés hydrofuges, les lubrifiants donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

Ils sont utilisés à une concentration de 0,5 à 2% du grain et sont ajoutés juste avant la compression. En excès, ils réduisent la cohésion des comprimés.

Les lubrifiants jouent un triple rôle

- Amélioration de la fluidité du grain, donc le remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids. C'est le pouvoir glissant, tels que : silice, talc, acide stéarique.

- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice. C'est le pouvoir anti adhérent. Comme par exemple : stéarate de magnésium, de zinc, de calcium et d'aluminium.

- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain. C'est le pouvoir anti friction. A titre d'exemple : des huiles, l'acide stéarique.

4) Désintégrants

Les désintégrants sont incorporés au mélange avant la compression à la proportion de 0,5 à 5%.

Ils sont soit :

- Des produits de solubilité différente à celle du principe actif (cas des diluants);
- Des produits gonflant dans l'eau (ex. Carboxyméthylcellulose, amidons...)
- Des mélanges effervescents.

Ce type d'excipient sert à augmenter la vitesse de désagrégation et à favoriser ainsi la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs comme le démontre la figure ci-dessous.

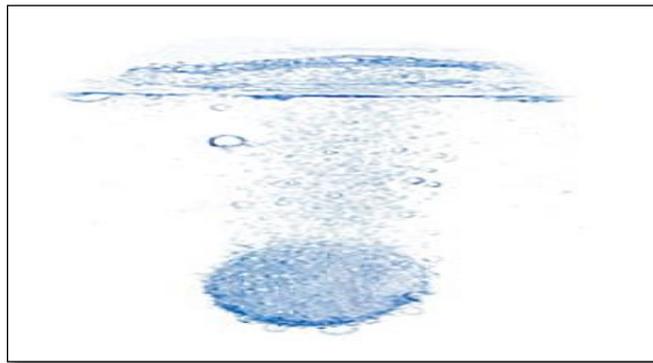


Figure 16 : La désintégration d'un principe actif dans l'eau. (64)

4. Fabrication des comprimés (63)

Pour pouvoir fabriquer un comprimé à partir d'une poudre, il faut que celle-ci ait des propriétés physiques et mécaniques particulières, notamment un bon écoulement et une agglomération sous pression.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois l'addition d'excipients et un traitement spécial (granulation) afin d'obtenir les deux qualités essentielles des comprimés qui sont:

- une cohésion suffisante entre les grains;
- un délitement rapide.

Il existe trois principales méthodes de fabrication d'un comprimé présentées à la figure 17. Le choix de la méthode se fait principalement selon les caractéristiques physico-chimiques des composants du comprimé.

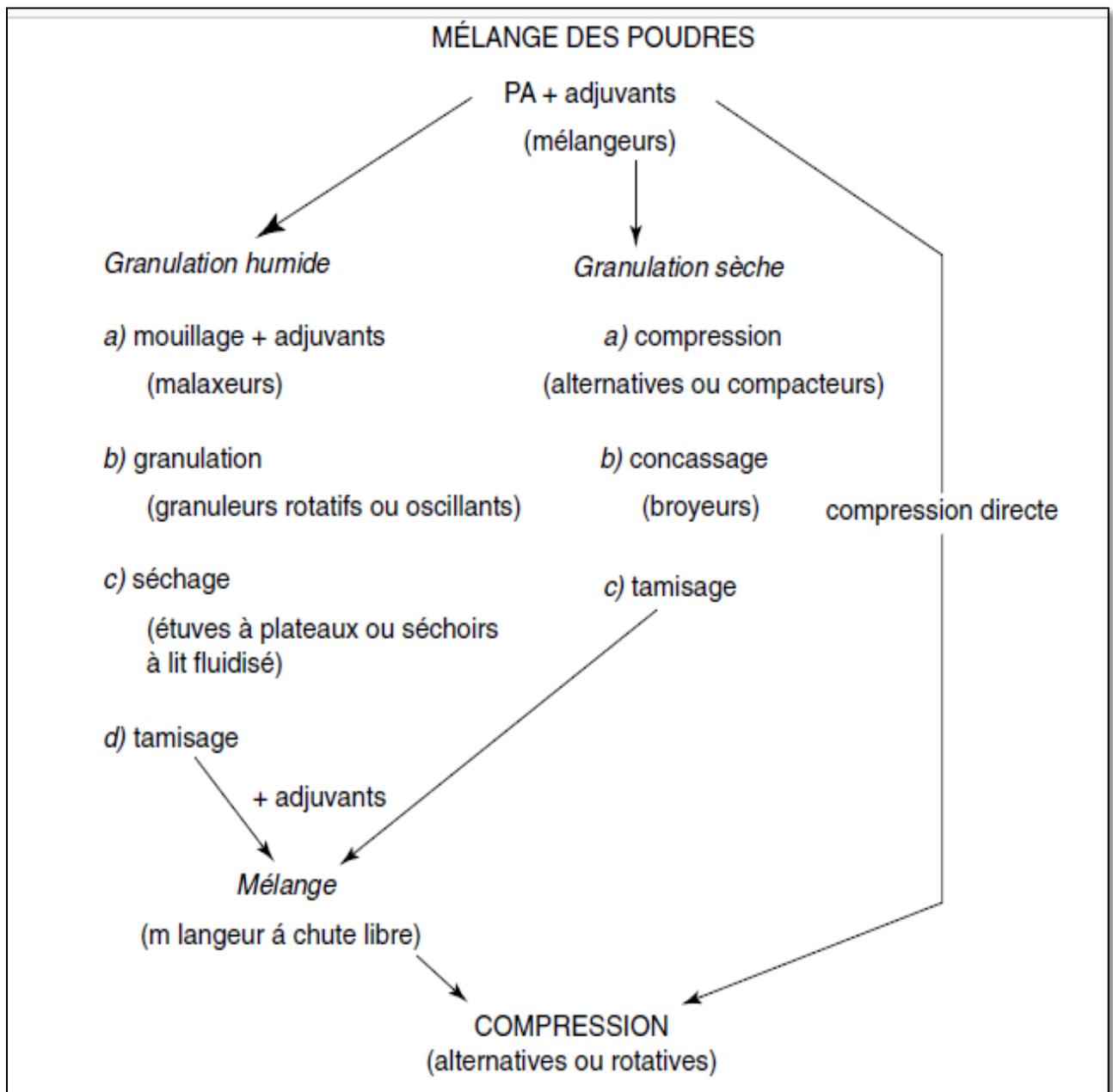


Figure 17: Les différents étapes de fabrication des comprimés. (65)

4.1. Compression directe (63)

La compression directe est le procédé par lequel les comprimés sont obtenus directement par compression du mélange de poudres (principe actif -excipients).

Les comprimés obtenus par compression directe sont essentiellement composés de diluants qui apportent au mélange les propriétés physiques et mécaniques nécessaires.

4.2. Compression après granulation (63) (65)

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains dont les particules sont liées entre elles par un liant.

Elle a pour but de modifier la texture du mélange afin d'augmenter sa densité et ceci pour qu'il coule bien dans la matrice et qu'il y ait le moins d'air possible entre les particules qui pourrait gêner la compression.

• **Modes de granulation**

Il existe deux modes de granulations qui sont présentés à la figure 18.

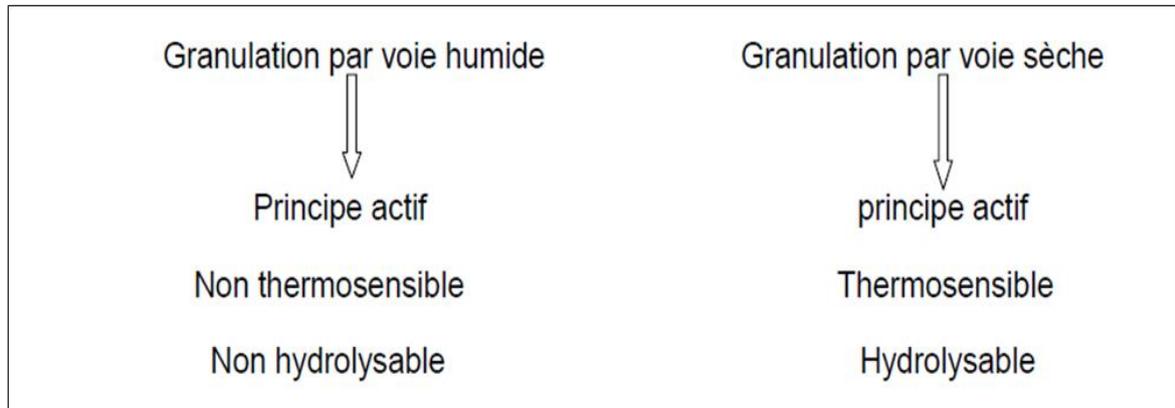


Figure 18 : Les modes de granulation (63).

4.2.1. Granulation par voie humide (65) (66)

La granulation par voie humide est le procédé le plus couramment utilisé pour la formation d'agglomérats solides plus ou moins poreux (figure 19) dont les propriétés physiques vont permettre d'assurer au mélange initial des poudres :

- ✓ Une meilleure homogénéité
- ✓ Un écoulement optimal
- ✓ Une meilleure cohésion des comprimés

4.2.1.1. Mécanisme de formation du grain

Au cours de la granulation humide, un liquide de mouillage va créer des ponts liquides entre les particules solides de manière à pouvoir agglomérer celles-ci en petits granulés humides.

La croissance du grain sera à la fois proportionnelle à la quantité de la solution de mouillage et en fonction de l'agitation mécanique dont quatre états successifs sont à observés (Figure 19).

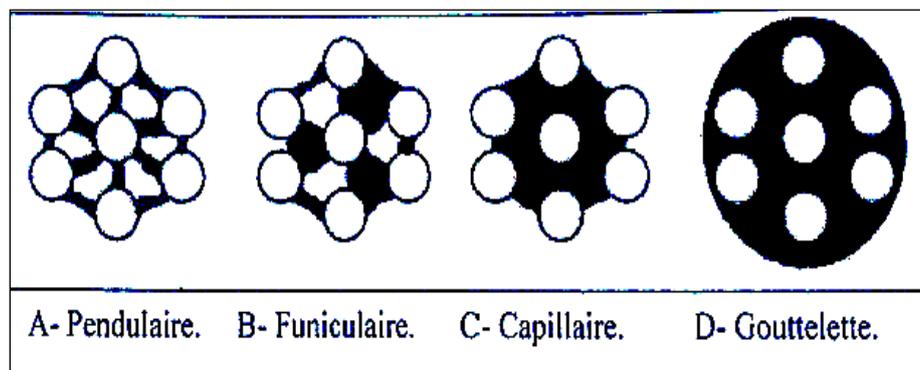


Figure 19 : Formation du grain (65)

Au cours du séchage, un liant à l'état sec ou dissous dans un solvant, cristallise ou se redépose entre les particules solides transformant les ponts liquides en ponts solides.

4.2.1.2. Etapes de granulation par voie humide

La granulation humide est une succession de 04 étapes :

✓ Mélange des poudres et préparation de la solution de mouillage

Cette étape consiste à lier les différentes particules de la MP (poudre) à l'aide d'une solution liquide jusqu'à obtention d'une masse humide.

Les liquides de mouillage les plus utilisés sont l'eau purifiée ensuite l'alcool comme l'éthanol.

Le mouillage se fait dans des malaxeurs de différents types : malaxeurs type pétrin, mélangeurs planétaires, mélangeurs à vis hélicoïdale et mouvement planétaire, mélangeurs à projection et tourbillonnement...etc.

✓ Granulation

Cette opération consiste à réduire la taille des particules et des agglomérats grossiers formés au cours du mouillage au moyen de granulateurs dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée.

✓ Séchage du grain

Le séchage est l'opération qui consiste à éliminer partiellement le solvant, contenu dans un granulé afin de l'amener à un taux d'humidité résiduelle convenant le mieux à son passage en fabrication.

Le séchage peut se faire dans des étuves à plateaux ou des séchoirs à lit fluidisé (figure 20). Ils assurent un séchage plus rapide mais risquent de trop pulvériser le grain si l'opération n'est pas bien réglée.

Pour chaque type de granulé, un taux optimal d'humidité est défini de 1 à 3 % .Dans le cas où l'humidité est trop faible (grain trop sec) un manque de cohésion est observé. Et, si l'humidité est trop forte, il y aura collage du grain sur les appareils au cours de la fabrication.



Figure 20: Equipements du séchage. (66)

✓ Calibrage du grain

Le calibrage s'effectue sur le même appareil qui a permis la granulation. Il consiste à faire passer le grain séché à travers une grille de dimension inférieure à celle qui a permis d'effectuer la granulation, dans le but d'avoir des grains de dimension bien déterminée.

4.2.2. Granulation par voie sèche (65)

La granulation par voie sèche n'est utilisée que lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité ni le séchage par la chaleur ou qu'il est trop soluble dans le liquide de mouillage. Ce procédé est plus long que le précédent, Pour assurer la cohésion du mélange, il est nécessaire de rajouter des liants sous forme de poudres sèches.

La granulation par voie sèche comme la granulation par voie humide est une succession d'étapes résumées à la figure 21.

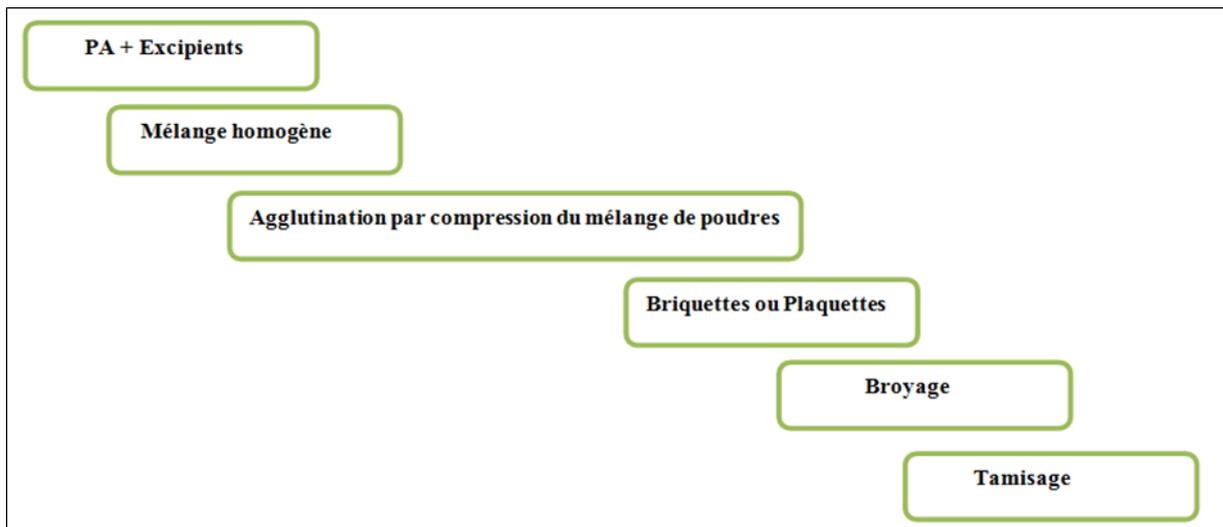


Figure 21: Etapes de la granulation par voie sèche (65)

✓ Agglutination par compression du mélange de poudres

Celle-ci est réalisée à l'aide de presses :

- Presses à comprimer : ce sont des machines à comprimer alternatives, faire de gros comprimés très durs de 2 à 5 cm appelés « briquettes ». C'est la technique classique pour la voie sèche.
- Presses à cylindres : l'appareil utilisé est le compacteur. La poudre est transformée en une plaque très dure. Le rendement du compactage est supérieur à celui du briquetage.

✓ Broyage – tamisage

Son but est d'obtenir une distribution granulométrique uniforme. Les briquettes ou les plaques sont ensuite broyées puis tamisées dans un granulateur (figure 22).

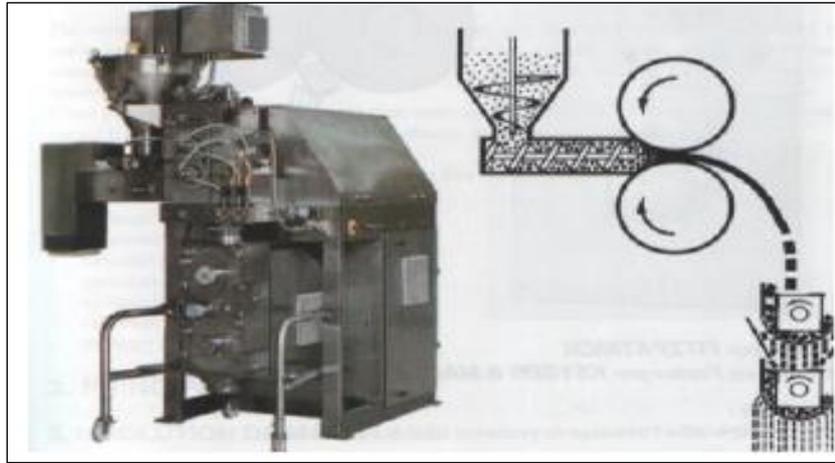


Figure 22 : Compacteur – Granulateur (65)

La granulation sèche et la granulation humide sont les plus couramment utilisés pour la granulation, mais il y a d'autres parmi lesquels:

Granulation par frittage : Cette méthode assez particulière utilise l'eau de cristallisation de certains cristaux pour réaliser l'agglomération.

L'acide citrique, par exemple, contient une molécule d'eau de cristallisation. Si un mélange de poudres à granuler contient de l'acide citrique, il suffit de le porter à une température de 90–105 °C. La molécule d'eau est alors libérée et joue à la surface des particules le rôle d'un solvant qui assure leur agglomération ;

Granulation par nébulisation : La poudre à granuler est mise en suspension et traitée ensuite dans un séchoir par dispersion ;

Granulation par extrusion : Le principe est celui d'une presse à filer. Le fil obtenu à partir d'une poudre humide est fractionné. Les fragments obtenus sont arrondis par sphéronisation en sphères puis séchés.

Ces différents procédés montrent qu'en fait les techniques possibles de fabrication des granulés sont très nombreuses, dont le choix d'un procédé de granulation adéquat dépend de nombreux facteurs dont la destination du granulé et les propriétés du principe actif, en particulier sa sensibilité à l'humidité et à la chaleur. La tendance actuelle est de réduire le nombre des phases de la granulation pour économiser la main d'œuvre.

4.3.Compression (65)

La compression est une technologie qui consiste à transformer une poudre (compression directe), ou un grain (obtenu par granulation sèche ou humide) en un comprimé. Sous l'effet de la force de compression, il y a réduction du volume du lit de poudre par élimination de l'air inter particulaire. Ce qui a pour conséquence d'augmenter les surfaces de contacts entre les particules, de créer des liaisons inter particulaires ce qui permet d'obtenir des comprimés.

Deux types de machines sont utilisables pour la compression :

Machines alternatives

Les pièces les plus importantes de ces appareils sont les suivantes (figure 23) :

- la matrice percée d'un trou cylindrique vertical (cas le plus simple). Cette pièce est fixe ;
- deux poinçons mobiles : le poinçon inférieur et le poinçon supérieur dont l'amplitude des déplacements verticaux est parfaitement réglée par un système de disques et de vis ;
- la trémie et le sabot qui assurent l'alimentation en grain.

La trémie est un réservoir en forme d'entonnoir qui peut être soumis à des vibrations et subir un mouvement latéral.

Le sabot qui est le prolongement de la trémie amène entre chaque compression, le grain au-dessus de la chambre de compression.

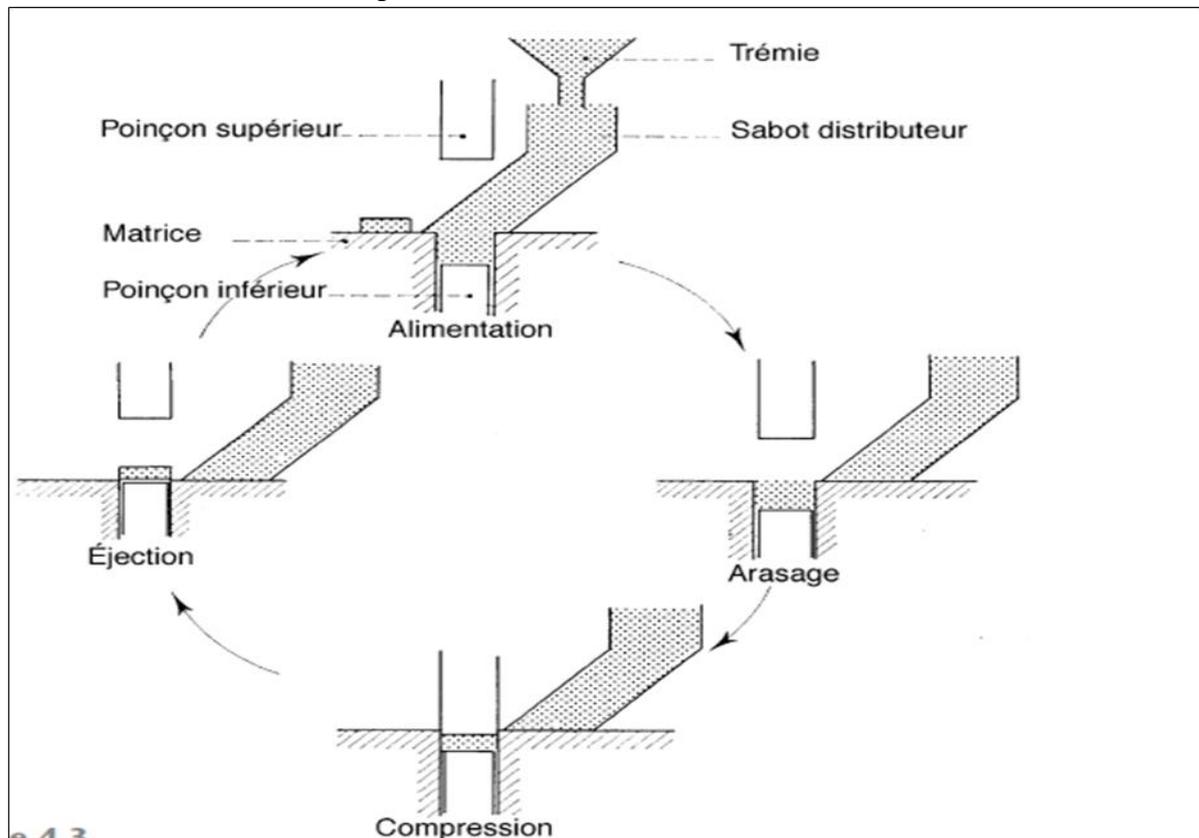


Figure 23: Différentes phases de la compression sur machine alternative (65)

Les principales phases de la compression sont au nombre de quatre :

- ✓ Distribution du mélange ou alimentation
- ✓ Élimination de l'excès de grain par arasage
- ✓ Éjection des comprimés formés

Ces machines sont surtout utilisées en recherche et développement pour de petits lots de fabrication vu que leur rendement n'est pas très élevé.

Machines rotatives

Le système de distribution du grain, c'est-à-dire le sabot, est fixe. Ce qui est mobile, c'est l'ensemble matrices et jeux de poinçons qui se déplacent horizontalement.

Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre.

À chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle.

Au cours de chaque révolution chaque système matrice– poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection (figures 24)

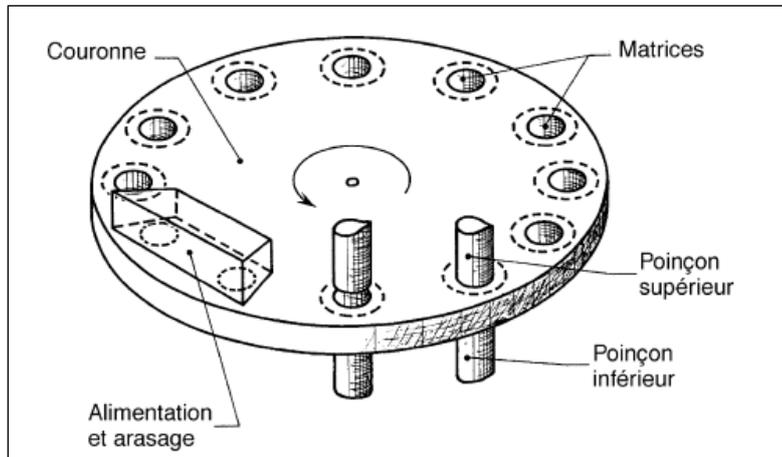


Figure 24 : Machine à comprimer rotative. (65)

La compression est obtenue par passage entre deux galets d'acier qui obligent les poinçons à se rapprocher en exerçant une forte pression sur le grain (figure 25)

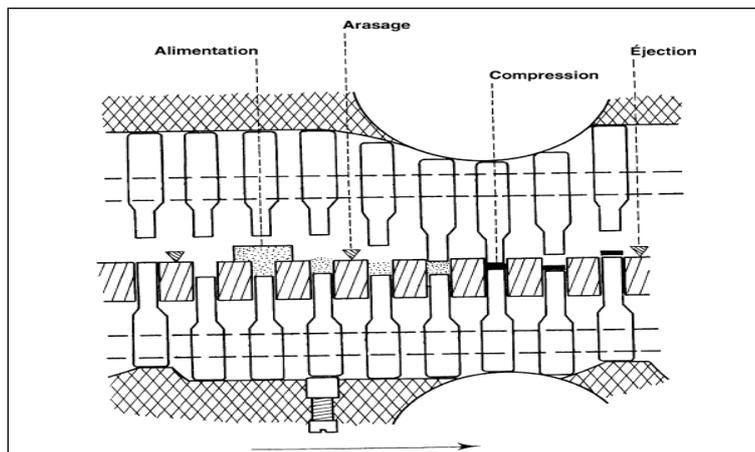


Figure 25: Déplacement des poinçons dans une machine rotative. (65)

- Comportement d'une poudre au cours de la compression (63)

Au cours de la compression, l'obtention d'un comprimé passe par plusieurs étapes :

- ✓ Lorsque les particules s'écoulent dans la matrice, les vibrations de la machine induisent une densification de la poudre;
- ✓ La descente du poinçon supérieur consolide le lit de poudre puis déforme les particules;
- ✓ Une pression suffisamment élevée provoque la cassure ou la fusion des particules pour aboutir à l'adhésion des grains entre eux.

5. Conditionnement (63)

Est une opération complémentaire de la mise en forme pharmaceutique qui assure la conservation du médicament pendant le temps prévu à l'utilisation.

Il existe trois types de conditionnement comme le montre la figure ci-dessous

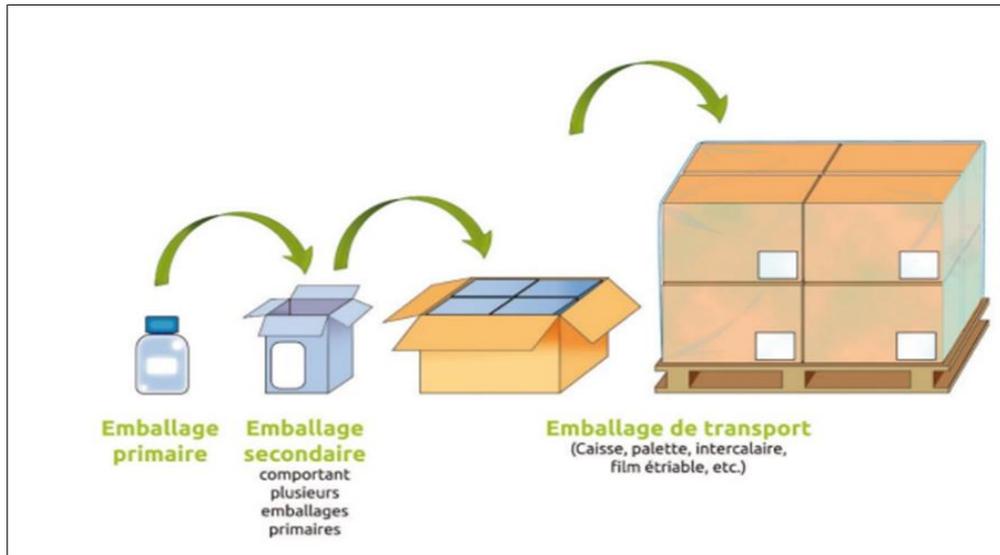


Figure 26 : Trois types de conditionnement. (63)

✓ Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire est en contact direct avec la forme galénique (figure 27). Il doit être inerte, compatible avec le composant du médicament.

Il a deux rôles principaux :

- Rôle de protection: isole et conserve le médicament dans le temps.
- Rôle fonctionnel: facilite l'utilisation du médicament par le malade.



Figure 27 : Les différents types de conditionnement primaire d'un comprimé. (63)

✓ Conditionnement secondaire

Il ne doit jamais être en contact avec le médicament. Il permet la présentation en unité de vente, la manipulation et le transport du médicament.

Il a un rôle d'identification et d'information (figure 28). Les boites cartons font partie du conditionnement secondaire les plus couramment utilisés.



Figure 28: Les mentions les plus courantes figurant sur une boîte de médicament. (2)

✓ Conditionnement tertiaire

Il représente l'emballage de plusieurs unités de ventes, cartons, films plastique... etc.

La forme comprimée du médicament présente des avantages et des inconvénients comme présente le tableau 04.

Tableau 04: Les avantages et les inconvénients de la forme comprimé (63)

Avantages	Inconvénients
Emploi facile	Forme concentrée
Dosage précis par unité de prise	Délitement rapide à assurer
Milieu sec et condensé : favorise une bonne conservation	Mise au point de la formulation peut être délicate
Forme intéressante pour les PA peu solubles	Nom adaptée pour les PA liquide ou déliquescent (sauf si quantité réduite)
PA à saveur désagréable moins perceptible que sous forme liquide et masquage total possible par enrobage	Ils peuvent être nuisibles pour la muqueuse digestive

3. Contrôle qualité d'un générique

3.1. Définition (60)

L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

Le contrôle qualité est défini comme étant « toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies».

Le journal officiel de la république algérienne n° 46 de 16 Dhou El Kaada 1439 correspond au 29 juillet 2018 a mentionné dans son chapitre 07 intitulé **Contrôles des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux** – art 241 que« les produits pharmaceutique ainsi que les dispositifs médicaux sont soumis au contrôle de la conformité par les organismes compétents».

Ainsi, l'art 242 a rajouté que «tout produit pharmaceutique à usage de la médecine humaine, prêt à l'emploi, ainsi que tout dispositif médical ne peuvent être mis sur le marché que s'ils ont été au préalable contrôlés et certifiés conformes au dossier d'enregistrement ou d'homologation».

Également, la loi de santé dans son art 243 a ajouté que « le contrôle de la qualité, l'expertise, la veille et le recensement des effets indésirables induits par l'usage des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux, sont assurées par l'agence nationale des produits pharmaceutiques ».

3.2. Objectifs (14)

Le contrôle qualité d'un produit pharmaceutique permet d' :

- Assure que les médicaments sont correctement fabriqués telles que le demandent les BPF pour les mettre sur le marché
- Vérifier et confirmer la qualité des produits finis et de leurs composants
- Détecter des défauts de qualité, estimer leur dangerosité potentielle et engager des actions correctives ou préventives
- Détecter le cas échéant les produits de santé falsifiés et engager des actions coercitives
- Renforcer la sécurité des produits de santé pour les patients
- Assure que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

3.3. Stratégie de contrôle de qualité

3.3.1. Echantillonnage (60) (67)

L'échantillonnage est une suite d'opérations destinées à sélectionner une fraction d'une substance pharmaceutique dans un but précis.

Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- ✓ La méthode d'échantillonnage
- ✓ Le matériel à utiliser
- ✓ La quantité d'échantillons à prélever
- ✓ Les instructions pour toute sous-division de l'échantillon
- ✓ Le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement
- ✓ L'identification des contenants prélevés
- ✓ Toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux
- ✓ Les conditions de stockage
- ✓ Les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits dont ils sont issus.

D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'un procédé de fabrication (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Sachant qu'il est dans l'obligation de faire trois lots d'échantillonnage : un lot pour le contrôle qualité, un autre lot pour l'archivage au niveau de l'industrie pharmaceutique et le dernier lot est adressé à l'autorité réglementaire (ANPP)

Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque, ainsi les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement.

Ces récipients doivent être manipulés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée et de protéger les échantillons de mauvaises conditions de stockage.

Les échantillons doivent être conservés conformément aux prescriptions de la législation ou du demandeur de l'analyse. Ils sont conservés en quantité suffisante et dans leurs packagings définitifs pour permettre de refaire au moins deux fois les analyses.

Les échantillons peuvent ainsi être divisés en deux catégories :

- **Echantillon de référence** : il s'agit d'un échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement ou de produit fini. Il est conservé pour être analysé en cas de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.

sont satisfaites. Ceci doit être effectué à des étapes appropriées de réalisation du produit conformément aux dispositions planifiées».

Le contrôle qualité pharmaceutique est essentiellement basé sur des analyses:

- **Physico-chimique** : Le contrôle physicochimique consiste à vérifier, les tests universels (description, identification, dosage de PA, impuretés), ainsi que les paramètres tels que (dissolution, désagrégation, dosage de la substance active, profil des impuretés...).
- **Microbiologique** : Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication.

3.4.1. Contrôle qualité de la matière première (60) (29) (70)

La matière première (MP) est toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement. Son contrôle se fait par des analyses physicochimiques et microbiologiques.

Contrôle physico-chimique

1. Caractères organoleptiques

Elles permettent généralement d'étudier :

- L'aspect : son description sur la couleur (ex. blanc ou sensiblement blanc, orange, jaune) et la forme physique (ex. poudre cristalline, liquide)

- L'odeur : ce caractère ne fait pas référence à l'odeur en règle générale, et en particulier pour les substances qui présentent un risque à l'inhalation

- La vérification de la solubilité de la matière qui est la quantité maximale dissoute dans un volume déterminé de solvant liquide (eau, solvant alcool (ex. éthanol) et solvant lipophile (ex. heptane)) à une température donnée (15 – 25°C).

Les matières premières peuvent avoir plusieurs descriptifs en termes de solubilité (très solubles, solubles, peu soluble ou très peu soluble, insolubles...etc.)

2. Identification

Son but principal est la confirmation de l'identité d'une substance donnée.

L'identification des MP peut être réalisée via :

2.1.Spectrométrie d'absorption infrarouge

- Principe

Elle est basée sur l'interaction du rayonnement infrarouge avec la matière, qui affecte l'énergie vibratoire des molécules et induit des vibrations intermoléculaires et intramoléculaires à des fréquences spécifiques.

Il en résulte un spectre d'absorption infrarouge avec des bandes caractéristiques qui correspondent aux groupes fonctionnels de la molécule.

- Équipement

Les spectromètres IR les plus couramment utilisés sont les spectromètres à transformée de Fourier (FT-IR) (figure 30)



Figure 30: Spectromètre IR à transformée de Fourier (71)

Cependant le Mode de transmission à transformée de Fourier nécessite la préparation de l'échantillon par des méthodes en fonction de l'état de l'échantillon (solide, liquide ou gazeux)

En revanche, il y'a un autre mode dit MODE DE RÉFLEXION TOTALE ATTÉNUÉ (ATR) (figure 31) qui convient aux échantillons liquides et solides et ne nécessite aucune préparation en dehors de simples traitements tels que le broyage de gros cristaux et de matériaux grossiers.



Figure 31: Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier-Réflectance Totale Atténuée (IRTF-ATR) (72)

- Applications

La spectroscopie IR est largement utilisée en permettant :

- ✓ Identification et évaluation de la qualité des substances actives, des excipients, des formes galéniques, des intermédiaires de fabrication, des produits chimiques et des matériaux de conditionnement
- ✓ Comparaison spectrale d'un lot à l'autre et l'évaluation du changement de fournisseur
- ✓ Surveillance de la réaction (ex. Synthèse chimique).
- ✓ Détermination des propriétés à l'état solide telles que le polymorphisme.
- ✓ Fournir des informations sur la structure de substances analysées

- Identification des substances

Les tests d'identification sont effectués en comparant le spectre de la substance à examiner avec le spectre obtenu par la substance chimique de référence (CRS).

Le spectre du lot à analyser peut être enregistré pour une utilisation immédiate ou stocké, par exemple, dans une bibliothèque spectrale pour consultation future.

Les spectres doivent être enregistrés avec les mêmes conditions opératoires et le même mode opératoire, et surtout le même mode de mesure.

L'identification de l'analyte est possible via:

- ✓ Une comparaison visuelle basée sur les positions des bandes et les intensités relatives, des minima de transmission (ou maxima d'absorption) dans le spectre obtenu avec la substance à examiner correspondant en position et en taille relative à ceux de référence
- ✓ Calcul du coefficient de corrélation entre les 2 spectres. Cette valeur est calculée par le logiciel et le seuil d'identification est défini par l'utilisateur.

2.2.Spectroscopie ultraviolet-visible

En effet c'est la technique spectrale la plus utilisée du fait de sa simplicité, mais aussi sa flexibilité (avec un large choix d'instruments).

- Principe

La spectrométrie UV VIS est basée sur la capacité des molécules à absorber la lumière à des longueurs d'onde spécifiques dans la gamme UV (environ 180-400 nm) et visible (environ 400-800 nm).

Cette absorption est associée à des changements d'énergie électronique sous la forme de transitions temporaires d'électrons vers un état excité sur une orbite d'énergie plus élevée., produisant ainsi des bandes d'absorption. Ces bandes sont caractéristiques des groupes fonctionnels et des liaisons dans une molécule.

Les mesures par impliquent d'exposer un échantillon à la lumière (UV-Visible) et de mesurer la transmission de la lumière émergente soit sur une seule longueur d'onde, soit sur une plage de longueurs d'onde spécifiée.

- Équipement

Les spectrophotomètres utilisés pour effectuer des mesures dans la région UV-Vis (figure 32)

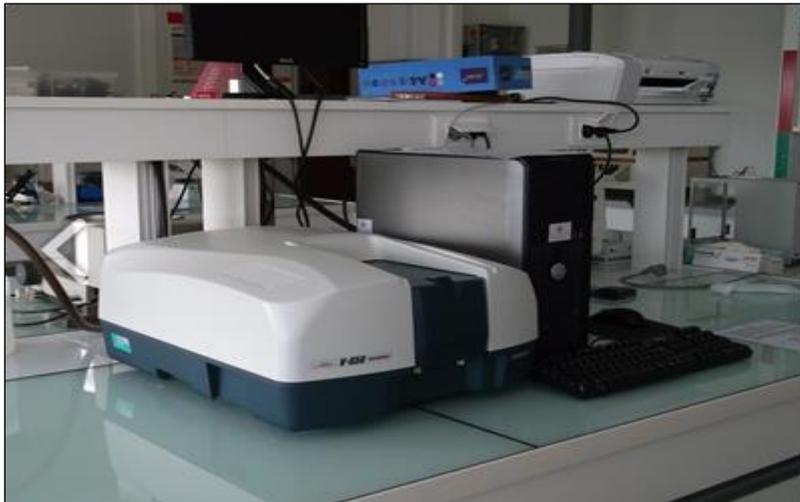


Figure 32: Spectrophotomètre d'absorption moléculaire UV- Visible (1)
Ils existent sur le marché de différents montages (Figure 33)

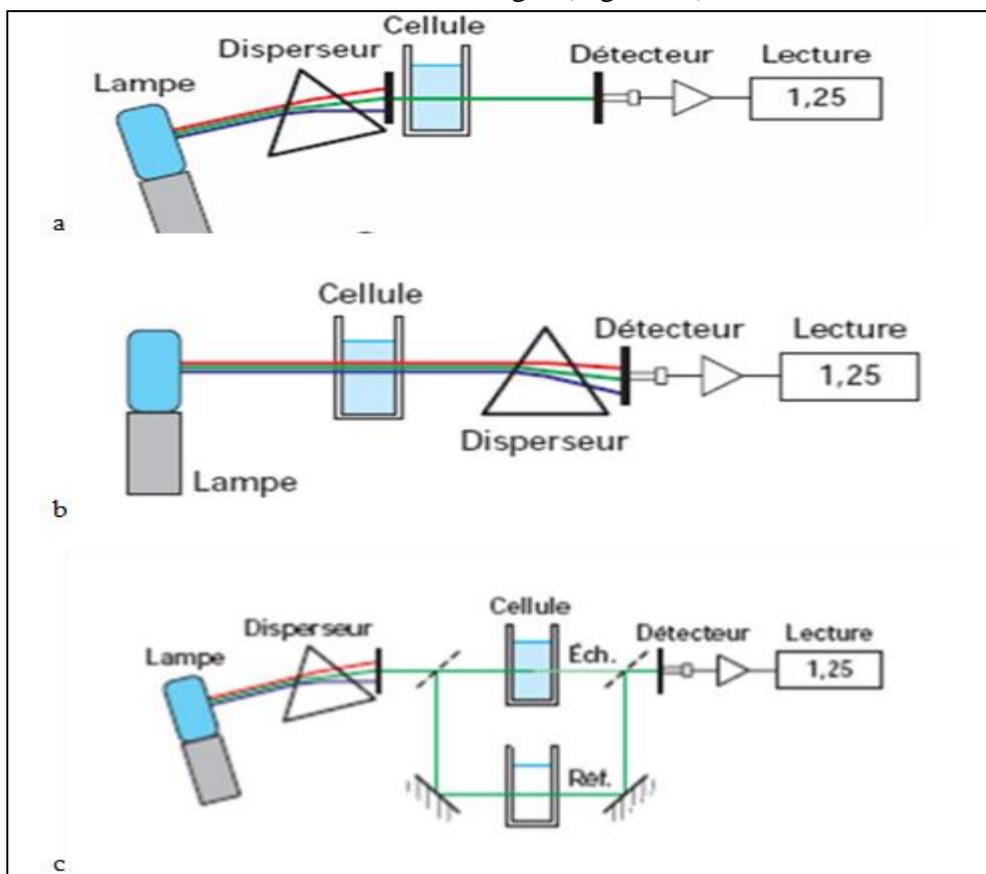


Figure 33 : (a) Conception de spectrophotomètre d'absorption moléculaire UV – Visible (montage directe), (b) Conception de spectrophotomètre d'absorption moléculaire UV – Visible (montage inversée), (c) spectrophotomètre à double faisceau (73)

- Applications

Spectroscopie UV-Visible est utilisée en analyse qualitative mais principalement pour l'analyse quantitative d'échantillons

- Identification des substances

L'identification est basée sur :

- ✓ La comparaison des minimas et des maxima des spectres d'absorption entre l'échantillon et sa substance chimique de référence
- ✓ Le calcul de coefficient d'absorption spécifique de la substance ($A^{1\%}_{1cm}$)

2.3. Point de fusion, point de solidification et point d'ébullition

Ces constantes physiques sont déterminées afin d'identifier la substance à étudier à condition que leur détermination ne s'accompagne pas d'une décomposition de la matière (figure 34 et figure 35).

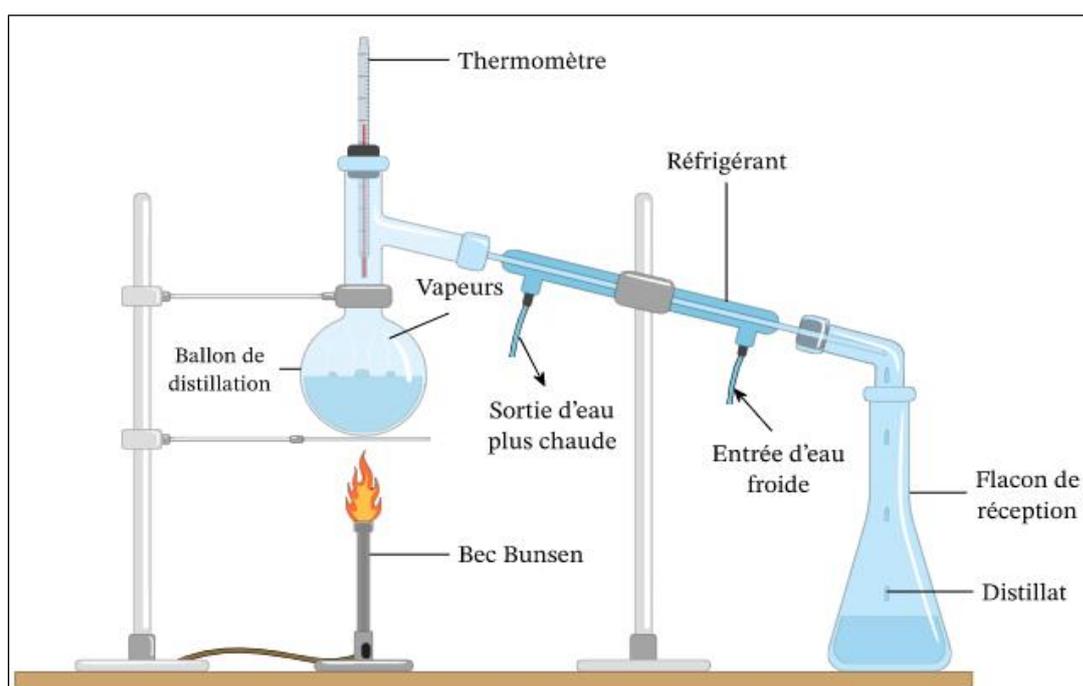


Figure 34 : Détermination du point d'ébullition – distillateur (74)

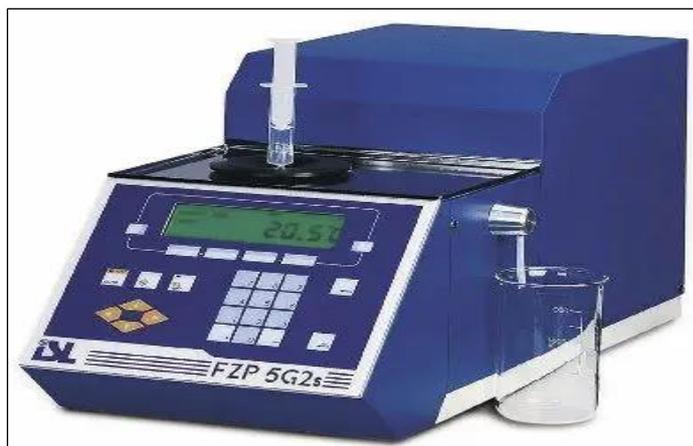


Figure 35 : Appareil de détermination du point de solidification (75)

2.4. Pouvoir rotatoire

Est la propriété que présentent les substances chirales de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée linéairement.

La rotation optique est considérée comme :

- ✓ Positive (+) pour les substances dextrogyres (c'est-à-dire celles qui font tourner le plan de polarisation dans le sens des aiguilles d'une montre lorsqu'elles sont vues dans la direction faisant face au faisceau lumineux entrant)
- ✓ Négative (-) pour les substances lévogyres (c'est-à-dire la rotation dans le sens inverse des aiguilles d'une montre).

Le polarimètre est l'instrument de mesure (figure 36)



Figure 36: Le polarimètre (76)

2.5. Réactions chimiques

Plusieurs réactions d'identification de nature chimique sont couramment utilisées dont l'objectif est d'identifier des ions et des groupes fonctionnels comme :

- ✓ Bismuth, bromures, calcium, carbonates et bicarbonates, chlorures, Citrate, acétate, iodures, phosphates, potassium, sulfates

Chaque réaction chimique doit être choisie dans l'objectif de démontrer la présence d'une partie différente de la molécule à identifier.

2.6. Chromatographie sur couche mince

- Principe

La CCM est une technique qualitative de séparation des composants d'un mélange. Dans laquelle une phase stationnaire constituée d'un matériau approprié est étalée en couche mince uniforme sur un support (verre, aluminium...), ce qui constitue la plaque chromatographique.

Les solutions d'analytes sont déposées sur la plaque avant le développement qui se fait généralement par capillarité (figure 37).

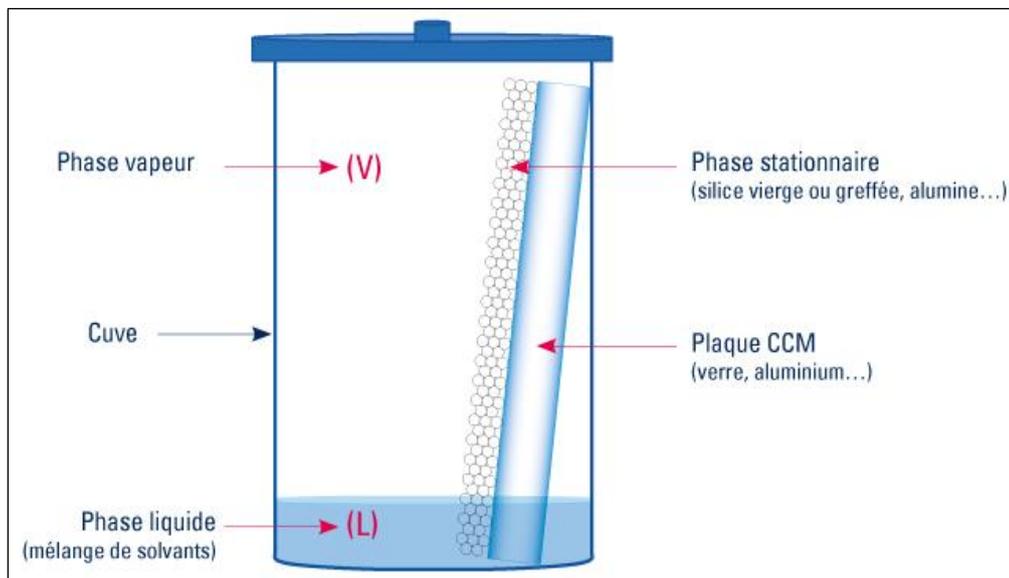


Figure 37: Les composants de la chromatographie sur couche mince (77)

Cette séparation est basée sur l'adsorption, la partition, l'échange d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et est réalisée par migration de solutés (solutions d'analytes) dans un solvant ou un mélange approprié de solvants (phase mobile) à travers la couche mince (phase stationnaire).

- Application

Comme toutes les techniques chromatographiques, elle permet de :

- ✓ Contrôler la pureté d'une substance,
- ✓ Séparer les constituants d'un mélange, et éventuellement de les identifier.

- Identification

L'identification se fait par comparaison visuelle de la tache du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution de référence en comparant la coloration, la taille et le facteur de retardement respectifs des 2 taches,

2.7. Chromatographie en phase gazeuse

- Principe

C'est une technique chromatographique de séparation basée sur la différence de répartition des espèces entre 2 phases non miscibles dont la phase mobile est un gaz vecteur qui se passe par la phase stationnaire contenue dans une colonne.

Elle s'applique aux substances ou à leurs dérivés qui se volatilisent sous les températures utilisées.

La GC repose principalement sur des mécanismes d'adsorption ou de distribution de masse.

- Équipement

L'équipement utilisé est un chromatographe en phase gazeuse (figure 38)

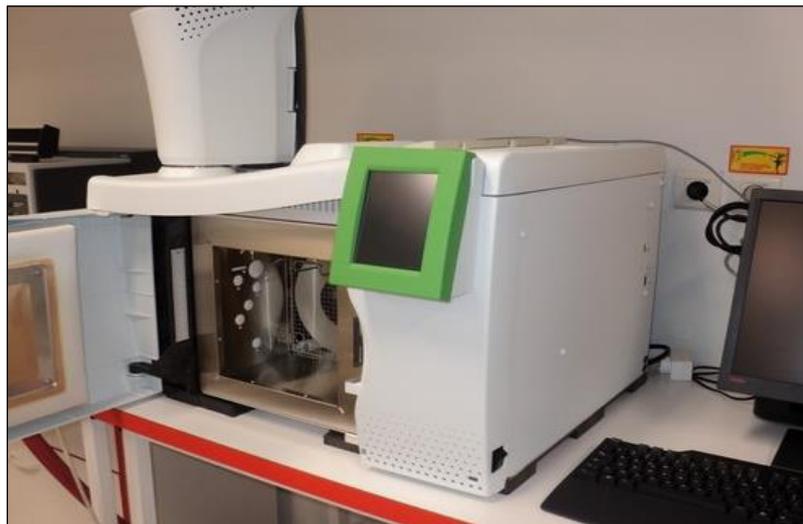


Figure 38 : Chromatographe en phase gazeuse (CPG) (78)

- Applications

Identification et quantification des substances séparées.

L'identification se fait par comparaison des temps de rétention obtenus à partir des chromatogrammes respectifs de l'échantillon et sa substance de référence.

2.8. Chromatographie liquide

- Principe

C'est une méthode de séparation chromatographique basée sur la différence de répartition des espèces entre 2 phases non miscibles, dans laquelle la phase mobile est un liquide qui percole à travers une phase stationnaire contenue dans une colonne.

La LC est principalement basée sur des mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion stérique (figure39).



Figure 39 : Instrument de la chromatographie liquide (79)

- Applications

Identification et quantification des substances séparées

L'identification est basée sur la comparaison des temps de rétention obtenus à partir des chromatogrammes respectifs de l'échantillon et sa substance de référence.

Ces deux méthodes de séparation chromatographique (Chromatographie liquide (LC) et Chromatographie en phase gazeuse (GC)) sont rarement utilisées pour les identifications

3. Essais limites

Cette partie vise essentiellement à limiter les impuretés dans les substances chimiques à usage pharmaceutique.

Il existe de nombreux types d'impuretés. Celles-ci peuvent être classées en 3 grandes catégories :

3.1. Impuretés organiques

Les impuretés organiques, autres que les solvants, sont principalement composées des « **substances apparentées** »,

Le but de l'essai des « substances apparentées » est de rechercher :

- ✓ Des molécules organiques dérivées du produit synthétisé, ou potentiellement dangereuses.

- ✓ Les intermédiaires ou sous-produits de synthèse.
- ✓ Les produits secondaires,
- ✓ Les produits de dégradation

Cet essai a donc pour objectif de contrôler la présence d'impuretés indésirables toxiques ou non.

Les techniques analytiques utilisées pour l'essai des substances apparentées sont des techniques séparatives, telle que : la chromatographie sur couche mince, la chromatographie liquide, la chromatographie en phase gazeuse, l'électrophorèse capillaire.

3.2.Impuretés inorganiques

Parmi les impuretés inorganiques les plus recherchés il y a les métaux lourds qui sont des impuretés élémentaires provenant des procédés de fabrication des substances pharmaceutiques. Elles ont pour origine :

- ✓ Les réactifs
- ✓ Les ligands
- ✓ Les catalyseurs

Les métaux lourds représentent une catégorie d'impuretés qu'il est absolument indispensable de rechercher afin de vérifier la conformité de la substance contrôlée.

Il existe plusieurs méthodes décrites dans la Ph.Eur pour faire le dosage des métaux lourds, de la méthode A à la méthode H, dont leur principe est de faire réagir les métaux lourds avec la thioacétamide. Ils forment alors des sulfures. Après, ils sont décelés en comparant la coloration obtenue de la solution de l'échantillon avec celle d'une solution de référence de plomb.

Alors qu'il existe des techniques instrumentales pour remplacer le test colorimétrique permettant de les identifier et les quantifier (SAA, SEA, [ICP-OES] ou [ICP-MS])

L'identification se fait par comparaison des spectres (d'absorption, d'émission, de masse) obtenus entre l'échantillon et sa substance chimique de référence.

3.3.Solvants résiduels

Les solvants résiduels sont des substances chimiques organiques volatiles utilisées ou produites lors de la fabrication de substances médicamenteuses ou d'excipients.

L'identification et le contrôle des solvants résiduels se fait habituellement par des techniques séparatives (la chromatographie en phase gazeuse (GC)).

3.4.Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est définie comme la perte de masse après séchage dans des conditions spécifiées. Elle est calculée en pourcentage (m/m).

Le test est effectué dans un environnement sec. Il consiste à peser le flacon de pesée vide préalablement séché, puis peser le même flacon rempli de la quantité prescrite de substance à examiner.

Après séchage dans une étuve, laisser refroidir le flacon de pesée et l'échantillon à température ambiante dans un dessiccateur et peser le flacon de pesée contenant l'échantillon séché.

La masse de l'échantillon correspond à la différence entre la masse du flacon de pesée rempli et la masse du flacon de pesée vide séché.

La perte à la dessiccation correspond à la différence de masse de l'échantillon avant et après séchage.

3.5.Essai de dosage de l'eau

Cet essai est réalisé par deux méthodes :

- ✓ Semi-microdosage de l'eau (Karl Fischer volumétrique) (Figure 40)
- ✓ Microdosage de l'eau (Karl Fischer coulométrique) (Figure 41)

Dont la quantité d'eau dans la substance est directement proportionnelle à la quantité d'électricité (en coulombs).



Figure 40 : Titrateur volumétrique, Karl Fischer, (80)



Figure 41 : Titrateur coulométrique Karl Fischer (81)

3.6.Cendres sulfuriques

Cet essai est généralement destiné au dosage global des cations étrangers présents dans les substances organiques, et dans les substances inorganiques se volatilissant dans les conditions de l'essai. La limite de l'essai des cendres sulfuriques est habituellement établie à 0,1 %. La quantité de substance à utiliser pour l'essai doit être telle qu'un résidu correspondant à la limite pèse au moins 1,0 mg ; la masse de la prise d'essai est alors spécifiée avec l'exactitude requise (1,0 g).

4. Dosage

Le dosage a pour objectif de déterminer si la teneur en substance active est comprise dans les limites acceptables pour la valeur indiquée sur l'étiquette. La limite standard pour la teneur est généralement comprise entre 95,0 pour cent et 105,0 pour cent de la teneur indiquée sur l'étiquette. Et cela se fait par l'utilisation des méthodes analytiques telle que :

4.1.Spectrométrie d'absorption moléculaire dans l'ultraviolet et le visible

Le calcul de concentration des molécules actives dans une préparation pharmaceutique se fait grâce à la loi de Beer et Lambert qui permet de mesurer l'absorbance de l'échantillon à analyser (sous forme de solution limpide diluée) : $A = \epsilon cl$

A = l'absorbance

ϵ = coefficient d'absorption molaire, ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$);

c = concentration molaire de la substance en solution ($mol \cdot L^{-1}$)

l = longueur du trajet d'absorption (cm)

4.2.Titrages volumétriques

La quantité de la substance utilisée pour le dosage est déterminée à partir du volume de réactif titrant.

La détermination du point de fin de titrage se fait par potentiométrie ou par observation visuelle du virage d'un indicateur coloré.

4.3.Méthodes chromatographiques

Les méthodes chromatographiques utilisées pour les dosages se limitent normalement à la chromatographie liquide (CL) et à la chromatographie en phase gazeuse (CPG).

L'emploi d'un étalon externe en CL et d'un étalon interne en CPG est recommandé.

Ces méthodes impliquent l'utilisation d'une substance chimique de référence ayant une teneur assignée en substance à doser.

3.4.2. Contrôle qualité du produit semi fini (82)

La définition donnée par les BPF chapitre 6 pour le contrôle en cours de fabrication est la suivante : « Contrôles effectués durant la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications ». De ce fait les médicaments formes intermédiaires font l'objet d'un contrôle

au niveau de l'unité de fabrication (IPC), ainsi au niveau du laboratoire de contrôle qualité. Il s'agit d'un contrôle microbiologique et physicochimique.

Les essais de contrôle physicochimique sur les formes intermédiaires dépendent de la forme pharmaceutique à analyser, pour les comprimés, les contrôles à effectuer sont détaillés au tableau 05 suivant :

Tableau 05 : Paramètres de contrôle qualité physicochimique des formes intermédiaires des comprimés (82)

Tests	But
1. Caractères organoleptiques	En vérifiant quelques paramètres tels que la couleur, la forme, l'homogénéité d'aspect.
2. Uniformité de masse	Permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés est précise et uniforme pour garantir une même masse pour l'ensemble des comprimés d'un même lot.
3. Uniformité de teneur	Permet de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active sur l'ensemble des comprimés d'un même lot de spécialité.
4. Essai de dureté	Assurer que les comprimés nus présentent une résistance mécanique suffisante, pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures, elle est mesurée par duromètre.
5. Essai de friabilité	Apprécier la perte de masse d'un comprimé après rotation dans un tambour (Le fraibilimètre) sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions.
6. Essai de sécabilité (cas des comprimés sécables)	Vérifier sur un certain nombre de comprimé portant des barres de cassure, que leurs fractions sont de masses à peu près égales, Ce test a pour objectif de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé.
7. Essai de dissolution	Destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent
8. Essai de désagrégation	Permet la mise en évidence de l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide
9. Identification de(s) principe(s) actif(s)	L'identification d'un PA dans un comprimé a pour but de s'assurer que ce dernier contient le(s) PA spécifié(s) par le fabricant.
10. Dosage de(s) principe(s) actif(s)	Permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de comprimés d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration spécifiées par les pharmacopées.

3.4.3. Contrôle qualité de produit fini (comprimé) (29) (83)

Un produit fini est un médicament doté d'un nom commercial qui est préparé industriellement selon des normes très strictes et est vendu par un laboratoire pharmaceutique après avoir fait l'objet d'un enregistrement auprès des autorités de santé.

Dès l'entrée du lot de PF (comprimés) au magasin de stockage, des prélèvements d'échantillons sont effectués afin d'être contrôlés.

En plus du contrôle microbiologique, le contrôle physicochimique se réalise selon son dossier technique de produit.

Contrôle physicochimique

Le contrôle physicochimique est réalisé à l'aide d'une méthode analytique appropriée telle que la chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC), Spectrophotométrie (UV-Visible), Spectroscopie infrarouge (IR) ...etc. Les tests applicables pour le produit fini sont les suivants:

- Uniformité des préparations unidoses :
 - ✓ Uniformité de masse des préparations unidose
 - ✓ Uniformité de teneur des préparations unidose
- Test de dissolution
- Test de désagrégation
- Test de friabilité pour les comprimés non enrobés

4. Contrôles réalisées sur les articles de conditionnements (39)

De la même manière, les articles de conditionnement sont inspectés et contrôlés, avant d'être utilisés. Le conditionnement primaire correspond à l'emballage qui est en contact direct avec la forme pharmaceutique. Le conditionnement secondaire correspond à l'étui et la notice.

Il faut vérifier :

- L'exactitude des mentions légales inscrites (dosage, nom de produit, adresse du fabricant...etc.)
- L'intégrité des articles, car elle conditionne leur fonctionnalité. Les articles de conditionnement doivent être capables de protéger la forme pharmaceutique.

Contrôle microbiologique (84)

Ces essais permettent de contrôler la qualité microbiologique d'un lot de comprimés, en vérifiant que les limites de contaminations microbiennes, par lot contrôlé ne sont pas dépassées.

Pour cela les pharmacopées préconisent :

- ✓ Le dénombrement des germes aérobies totaux (bactéries, moisissures et levures) par la méthode de filtration sur membrane ou par dénombrement sur plaque. La recherche de

ces germes se fait sur des échantillons de lots prélevés. L'échantillonnage se fait suivant plusieurs facteurs (taille du lot, risque sanitaire présumé ...).

Les limites de contaminations microbiennes à ne pas dépasser sont de 10³ bactéries et 10² moisissures et levures par gramme de comprimé d'un lot.

- ✓ La recherche d'*Escherichia coli* par une méthode appropriée qui utilise une série bien ordonnée de milieux de culture sélectifs.

Les pharmacopées préconisent que la recherche d'*Escherichia coli* soit négative : absence d'*Escherichia coli* sur 1 g de comprimés prélevé sur un lot.

Si les comprimés à examiner contiennent des PA à activité antimicrobienne (antibiotiques par exemple), celle-ci doit être neutralisée par des inactivateurs non toxiques à l'égard des micro-organismes recherchés.

- ✓ Recherche de *Staphylococcus aureus*
- ✓ Recherche *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ Recherche de *Salmonella*

Chapitre III : Dossier de libération d'un lot de produit fini

L'objectif en production pharmaceutique est de fabriquer des lots de qualité reproductible et conforme aux spécifications afin de maîtriser le risque pour le patient.

La qualité des dossiers de lot est donc essentielle. Cependant si elle implique une surenchère de vérifications et de correction pour y parvenir et par conséquent des temps de libération trop importants, la conception ou le processus de revue de vos dossiers de lot doivent être optimisés.

1. Définitions

1.1. Lot (65) (60)

C'est la quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production.

Les lots de médicaments sont des produits de qualité définie qui doivent être:

- ✓ Rigoureusement conformes aux exigences du dossier d'AMM
- ✓ Identiques entre eux
- ✓ Et homogènes.

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.

1.2. Numéro de lot (60) (85)

Il s'agit d'une combinaison unique de chiffres, de lettres et / ou de symboles qui identifie un lot, dont le but ultime est d'assurer une traçabilité optimale de la production du médicament (Figure 42).

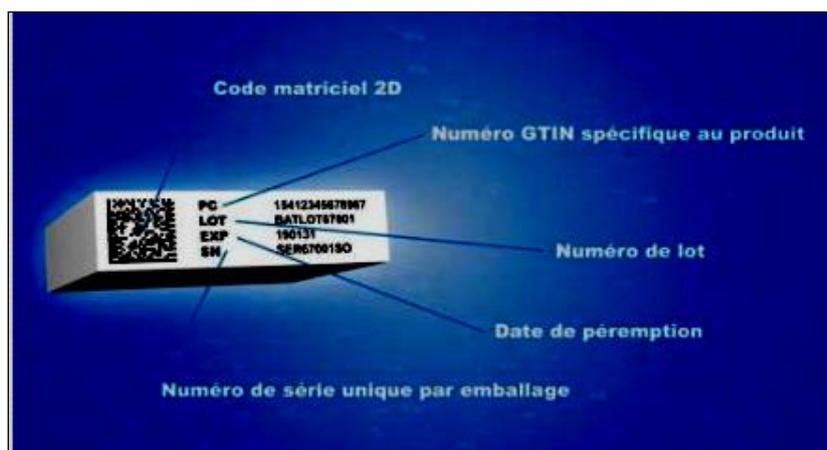


Figure 42 : Position d'un numéro de lot sur une étiquette d'un médicament. (86)

Un numéro de lot est attribué à tous les éléments entrant dans la production (numéro de lot des matières premières, des articles de conditionnement, numéro de lot de fabrication et numéro de lot de conditionnement).

1.3.Taille de lot (60)

La taille du lot peut être définie comme étant soit une quantité fixe soit la quantité produite dans un intervalle de temps donné.

2. Dossier de lot

2.1.Définition (65) (85)

Le dossier de lot regroupe un ensemble de documents et de check-lists retraçant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot. C'est un document règlementé qui doit répondre aux exigences des BPF.

2.2.Acteurs participants à la composition

2.2.1. Pharmacien directeur technique (87)

Selon les BPF - 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 ».

En Algérie, la personne qui a le droit de libérer un lot c'est bien le Directeur Technique (DT). En effet la réglementation algérienne a précisé que « Le pharmacien directeur technique est responsable de veiller à ce que chaque lot de produit pharmaceutiques ou de dispositifs médicaux soit fabriqué et contrôlé, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur et dans le respect des exigences retenues dans la décision d'enregistrement ou la décision d'homologation ».

Le pharmacien directeur technique veille à l'application des règles techniques et administratives édictées dans l'intérêt de la santé publique. Dans le cadre de ses missions, il est chargé notamment :

- ✓ D'organiser et de surveiller l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'établissement, notamment la fabrication, la pharmacovigilance, la matériovigilance, le suivi et le retrait des lots de produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux concernés ainsi que les opérations de stockage.
- ✓ De certifier et de libérer les lots de produits après avoir garanti que chaque lot a été fabriqué et contrôlé selon les exigences retenues pour l'enregistrement ou l'homologation, et assurer leur conformité au dossier d'enregistrement ou d'homologation
- ✓ De justifier, à tout moment, que les produits fabriqués sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et que l'établissement pharmaceutique de fabrication a procédé aux contrôles nécessaires.
- ✓ De veiller à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux

- ✓ De signer, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes de décision d'enregistrement ou d'homologation présentées par l'établissement ou toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille
- ✓ De s'assurer qu'un système de gestion de la qualité pharmaceutique est appliqué et respecté

Il a été rajouté aussi dans le journal officiel de la république algérienne que « Le pharmacien directeur technique doit assumer ses missions pour toutes les étapes de fabrication du lot. Ces missions peuvent être partagées avec les personnes occupant les postes de responsabilité définis au sein de l'établissement pharmaceutique, pour des étapes spécifiques dans la fabrication et le contrôle d'un lot. Tout partage de missions entre le directeur technique et le personnel occupant des postes de responsabilité, relatif à la conformité d'un lot doit être défini dans un document formellement accepté par l'ensemble des parties. Ce document doit détailler les missions concernant la conformité du lot aux bonnes pratiques de fabrication et à la décision d'enregistrement ou d'homologation».

2.2.2. Pharmacien(s) assistant(s) (87)

Le pharmacien directeur technique est assisté par un (1) ou plusieurs pharmaciens assistants dans l'exercice de ses missions. Il peut leur déléguer ses tâches mais pas ses responsabilités. Le nombre de pharmaciens assistants est déterminé par la réglementation en tenant compte du nombre de personnes accomplissant un acte pharmaceutique sur le site concerné.

2.2.3. Responsable de production (88) (60)

Le responsable de production est garant de la réalisation du programme de production dans le respect des exigences réglementaires et les règles de bonnes pratiques (BPF).

Le responsable de la production assume généralement les tâches suivantes :

- ✓ S'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes, en vue d'obtenir la qualité requise ;
- ✓ Approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;
- ✓ S'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;
- ✓ S'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- ✓ S'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est assurée et adaptée aux besoins.

2.2.4. Responsable du contrôle qualité (2) (60)

Le responsable de laboratoire de contrôle qualité définit et met en œuvre les techniques de contrôle qualité afin de vérifier la qualité des produits et services dans le respect de la réglementation et des règles d'hygiène et de sécurité.

Il assume généralement les tâches suivantes :

- ✓ S'assurer que tous les contrôles requis ont bien été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués
- ✓ Accepter ou refuser, selon les résultats des analyses faites, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;
- ✓ Approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité.
- ✓ Agréer et contrôler les sous-traitants analytiques.
- ✓ S'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées.
- ✓ S'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est réalisée et adaptée aux besoins.

2.2.5. Responsable assurance qualité (2)

Le chargé assurance qualité définit et coordonne la mise en œuvre de la politique d'assurance qualité (méthodes organisationnelles/ processus/audits) relative aux activités d'exploitation de médicaments. Dans le cadre de ses missions, il est chargé notamment :

- ✓ Vérification de la mise en place et de la conformité du système qualité défini
- ✓ Vérification de la cohérence, de l'application des procédures qualité et de la réglementation en matière de qualité
- ✓ Proposition et suivi de la mise en œuvre d'actions qualité, préventives ou correctives
- ✓ Anticipation et gestion des difficultés et des besoins en matière d'assurance qualité à court, moyen et long terme
- ✓ Contribution à la vérification de la conformité des lots
- ✓ Respect des procédures, consignes, modes opératoires
- ✓ Evaluation des conséquences des modifications de l'environnement sur le système qualité.

2.3.Intérêts (85)

En regroupant l'ensemble des recueils de données, le dossier de lot pharmaceutique permet :

❖ Assurer 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 de PF lors de sa production ainsi de connaître toutes les MP utilisées, afin de prouver que le produit pharmaceutique a été fabriqué conformément au dossier d'AMM.

De même, l'analyse de ce dossier peut permettre de détecter l'origine d'un défaut en cas de problème ou de réclamation :

Comme exemple, les lots d'un produit fini ayant utilisés le même lot de MP, jugé défectueux, pourront être facilement retrouvés isolés et contrôlés.

❖ **Assurer la conformité des opérations réalisées**

Ce dossier est une source d'informations qui permet de vérifier que les opérations se sont déroulées de la manière décrite dans les ordres de fabrication et les instructions de conditionnement.

Autrement dit, c'est un moyen de guider les opérateurs étape par étape lors de fabrication d'un médicament donnée afin de s'assurer qu'aucune étape n'a été oubliée.

❖ **Assurer la conformité des résultats de contrôle**

Le dossier de lot est également un moyen de s'assurer que les résultats des contrôles sont conformes aux spécifications énoncées dans le dossier d'AMM.

❖ **Evaluer la performance du système qualité**

Cette évaluation se fait par le suivi de près du dossier de lot à travers des indicateurs qualités en termes de gestion des anomalies et des déviations ou en nombre de lots libérés du premier coup.

2.4.Eléments constitutifs (65) (85)

Le dossier de lot est composé d'éléments présentés à la figure 43 suivante.

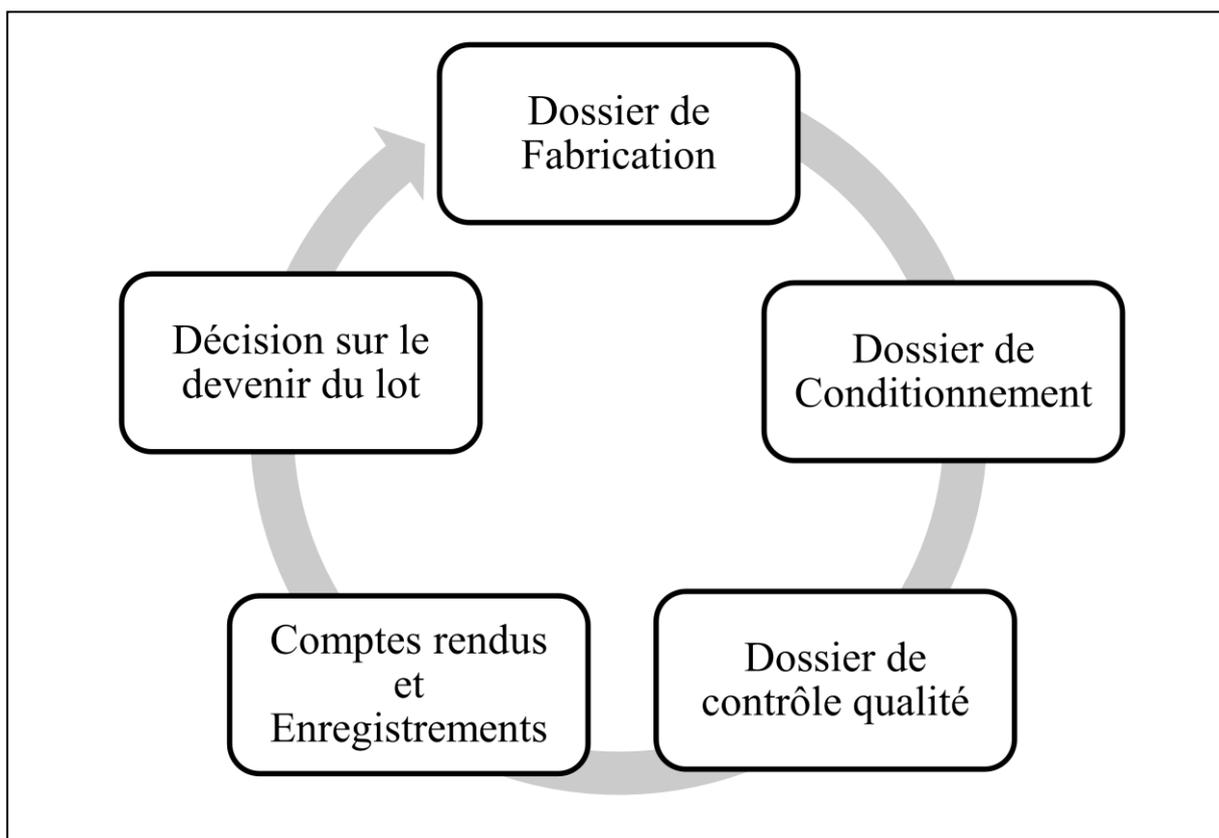


Figure 43 : Les éléments constitutifs d'un dossier de lot. (65)

2.4.1. Dossier de fabrication de lot

Le dossier doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur la formule de fabrication et les instructions de fabrication agréées, qui doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer. Ces deux documents sont souvent réunis en un seul. L'élaboration de ce dossier doit se faire avec le souci d'éviter toute erreur de transcription et le dossier doit porter le numéro du lot fabriqué.

La formule de fabrication doit comporter :

- ✓ Le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes,
- ✓ Une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot et le numéro de lot
- ✓ Une liste de toutes les MP entrant dans la fabrication, avec leurs numéros de référence et les quantités utilisées.

La figure ci-dessous représente un exemple d'une fiche de MP utilisée

			Taille de Lot ...Kg	Taille de Lot NA						
Code Matière	Désignation Matière	unité	Quantité à peser	Quantité à peser	No.de Lot interne	Date d'expiration	Quantité pesée	Pesée par /Date	Superviseur Pesée/Date	Reçu par Production /Date
			Préparé par		Vérifier par l'Assurance Qualité		Vérifier par le directeur Production		Approuvé par le Directeur Assurance Qualité	
Signature/Date										

Figure 44: Prototype d'une fiche de route de «matière première» utilisée dans la fabrication d'un lot de produit fini (39)

Les instructions de fabrication doivent au moins comporter :

- ✓ L'endroit où doit être effectuée la fabrication et les principaux appareils utilisés,
- ✓ Les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important (par exemple pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation),
- ✓ Des instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple pour le mélange : les temps de mélange, la température de travail...)

- ✓ Les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites,
- ✓ Les exigences concernant le stockage des produits en vrac, lorsque cela s'avère nécessaire, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage,
- ✓ Toute précaution particulière à observer.

La figure ci-dessous représente un exemple d'une instruction de fabrication.

No	Instruction	enregistrement	Fait par	Vérifier par
La phase :				
Début (Date /Heure)	/..... /.....h.....min		
Température initiale		Température Finale		
Fin (Date /Heure)		/ / / h min		
		Nom	Signature	Date
Vérifier par la production				
Vérifier par QA				
		Préparé par	Vérifier par	Approuvé par
		Production	Production Assurance Qualité	Directeur Assurance Qualité
Date/Visa				

Figure 45: Prototype d'une fiche d'instructions de fabrication (39)

2.4.2. Dossier de conditionnement d'un lot

Il doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné.
 Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement et l'élaboration d'un tel dossier doit être faite avec le souci d'éviter les erreurs de transcription.
 Les 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 normalement les éléments suivants :

- ✓ Le nom et le numéro de lot du produit ;
- ✓ Les dates et heures des opérations de conditionnement ;
- ✓ 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 ;
- ✓ 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;
- ✓ Les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées.
- ✓ 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
- ✓ Des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel.
- ✓ 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 obtenu, avec le bilan comparatif.
- ✓ L'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

2.4.3. Dossier de contrôle qualité

Il regroupe l'ensemble des bulletins de contrôle des MP, AC (primaires, imprimés), PF et le cas échéant produits intermédiaires et vrac.

Ces bulletins de contrôle sont des recueils de données permettant de retracer l'historique des contrôles établies par le LCQ, 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.

Le contenu des spécifications pour les MP, les AC et les PF est représenté dans le tableau comparatif suivant :

Tableau 06 : Les éléments des spécifications des MP/AC et ceux des PF. (85)

Spécifications	Matière première – articles de conditionnement	Produit fini
Description	Le nom utilisé dans l'établissement et le numéro du code interne	
	La référence à une monographie de la pharmacopée	La formule ou la référence correspondante
	Le nom des fournisseurs agréés et, si possible du fabricant	-
	Le spécimen des AC imprimés	La description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement
Echantillonnage et contrôle	Les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes.	
	Les caractéristiques quantitatives et qualitatives avec leurs limites d'acceptation	
Stockage	Les conditions de stockage et précautions éventuelles	
	La durée maximale de stockage avant recontrôle	La durée de validité

Les spécifications pour les produits intermédiaires et vrac 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.

2.4.4. Relevés, comptes rendus ou enregistrements

Outres les documents précédemment cités composant le dossier de lot les relevés, les comptes rendus ou les enregistrements constituent un élément indispensable pour la traçabilité de l'historique d'un lot, ainsi que tous les autres éléments influençant la qualité du produit final.

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.

Ils exposent des preuves concrètes que certaines opérations ont été réellement effectuées, tels que les tickets de pesée (figure 46), le diagramme de stérilisation, les enregistrements de réception...etc.

A titre d'exemple : un ticket de pesée doit contenir:

- La date et l'heure de la pesée,
- La balance utilisée (exemple : n° de série, nom, code d'identification),
- Le nom de l'opérateur,
- L'identification du produit/échantillon pesé (exemple : n° de série, code d'identification),
- La valeur du poids (exemple : brut, net, tare),
- La conformité au poids minimal évalué,
- L'état du dispositif de mise de niveau,
- La méthode employée
- L'optimisation du fonctionnement de la balance à l'aide de son paramétrage,

Cette traçabilité est possible quand la balance est reliée à une imprimante ou à un ordinateur.

BILAN QUANTITATIF			
Palettes complètes			
Nombre de palettes complètes	Quantité par palette		Total (A)
x		-	
Palette incomplète			
Nombre de cartons	Quantité par carton	Carton incomplet	Total (B)
x		+	
Quantité produite (A+B)			
Visa			
RETRAITEMENT DES POTS	CONTENEUR 1	CONTENEUR 2	CONTENEUR 3
Nombre de pots retraités en cours de conditionnement			
VISA			

Figure 46: Ticket de pesée (89) .

2.4.5. Autres documents à joindre au dossier de lot

D'autres documents peuvent être joints en annexes dans le dossier de lot. Une fiche listant l'ensemble de ces documents est jointe en fin du dossier mais qui doit être daté et signé par l'opérateur (figure 47).

Présence des documents			
	Nbre de documents attendus	Nbre de documents joints	Visa
Documentation du vide de ligne	1		
Carte de contrôle de l'étanchéité renforcée	1		
Carte de contrôle de masse moyenne (1=suivi masse moyenne + écartype)	1		
Bordereaux trieuse pondérale (1 = bordereau entrée + bordereau sortie)	1		
Nombre d'étiquette des caisses rendues	-		
Nombre de Bon Palette Expédition rendus	-		
Nombre d'étiquette des prélèvements rendus	-		
Feuille de contrôle de l'impression jet d'encre	2		
Pages de commentaires	-		
Autres	-		
Autres	-		
Autres	-		

Figure 47: Exemple de liste des documents à joindre en fin de dossier de lot (85)

2.4.6. Décision de libération

Lors de la prise de décision pour la libération, le directeur technique réalise les opérations suivantes:

- Il effectue les opérations informatiques nécessaires, afin que la décision prise soit appliquée au stock du produit. Il peut mettre le lot dans différents statuts : accepté, refusé ou en quarantaine (figure 48) ;
- Il vise et date le dossier de lot à l'emplacement réservé à cet effet (si applicable) ;

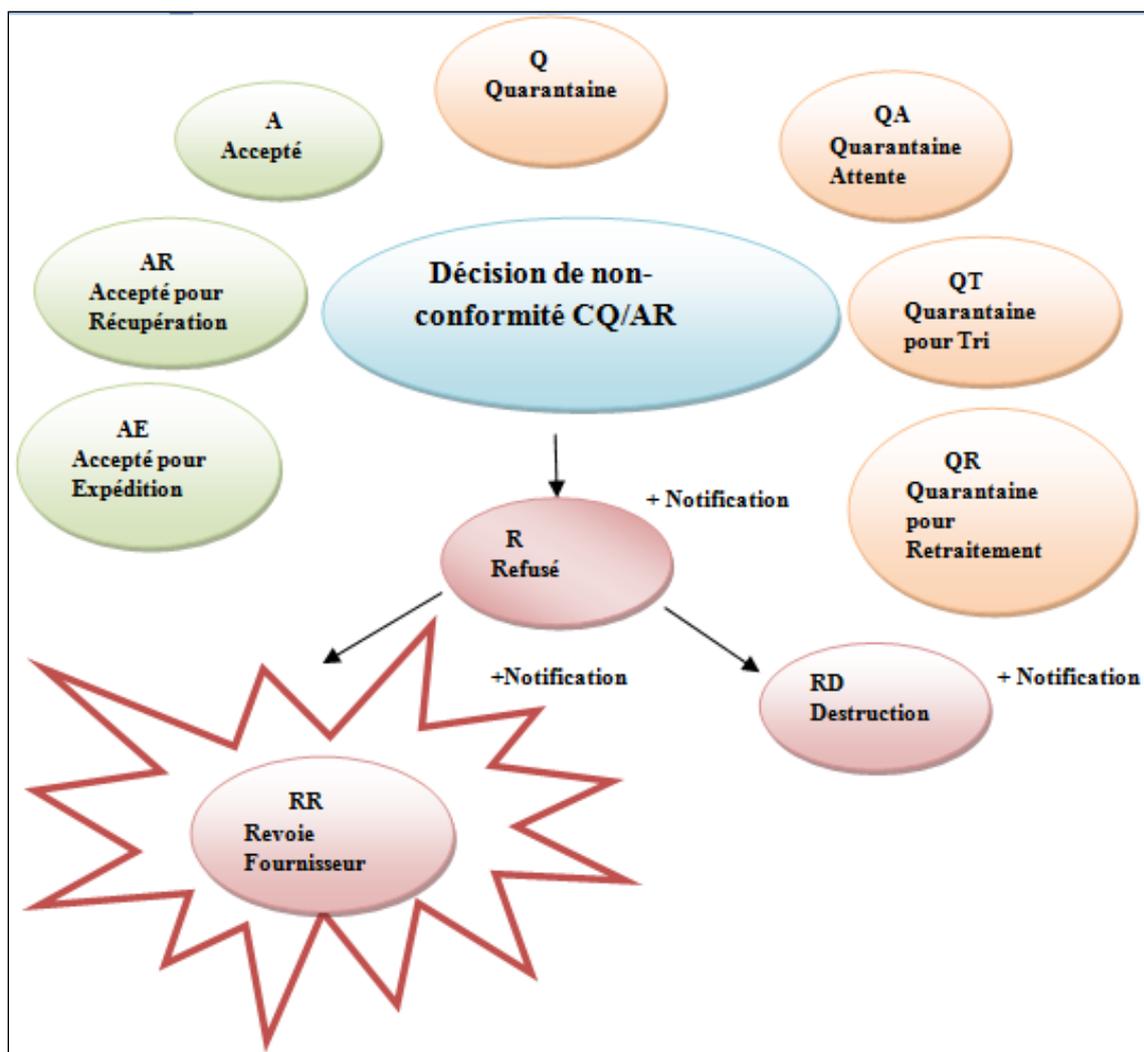


Figure 48: Les différents statuts du lot avant libération (89)

Le dossier de lot est standard pour les médicaments nouvellement enregistrés en Algérie ou bien les médicaments importés c'est-à-dire constitué de 03 parties essentielles (dossier de fabrication, de conditionnement et dossier de contrôle qualité).

Format d'un dossier de lot (85) (90)

Un dossier de lot doit regrouper toute la documentation permettant :

- ✓ De reproduire 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 le médicament est conforme aux spécifications du dossier et qu'une décision a été prise pour la libération de ces lots

Pour rédiger un dossier de lot type, certaines parties sont incontournables pour assurer la mention de toutes les données nécessaires à une traçabilité optimale des opérations de production, et voici les différentes parties qui rentrent dans sa composition :

2.4.7. Page de garde

Dans la page de garde, il doit y figurer :

- ✓ Nom du produit
- ✓ Forme pharmaceutique
- ✓ Code du produit
- ✓ Quantité théorique
- ✓ Quantité conditionnée
- ✓ Numéro du lot
- ✓ Date de fabrication
- ✓ Date de conditionnement
- ✓ Date de péremption
- ✓ Date de contrôle
- ✓ Date de déblocage
- ✓ Site de production

Cette page est toujours signée par les différents responsables : directeur de production, directeur du laboratoire de contrôle qualité, le responsable assurance qualité, et le directeur technique pour valider la conformité du dossier associé après l'avoir bien vérifié.

2.4.8. Corps du dossier

C'est la partie du dossier la plus critique où toutes les opérations réalisées pour la production d'un produit pharmaceutique sont répertoriées par les différents intervenants.

Une liste d'informations obligatoires à fournir et à apposer dans le dossier de lot est définie par les lignes directrices des BPF :

« Le nom du produit; la dates et heures des opérations de production ; les noms et/ou initiales des différents intervenants (responsables et opérateurs des étapes importantes) ; les relevés des vérifications et les résultats des contrôles en cours de production ; des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ...etc. »

Dans cette partie se trouvent différents éléments qui constituent un dossier de lot type :

- **En-tête / Pied de page**

L'en-tête et le pied de page doivent être visibles sur toutes les pages.

Les informations suivantes doivent être mentionnées sur l'en-tête de chaque dossier de lot :

- ✓ La dénomination du site de production ou du laboratoire ;
- ✓ Le titre du document ;

- ✓ La référence du document ;
- ✓ Le nombre de page ;
- ✓ La désignation de l'atelier et la date d'effectivité.

Par contre, le pied de page doit comporter au minimum la mention de confidentialité.

- **Page de vérification et d'approbation**

Cette page se présente au début du document, elle doit être avisée et signée par un flux de personne, représentant les différents services et contribuant d'une manière directe ou indirecte à la fabrication du médicament (figure 49).

En premier lieu, la personne et/ou les personnes qui ont rédigé le document, puis vient le tour des vérificateurs qui peuvent également être plusieurs : superviseurs et manger de production, affaires règlementaires. En dernier lieu, ce dossier doit être approuvé par le service assurance qualité.

C'est au moment de ce flux de signatures que les différents intervenants peuvent émettre leurs commentaires et d'éventuelles propositions de changement ou d'amélioration.

Flux de vérification et d'approbation		
<i>Rédigé par :</i>	<i>Date :</i>	<i>VISA :</i>
Représentant de production		
<i>Vérifié par :</i>	<i>Date :</i>	<i>VISA :</i>
Superviseur unité de production		
Manger production		
Manger Affaires Règlementaires		
Directeur EHS		
<i>Approuvé par :</i>	<i>Date :</i>	<i>VISA :</i>
Représentant Assurance Qualité		

Figure 49: Circuit de vérification et d'approbation (85)

- **Consignes et instructions**

Cette partie concerne principalement les consignes particulières en termes d'hygiène et de sécurité, à savoir : les tenues et outils de travail, les EPI qui sont indispensables à la réalisation des différentes opérations mentionnées dans le dossier de lot.

D'autres instructions à titre de rappel ou de sensibilisation peuvent être rajoutées à cette partie, à titre d'exemple, des consignes documentaires pour bien remplir et compléter le dossier.

- **Description du matériel utilisé**

Cette page reprend d'une façon résumée tout le matériel et/ou équipements qui seront utilisés pour la réalisation des opérations de production tel que décrit dans le dossier d'enregistrement ou d'AMM. Ce qui est intéressant dans cette partie c'est de regrouper toutes les spécifications et caractéristiques de ces équipements et systèmes notamment les plus critiques.

- **Circuit de Production**

Le circuit de production décrit les étapes du procédé de fabrication. Il est présenté dans le dossier de lot sous forme de deux colonnes ; une colonne principale qui décrit le déroulement des opérations et une colonne secondaire sur le côté, où sont précisés tous les contrôles en cours.

Lors des contrôles en début de lot et en cours de production, il est nécessaire de contrôler le bon fonctionnement de certains équipements. Dans certains dossiers, les tableaux de contrôle sont présentés en fonction de leur fréquence.

- **Bilan des Pesées**

Le bilan des pesées sert à faire le calcul de rendement et de réconciliation sur le lot. Tous les tickets de pesées sont collés sur un emplacement dédié dans le dossier de lot. Les informations sont minutieusement contrôlées à chaque fin de lot en suivant une check-list

Tableau 07 : Bilan des pesées (85)

BILAN DES PESEES			
	Norme	Valeur	Visa
Poids moyen du lot (g)			
Nombre de poids hors norme	0		

2.5.3. Ordre de fabrication

Cet ordre contient toutes les informations nécessaires concernant les matières premières et articles de conditionnements à utiliser.

Il peut contenir les informations suivantes :

- ✓ Numéro de lot du produit fini
- ✓ Numéro d'ordre de fabrication,
- ✓ Date de production et d'expiration du produit fini,
- ✓ Condition d'exposition (réfrigérateur, ambiant ...etc.)
- ✓ Date de libération de lot
- ✓ Quantité et numéro de lot des MP et AC...etc.

2.5.4. Bulletin de contrôle

Il comprend notamment les informations suivantes :

- ✓ Dates du contrôle

- ✓ Désignation de la matière première, de l'article de conditionnement ou du produit fini contrôlé
- ✓ Numéro d'identification du lot et mention du fournisseur
- ✓ Identité de la personne ayant effectué les essais ou mention permettant de l'identifier
- ✓ Résultats des essais avec référence aux normes d'acceptation et mention du résultat chiffré pour les essais quantitatifs
- ✓ Mention de la conformité ou non-conformité de la matière première, de l'article de conditionnement ou du produit fini par le responsable du laboratoire de contrôle qualité
- ✓ Décision d'acceptation ou de refus par le responsable du contrôle de la qualité
- ✓ Signature datée de ce responsable

2.5.5. Document du Vide de ligne

Le vide de ligne (VDL) est une opération pharmaceutique critique et étape de vérification, avant le début de toute opération de fabrication, que la zone de travail est propre et débarrassée de tout contaminant du produit précédents ou éléments étrangers.

C'est une exigence réglementaire et indispensable à l'assurance de la qualité pharmaceutique et la sécurité du patient.

Le VDL permet de sécuriser la production d'un médicament et ainsi limiter le risque de contamination croisée.

2.5.6. Opérations de conditionnement

C'est un document détaillant toutes les instructions nécessaires pour réaliser le conditionnement d'une gamme bien précise d'un médicament, donc il se veut standard et spécifique à un produit.

2.5.7. Fiche de Réconciliation

La réconciliation des éléments a pour but d'assurer leur présence à une limite de tolérance prédéfinie pour chaque étape de production. La réconciliation compare les quantités reçues (ENTREES) et les quantités utilisées (SORTIES), cette comparaison permet de calculer un écart selon la formule suivante : $\text{Ecart} = \text{Quantités ENTREES} - \text{Quantités SORTIES}$.

2.5.8. Fiche de Rendement

Le rendement produit a pour but de contrôler la variabilité de la performance pour chaque étape de production.

Le rendement compare la quantité produite et la quantité réceptionnée. Cette comparaison permet de calculer un pourcentage d'utilisation ou rendement.

2.6. Quelques règles pour remplir un dossier de lot (60)

Certaines règles doivent être respectées concernant la manière de remplir les documents dont L'objectif principal est d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité d'un produit pharmaceutique.

Ces règles selon le guide des BPF sont les suivantes :

- Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile. la norme ISO 9001(version 2000) a mentionné cette notion comme suit : « les enregistrements doivent rester lisibles, faciles à identifier et accessibles ».
- Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées.
- Toute correction apportée à un document doit être signée, datée et faite devant la mention originale afin de la lire. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.
- 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
- Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées.
- Le contenu des documents ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique. La date de prise d'effet doit être définie.
- Les documents contenant des instructions doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier.
- Le style et la langue des documents doivent correspondre à l'usage prévu. Les procédures, les instructions de travail et les méthodes doivent être écrites dans un style obligatoirement directif.
- Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour.

3. Libération d'un lot

3.1.Définition (85)

La libération d'un lot consiste à réaliser une revue de l'ensemble des documents et à prendre une décision en conséquence sur le devenir de chaque lot. Elle doit être réalisée par une personne qualifiée (en Algérie c'est le directeur technique).

Le résultat conforme donne lieu à l'émission d'un certificat de libération de lot permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché.

3.2.Procédure de libération (85)

Afin de libérer un lot d'une spécialité pharmaceutique et de livrer un produit conforme à son dossier technique, plusieurs étapes successives sont réalisées ainsi que différents contrôles.

 **Avant de fabriquer un lot de produit fini**, il est nécessaire de :

- **Attribution du numéro de lot**

A partir du programme de fabrication confirmé par la Direction Technique, à chaque lot programmé est attribué un N° de lot unique, enregistré sur un registre des numéros de lots.

- **Etablissement du dossier de lot vierge**

selon le programme de fabrication établi, les dossiers de lot des produits à fabriquer sont préparés dans la semaine : une enveloppe formulaire dossier de lot avec le nom et le code du produit, la quantité théorique, la quantité conditionnée, le numéro de lot du produit, le numéro de stérilisation, date de fabrication, de conditionnement, de péremption, de contrôle et de déblocage avec photocopie du mode opératoire de préparation et de conditionnement

- **Lancement de fabrication d'un lot**

Le préparateur chargé de la fabrication d'un lot donné, transmet la fiche de pesée de MP correspondante renseignée par le N° de lot et visée pour attester la vérification du N° de lot attribué, au responsable de la centrale de pesée, qui par la pesée des MP, déclare le lancement de la fabrication du lot.

 **Etapes de libération pharmaceutique**

1^e étape: Pesée des matières au niveau de la Centrale de pesée selon la procédure en vigueur.

Avant d'être livrées dans les ateliers de fabrication, les matières premières libérées sont vérifiées du point de vue de leur identité et de leur quantité, puis elles seront pesées.

2^eétape: Fabrication dans les ateliers de fabrication selon la procédure en vigueur

C'est à cette étape que la date de péremption est définie à partir de la date du début de fabrication.

Avant de commencer la fabrication, il est vérifié et consigné sur des enregistrements appropriés que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tout produit ou document précédemment utilisé, que le matériel est propre et adapté conformément aux techniques de vide de chaîne et de nettoyage correspondantes, et que le matériel est étalonné.

Pendant la fabrication, les informations suivantes :

- ✓ Nom du produit, numéro de lot ;

- ✓ Dates et heures de début de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la fabrication, nom du responsable de chaque fabrication ;
- ✓ Le visa des opérateurs des étapes critiques et de la ou des personnes responsables des vérifications ;
- ✓ Le numéro de lot et la quantité de chaque matière première réellement pesée ;
- ✓ Toute opération de fabrication ou évènement d'importance et le matériel utilisé ;
- ✓ Un relevé des contrôles en cours de fabrication et les visas des personnes qui les ont effectués ainsi que les résultats obtenus ;
- ✓ Les données de température, d'humidité et de pression des locaux ;
- ✓ La quantité du produit obtenu aux différentes étapes intermédiaires de fabrication (rendement).

Sont relevées au fur et à mesure de chaque opération au niveau des pages du mode opératoire de fabrication.

Le produit est contrôlé régulièrement au cours de sa fabrication pour que tous les médicaments fabriqués soient identiques au prototype défini dans le dossier technique déposé pour l'obtention de l'AMM.

Tous les enregistrements de ces contrôles sont insérés dans le dossier de fabrication.

A la fin, le dossier de fabrication est signé et daté pour accord par le responsable des opérations de production.

3^e étape: Conditionnement dans les ateliers de conditionnement selon la procédure en vigueur

Avant de commencer le conditionnement, il est vérifié et consigné sur des enregistrements appropriés que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tout produit conditionné précédemment, de tout document devenu inutile et que le matériel est propre et adapté conformément aux techniques de vide de chaîne et de nettoyage correspondantes.

Pendant le conditionnement, les informations suivantes :

- ✓ Nom du produit, numéro de lot, date de péremption ;
- ✓ Dates et heures de début des opérations de conditionnement ;
- ✓ Le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- ✓ Le nom et/ou visa des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- ✓ 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 ;
- ✓ Les indications sur les opérations de conditionnement effectuées y compris les références du matériel et des linges de conditionnement utilisés ;
- ✓ Les quantités et leur marque d'identification de tout article de conditionnement, des produits fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock ;
- ✓ Les quantités du produit obtenu avec le bilan comparatif.

Sont consignés au fur et à mesure de l'avancement des opérations au niveau des pages du mode opératoire de conditionnement.

Le produit est contrôlé régulièrement lors de son conditionnement.

Tous les enregistrements sont insérés dans le dossier de conditionnement.

A la fin, le dossier de conditionnement est signé et daté pour accord par le responsable des opérations de production.

4^e étape: Analyse du produit fini au niveau du laboratoire de contrôle qualité

Les analyses réalisées au LCQ permettent d'assurer la qualité physico-chimique et microbiologique du produit selon les spécifications requises.

Les contrôles effectués sont enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence.

Les enregistrements au niveau du dossier de contrôle qualité comprennent au moins les données suivantes :

- ✓ Le nom du produit ;
- ✓ Le numéro de lot ;
- ✓ Les références aux spécifications correspondantes et techniques de contrôle ;
- ✓ Les dates de contrôle ;
- ✓ Le nom et visa des opérateurs ;
- ✓ Le nom et visa des personnes ayant vérifié les analyses ;
- ✓ Une décision claire d'acceptation ou de refus du produit contrôlé.

Tous les enregistrements sont insérés dans le dossier contrôle qualité.

A la fin, le dossier de contrôle qualité est signé et daté pour accord par le responsable du contrôle qualité.

5^eétape : Certificat de conformité

Après avoir étudié et analyser le dossier complet du lot à libérer et lors de l'acte de sa libération, un certificat d'analyse et de conformité est automatiquement généré par le Pharmacien directeur technique de l'établissement pharmaceutique.

Concernant les produits expédiés en vrac vers d'autres sites en vue de leur conditionnement, le certificat est transmis au site receveur, avec le cas échéant des informations complémentaires sur la fabrication du lot, prévues contractuellement

3.3.Maitrise et traitement des anomalies du lot (85)

En cas de déviation c.à.d. une anomalie ayant un impact direct ou indirect sur la qualité du produit, un enregistrement est obligatoire

De plus pour éviter toute confusion avec un produit conforme, l'isolement et l'identification du produit est immédiat, des corrections et des actions correctives sont mises en place (figure 50).

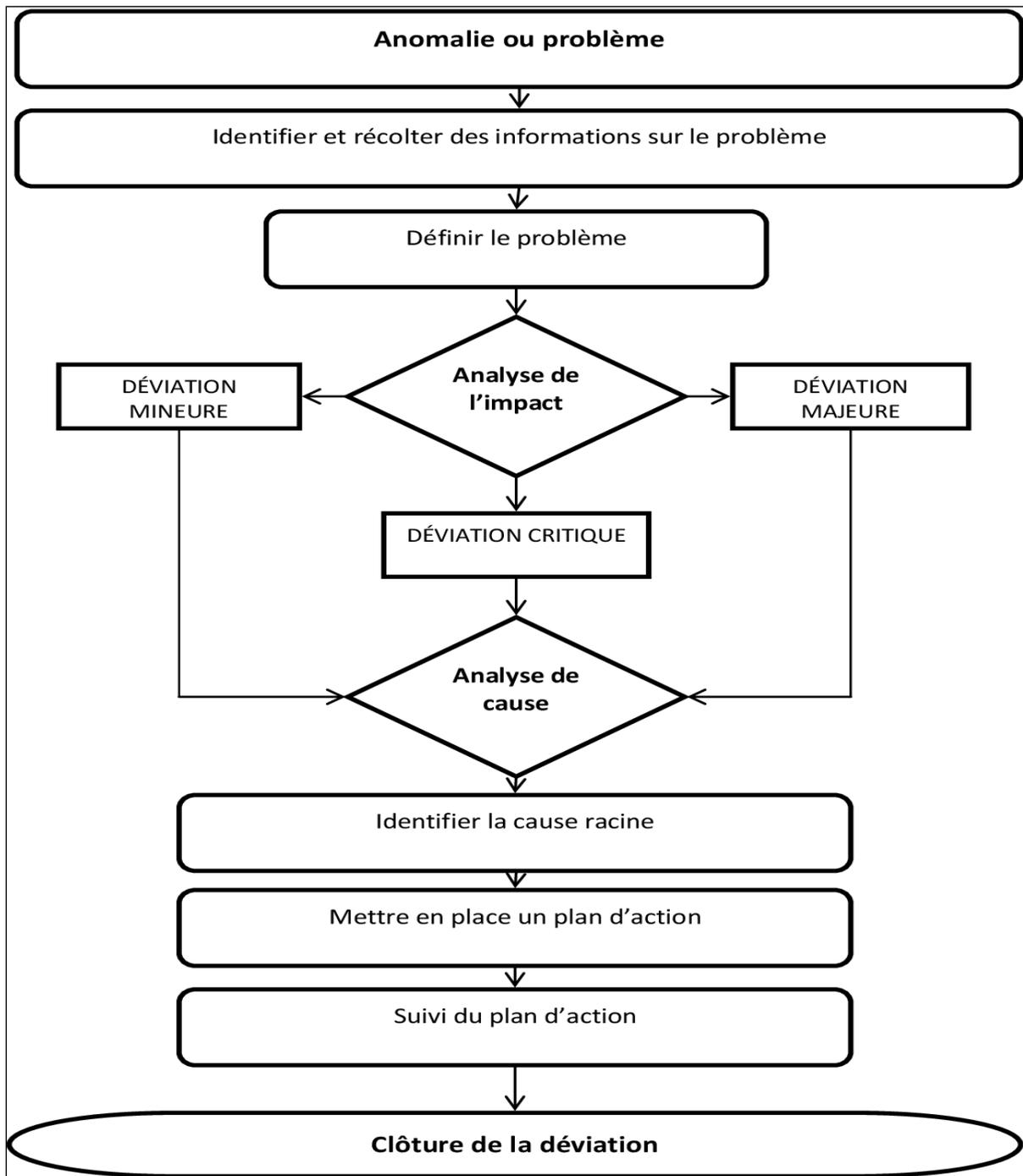


Figure 50 : Stratégie de traitement des anomalies du lot avant libération. (85)

Lors de la revue du dossier de lot par la personnelle assurance qualité - production (AQP), il est nécessaire de faire la différence entre les anomalies de remplissage de type documentaire et les anomalies ayant un impact direct sur la qualité (tableau 08).

Tableau 08: Les anomalies de dossier du lot. (85)

Anomalies non bloquantes	Anomalies bloquantes
<ul style="list-style-type: none"> - Erreur/ Absence de retranscription (numéro de lot, de carton.) - Erreur de quantité (feuille de pesée, feuille qualitative...) - Type de VDL (Vide de Ligne) réalisé égal à l'attendu mais différent du VDL renseigné - Manque visa opérateur/chef d'équipe - Erreur de numéro de conteneur mais plombs conformes - Manque document de détermination des paramètres de trieuse pondérale - Erreur de calcul - 	<ul style="list-style-type: none"> - VDL réalisé différent du VDL attendu - IPC non renseigné (étanchéité, contrôle de conditionnement...) - Relevés environnementaux en zone d'arrêt sans arrêt de la production - Oubli de changement de tare - Manque explications dans le dossier de lot suite à une anomalie de production - Absence de document nécessaire à la libération -

- ✓ Anomalies de type documentaire : ces anomalies n'ont aucun impact sur la qualité du produit et sont considérées comme mineurs.
Elles ne doivent pas bloquer le flux du dossier et par conséquent être résolues immédiatement, soit directement par le personnel de l'assurance qualité, soit le cas échéant, proposer le lot à la libération puis rectifier l'anomalie ensuite.
- ✓ Anomalies ayant potentiellement un impact direct sur la qualité du produit

4. Archivage des dossiers de lot (85) (91) (92)

Le dossier est archivé et conservé au local d'archivage selon BPF au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot. Certains types de médicaments, notamment les produits biotechnologiques, doivent être conservés plus longtemps (10 ans pour les produits biologiques, 40 ans pour les produits dérivés du sang) par une personne qualifiée, celui-ci peut être consulté plusieurs années après. Tout moyen d'archivage peut être utilisé à condition que les documents soient rapidement accessibles et puissent être reproduits

Les dossiers doivent être conservés dans des boîtes à archives, permettant une bonne conservation des données. Elles sont clairement identifiées, afin de retrouver aisément un dossier de lot.

L'espace où elles sont archivées doit être dédié, sécurisé, accessible uniquement aux personnes concernées

Afin d'optimiser la conservation des dossiers de lot, l'espace dédié doit être régulé en hygrométrie et en température (entre 15 et 22°C avec une hygrométrie comprise entre 40 et 55%).

Le local doit également être loin d'une canalisation d'eau, d'une chaufferie ou d'une source explosive.

A côté d'archivage des dossiers de lot il y'a l'archivage de l'échantillon étudié qui est un processus normé.

Pour cela, un cahier de charge est à mettre en place il permettant de définir son lieu de conservation. Ce dernier doit respecter un cadre précis spécifiant les normes de conditions de conservation et de stockage de ces archives. Il est tenu de présenter des exigences en termes d'hygrométrie et de températures tout en contrôlant les variations de ces indicateurs.

5. Rappel des lots (85) (60)

Un rappel est le retrait d'un ou de plusieurs lots du réseau de distribution, suite à l'identification d'un défaut qualité:

- ✓ Défaut de fabrication,
- ✓ Dégradation du produit,
- ✓ Détection de falsification,
- ✓ Non-conformité avec l'AMM,
- ✓ Tout autre problème sérieux de qualité.

Tout fabricant doit mettre en œuvre:

- ✓ Un système d'enregistrement et de traitement des réclamations,
- ✓ Un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution.

Les défauts peuvent être découverts à différents niveaux :

- ✓ Lors de l'utilisation du produit (par le patient ou un professionnel de santé)
- ✓ Par un pharmacien d'officine
- ✓ Par les industriels (fabricant/distributeurs)
- ✓ Lors de la déclaration de cas de pharmacovigilance

En cas de réclamation concernant un médicament supposé défectueux. Des procédures écrites doivent être établies afin de l'enregistrer et l'étudier par le fabricant.

CONCLUSION

Le médicament est un produit de consommation particulier pour lequel des niveaux très élevés de qualité, d'efficacité et de sécurité sont exigés.

Afin de garantir que le produit réponde à ces exigences, les industriels pharmaceutiques, mettent en place un système d'assurance qualité, qui relève du volet innocuité de ce produit.

La traçabilité du médicament est l'élément clef sans lequel aucun produit fabriqué ne serait mis sur le marché.

De ce fait la documentation de toutes les étapes ou « flux de documents » du circuit du produit est une nécessité absolue. Cette traçabilité est représentée ainsi par le **Dossier de Lot**.

Un dossier de lot optimisé, avec des formats standards, reste un moyen efficace pour caractériser les principaux moyens de prévenir les déviations, anomalies et dérives.

Il permet, également, d'avoir une démarche de rationalisation optimale des processus de libération pour accroître la sécurité du produit.

Enfin, pour assurer une traçabilité optimale de l'historique d'un lot de produit pharmaceutique il est nécessaire de suivre les recommandations suivantes :

- ✓ Les industries pharmaceutiques doivent avoir une structure uniforme des dossiers de lots conformément aux exigences des BPF.
- ✓ Des notes détaillées portant sur tout problème particulier doivent être figuré dans ce dossier.
- ✓ L'insertion des bulletins d'analyse des excipients est obligatoire.
- ✓ Des fiches à propos les fournisseurs des articles de conditionnement doivent être inclus au sein de dossier de lot.

BIBLIOGRAPHIE

1. CY Cergy Paris . spectroscopie UV Visible . [En ligne] Disponible sur : <https://perso.u-cergy.fr>.
2. LEEM. Leem. [En ligne] 2020 Disponible sur : <https://www.leem.org>.
3. Guide Algérien de pharmacovigilance. 2019.
4. Jourdant, Julie. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie, L'optimisation de la gestion de la libération des lots au sein d'une usine de production de Principes Actifs pour l'industrie pharmaceutique. Année 2018.
5. SAMIRA AZIB, ADRAR AIDA. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE EN ALGERIE. Le role du protectionnisme réglementaire dans la promotion de la production locale et d'interdiction à l'importation mémoire de fin de cycle, En vue de l'obtention du diplôme de master en science commerciales. 2018/2019.
6. Concurrence et réglementation dans l'industrie pharmaceutique, Revue de l'OCDE sur le droit et la politique de concurrence, vol 4 n°3 ; R :OCDE (2002).
7. Computer Sciences Corporation, Industrie Pharmaceutique. Direction de la Communication. [En ligne] Disponible sur : http://assets1.csc.com/fr/downloads/Industrie_pharmaceutique.pdf .décembre 2010.
8. Forgerais, Andre. Histoire de l'Industrie Pharmaceutique en Algérie. [En ligne] 03/ 03 /2020. [Citation : 20/ 12/ 21.] <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02145153v2/document>.
9. Larras, Ahmed. Business France. Le marché pharmaceutique en Algérie 2020. [En ligne] juillet 2020. [Citation : 17/ 01/ 22.] <https://www.businessfrance.fr/le-marche-pharmaceutique-en-algerie-2020>.
10. Algérie presse service. [En ligne] Disponible sur : <https://www.aps.dz/>.
11. BESSOUH Nadira, BERRACHED Amina. L'Industrie Pharmaceutique en Algérie - Vecteur de Croissance Socioéconomique. 2017.
12. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).
13. Directive du 20 juin 1963 établissant les current Good Manufacturing Practice in manufacture, processing, packaging, or holding. Federal Register. agence fédéral des médicament et de produit de santé.
14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM. [En ligne] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr>
15. binder . [En ligne] Disponible sur : <https://blog.binder-world.com/fr/quentend-on-par-bonnes-pratiques-de-laboratoire> .
16. BUISINE, Laurent. THESE pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : LA QUALITE ET SON MANAGEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : S'IMPOSER UN CADRE RESTRICTIF OU PLUTÔT S'OUVRIRE A DE NOUVEAUX HORIZONS ? . 28 Septembre 2016 .
17. ISO - Organisation internationale de normalisation », ISO. [En ligne] Disponible sur : <http://www.iso.org/iso/fr/home.htm> .
18. conseil de l'Europe . [En ligne] Disponible sur : <https://www.coe.int/fr/web/rabat/conseil-de-l-europe>.
19. The United States Pharmacopeia(USP). disponible sur: <https://www.usp.org>

20. British Pharmacopoeia. [En ligne] Disponible sur : <https://www.pharmacopoeia.com/>.
21. organisation mondiale de la santé (OMS). [En ligne] <https://www.who.int/fr>.
22. Foode and Drug Administration . [En ligne] disponible sur: <https://www.fda.gov>
23. Techno-Science.net. [En ligne] Disponible sur : <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Agence-europeenne-des-medicaments.html>.
24. Ministère de l'Industrie Pharmaceutique. [En ligne] Disponible sur : <http://www.miph-dz.org/>.
25. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE . N° 58 , 13 Safar 1442 1er octobre 2020.
26. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE, décret exécutif n° 19-190 . 30 Chaoual 1440 correspondant au 3 juillet 2019.
27. Eldjazair. [En ligne] Disponible sur : <https://www.eldjazaircom.dz/2020/08/03/agence-nationale-des-produits-pharmaceutiques-anpp>.
28. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE. N° 46, juillet 2018.
29. Pharmacopée Européenne 9 ème édition . 2017.
30. vidal . [En ligne] dispoible sur: <https://www.vidal.fr>
31. LAMARA MOHAMED Sarah, CHALAL Assia. Mémoire de Master Pour l'obtention d'un diplôme de Master en chimie pharmaceutique, Récupération de la molécule du Diclofénac de sodium à partir de son effluent pharmaceutique suite à un traitement membranaire. Juillet 2015 .
32. Lepen, Claude. Les biosimilaires en 15 questions. AVRIL 2014.
33. PROUCHANDY, Mme Cécile. les médicaments génériques et biosimilaires. THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE . 12 Janvier 2018.
34. DANGOUMAU, JACQUES. pharmacologie générale. édition 2006 .
35. Farinde, Abimbola. LE MANUEL MSD. [En ligne] juin 2021. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/pharmacodynamie/d%C3%A9finition-de-la-pharmacodynamie>.
36. slideplayer. Système ADME [En ligne] disponible sur:<https://slideplayer.fr>
37. Le journal des FEMMES SANTE . FEMMES SANTE . [En ligne] disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr> article mis à jour le 24/09/21.
38. Dr.Isabelle, souillac. Mascpharm. [En ligne] disponile sur : <https://mascpharm.com/medicament-generique-ou-original.html> . 03/ 03/ 2021.
39. BESBACI Fatiha, MAALAOUI Bouchra. DOSSIER DE LOT :CONSTITUTION, ASPECT REGLEMENTAIRE ET INTERET, Thèse d'exercice de fin d'études Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Session 2017.
40. MEDICAMENTS GENERIQUE: DISTINGUER LE VRAI DU FAUX. [En ligne] disponible sur:<http://www.annuaire-secu.com/pdf/DP-generiques-cpam-aude270412.pdf>. AVRIL2012.
41. ZALIM, Dr Abdelhakim. La place des études de bioéquivalence dans le processus d'obtention d'AMM. 6 décembre 2012.
42. SANTE NEWS DZ . [En ligne]disponible sur: <http://www.santenews-dz.com/>.
43. SAIDAL . [En ligne]disponible sur: <https://www.saidalgroup.dz/bio-equivalence/>.
44. REVUE D'ECONOMIE INDUSTRIELLE. s.l. : open édition journals, 1er trimestre 2015.

45. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE . N° 69 , 6 RabieEthani 1442 22 novembre 2020 .
46. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. Genève; 2000.
47. Eccher, Elisabeth. la Prescription Médicale , la Pharmacovigilance. . 2007.
48. Gestion de la qualité, BPL et BPF. Lncpp . 2010.
49. Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use . [En ligne] disponible sur :www.ich.org.
50. researchgate. The-triangle-of-the-Common-Technical-Document-CTD. [En ligne]disponible sur: <https://www.researchgate>.
51. Julien, HERBRETEAU. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE, La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives. 4 Décembre 2015.
52. AISSAOUI A., KADDAR M. Market access for innovative medicines in Allgeria:: The case of oncology drugs.
53. VACCINATION INFO SERVICE . [En ligne] disponible sur:<https://vaccination-info-service.fr>
54. portail officiel de la qualité et de la performance . [En ligne] disponible sur:www.qualiteperformance.org.
55. BESBACI Fatiha, MAALAOUI Bouchra. thèse d'exercice de fin d'étude , Dossier de lot : constitution, aspect réglementaire, et intérêt . 2017.
56. AGUERNAROUS hala, BELKACEMI Manel Sara, BOUTMEDJET Asma. Mémoire de fin cycle pour l'obtention du diplôme de licence en sciences commerciale, la qualité de service et son impact sur la satisfaction et la fidélisation de la clientèle. 7/02/2014.
57. slide todoc. bonne pratique de fabrication base théorique. [En ligne] disponible sur: <https://slidetodoc.com>.
58. fernandez, Alain. management de qualité. 18/04/2019 .
59. kostango. sujet 8 principes clés l management de la qualité – ISO 9001. [En ligne] disponible sur: <https://www.kostango.com/blog/principes-management-qualite-iso-9001>.
60. Guide Bonnes pratiques de fabrication. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>. 2019.
61. LERN . Principe de l'Assurance Qualité selon le référentiel NF EN ISO/CEI 17025. [En ligne]disponible: <https://lern.org> Dernière modification : 23/07/2018 .
62. whatls. controle qualité. [En ligne] disponible sur:<https://whatls.techtarget.com>.juillet 2016.
63. Ahlem, Nouar. mémoire le thème : Validation analytique d'un procédé de fabrication d'une forme sèche (VITA-C® 500mg), , Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master,. Année 2018.
64. spectrum . excipients désintégrant . [En ligne] disponible sur: <https://www.spectrumchemical.com/chemical/disintegrant-excipients> .
65. A. le Hir, J-C. Chaumeil, D. Brossard. Pharmacie Galénique livre Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition.

66. TRUSTAR. [En ligne] disponible sur: <http://m.cofpack.com/info/wet-granulation-the-ultimate-guide-for-beginn-38478204.html> . 2019.
67. Annexe 1 Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique.
68. moodl - univ medea DZ. la qualité en industrie pharmaceutique . [En ligne] disponible sur: <https://encrypted-tbn0.gstatic.com>
69. DAIKH Takoua, DAFRI Fouzia. Mémoire Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant Filière : Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle, controle qualité physicochimique et microbiologique de la FLUVASTATINE LDM 80 mg .
70. Guide technique pour L'ELABORATION DES MONOGRAPHIES. 2015. 7e Edition.
71. wikipedia. Spectroscopie_infrarouge. [En ligne] disponible sur: <https://fr.wikipedia.org>
72. Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est. [En ligne] disponible sur: <https://www.icmpe.cnrs.fr>.
73. Bureau d'Etudes Industrielles "Energies renouvelables et Environnement. [En ligne] disponible sur: <https://hmf.enseiht.fr>.
74. nagwa. le principe de la distillation . [En ligne] disponible sur: <https://images.nagwa.com>
75. direct industry. [En ligne] disponible sur: <https://www.directindustry.fr>.
76. didalab. Matériels pour l'Enseignement Supérieur et Technique. [En ligne] disponible sur: <http://www.didalab-didactique.fr>.
77. interchim. guide la chromatographie sur couche mince . [En ligne] disponible sur: https://blog_fr.interchim.com.
78. Analytical Toxicology. [En ligne] disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com>
79. LCMT - Ensicaen. [En ligne] disponible sur: <https://www.lcmt.ensicaen.fr>.
80. VWR . Titrateur volumétrique, Karl Fischer. [En ligne] disponible sur: <https://ch.vwr.com>
81. materials-testing titrateur-coulometrique-karl-fischer-10435. geneq. [En ligne] disponible sur: <https://www.geneq.com>.
82. Hamza RAGUED, Abderrahim GUERCH. Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE P. Session : 2018-2019.
83. pharmacopée internationale organisation mondiale de la santé : norme et méthodes d'essai générales pour les préparations pharmaceutiques. 3 eme édition.
84. FRANCK, Mr. KOISSI JOEL. contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie . 2008.
85. GhoutTakfarinas, ArelanoCecile. Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle.Thèse de docteur en pharmacie. Faculté des sciences pharmaceutiques. Université Toulouse III Paul Sabatier. 2015.
86. afmps . système de verification contre les medicaments falsifies a chaque maillon de la chaine . [En ligne] disponible sur: <https://www.afmps.be/fr>.
87. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 62. 6 Moharram 1443 /15 août 2021.
88. Guide métier . [En ligne] disponible sur: <https://www.guide-metiers..>

89. site de production Sanofi Winthrop Amilly Assurance qualité production . gestion des dossier de lot et du processus de libération pharmaceutique, procédure interne .
90. Lilas, Tarnus. Mémoire / Rapport de stage. Principes et améliorations du processus de réalisation du vide de ligne d'une ligne de conditionnement de forme injectable Sciences pharmaceutiques. . 2016.
91. Code de la santé publique- Article R5124-36. Code de la santé publique.
92. Instruction DAFDITNRES2009014 . 29 novembre 2009.
93. Marc-Aiacha, E. B. Initiation à la connaissance du médicament. Paris: Masson. . s.l. : 5ème édition.
94. Aurélie, Parferoyard. Thèse Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE thème : Constitution D'un Dossier D'autorisation De Mise Sur Le Marche D'un Medicament A Usage Humain Et Ses Differentes procedures D'enregistrement En Europe. 16 juin 2014.

ANNEXES

Annexe 01 : Différents modules du dossier d'AMM dans le format CTD (94)

Désignation	Constitution	Contenu
Module 1	Information concernant l'administration et le produit	1.0 lettre de couverture 1.1 Table des matières 1.2 Formulaire de demande 1.3 Information produit 1.3.1 Résumés des Caractéristiques du produit, Etiquetage et notice 1.3.2 Maquettes 1.3.3 Echantillons 1.3.4 Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les Etats membres 1.4 Informations concernant les Experts 1.4.1 Qualité 1.4.2 Non-clinique 1.4.3 Clinique 1.5 Exigences spécifiques pour différents types de demandes 1.6 Evaluation du risque pour L'environnement 1.6.1 Organisme non génétiquement modifié 1.6.2 Organisme génétiquement modifié 1.7 Informations relatives a l'exclusivité commerciale du médicament orphelin 1.7. 1 Similarité 1.7.2 Exclusivité commerciale 1.8 Informations relatives a la Pharmacovigilance 1.8.1 Système de pharmacovigilance 1.8.2 Plan de gestion de risque 1.9 Informations relatives aux essais cliniques Données additionnelles

<p>Module 2</p>	<p>Résumer des modules 3, 4, et 5, justification des paramètres et toutes les conclusions</p>	<p>2.1 Table des matières (modules 2, 3, 4 et 5) 2.2 Introduction 2.3 Résumé global de la qualité 2.4 Résumé détaillé non-clinique 2.5 Résumé détaillé clinique 2.6 Résumé non-clinique 2.6.1 Résumé écrit de pharmacologie 2.6.2 Tableau récapitulatif de pharmacologie 2.6.3 Résumé écrit de pharmacocinétique 2.6.4 Tableau récapitulatif de pharmacocinétique 2.6.5 Résumé écrit de toxicologie 2.6.6 Tableau récapitulatif de toxicologie 2.7 Résumé clinique 2.7.1 Résumé des études biopharmaceutiques et méthodes analytiques associées 2.7.2 Résumé des études de pharmacologie clinique 2.7.3 Résumé de l'efficacité clinique 2.7.4 Résumé de la sécurité clinique 2.7.5 Résumé des différentes études</p>
<p>Module 3</p>	<p>Qualité du produit</p>	<p>3.1 Table des matières du module 3 3.2 Corps de données 3.2.S Substance active 3.2.S.1 Informations générales 3.2.S.1.1 Nomenclature 3.2.S.1.2 Structure 3.2.S.1.3 Propriétés générales 3.2.S.2 Fabrication 3.2.S.2.1 Fabricant(s) 3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours 3.2.S.2.3 Contrôle des matières 3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires 3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation de procédé 3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication 3.2.S.3 Caractérisation</p>

		<p>3.2.S.3.1 Élu­ci­da­tion de la struc­ture et d'au­tres carac­té­ris­ti­ques</p> <p>3.2.S.3.2 Impure­tés</p> <p>3.2.S.4 Con­trôle de la sub­stance Active</p> <p>3.2.S.4.1 Spé­ci­fi­ca­tion</p> <p>3.2.S.4.2 Procé­du­res ana­ly­ti­ques</p> <p>3.2.S.4.3 Vali­da­tion des procé­du­res ana­ly­ti­ques</p> <p>3.2.S.4.4 Ana­ly­se des lots</p> <p>3.2.S.4.5 Jus­ti­fi­ca­tion de la spé­ci­fi­ca­tion</p> <p>3.2.S.5 Nor­mes ou sub­stances de Ré­fé­rence</p> <p>3.2.S.6 Sys­tème de fer­me­ture du Con­di­tion­ne­ment</p> <p>3.2.s.7 Sta­bi­li­té</p> <p>3.2.P Pro­duit fini</p> <p>3.2.P.1 Des­crip­tion et com­po­si­tion du Pro­duit fini</p> <p>3.2.P.2 Dé­vel­op­pe­ment phar­ma­ceu­ti­que</p> <p>3.2.P.3 Fab­ri­ca­tion</p> <p>3.2.P.3.1 Fab­ri­cant</p> <p>3.2.P.3.2 Com­po­si­tion</p> <p>3.2.P.3.3 Des­crip­tion du pro­cé­dé de fab­ri­ca­tion et des con­trô­les des opé­ra­tions</p> <p>3.2.P.3.4 Con­trô­les des éta­pes cri­ti­ques et des in­ter­mé­diaires</p> <p>3.2.P.3.5 Vali­da­tion et/ou é­va­lua­tion de pro­cé­dé</p> <p>3.2.P.4 Con­trôle des exci­pi­ents</p> <p>3.2.P.4.1 Spé­ci­fi­ca­tion</p> <p>3.2.P.4.2 Procé­du­res ana­ly­ti­ques</p> <p>3.2.P.4.3 Vali­da­tion des procé­du­res ana­ly­ti­ques</p> <p>3.2.P.4.4 Jus­ti­fi­ca­tions des spé­ci­fi­ca­tions</p> <p>3.2.P.4.5 Excipi­ents d'ori­gine hu­ma­ine ou ani­male</p> <p>3.2.P.4.6 Excipi­ents nou­veaux</p> <p>3.2.P.5 Con­trôle du pro­duit fini</p> <p>3.2.P.5.1 Spé­ci­fi­ca­tions</p> <p>3.2.P.5.2 Procé­du­res ana­ly­ti­ques</p> <p>3.2.P.5.3 Vali­da­tion des procé­du­res ana­ly­ti­ques</p> <p>3.2.P.5.4 Ana­ly­se de lots</p> <p>3.2.P.5.5 Carac­té­ri­sa­tion des impure­tés</p> <p>3.2.P.5.6 Jus­ti­fi­ca­tion des spé­ci­fi­ca­tions</p> <p>3.2.P.6 Nor­mes ou sub­stances de Ré­fé­rence</p> <p>3.2.P.7 Sys­tème de fer­me­ture du</p>
--	--	---

		<p>Conditionnement</p> <p>3.2.P.8 Stabilité</p> <p>3.2.A Annexes</p> <p>3.2.A.1 Installations et équipements</p> <p>3.2.A.2 Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité</p> <p>3.2.A.3 Excipients</p> <p>3.2.R Informations communautaires Supplémentaires</p> <p>3.3 Références bibliographiques</p>
Module 4	Rapport sur les études non clinique	<p>4.1 Table des matières du module 4</p> <p>4.2 Rapports d'études</p> <p>4.2.1 Pharmacologie</p> <p>4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire</p> <p>4.2.1.2 Pharmacodynamie primaire</p> <p>4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité</p> <p>4.2.1.4 Interactions pharmacodynamiques</p> <p>4.2.2 Pharmacocinétique</p> <p>4.2.2.1 Méthodes analytiques et rapports de validation</p> <p>4.2.2.2 Absorption</p> <p>4.2.2.3 Distribution</p> <p>4.2.2.4 Métabolisme</p> <p>4.2.2.5 Excrétion</p> <p>4.2.2.6 Interactions pharmacocinétiques</p> <p>4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques</p> <p>4.2.3 Toxicité</p> <p>4.2.3.1 Toxicité par administration simple</p> <p>4.2.3.2 Toxicité par administration répétée</p> <p>4.2.3.3 Génotoxicité</p> <p>4.2.3.5 Toxicité dans la reproduction et le développement</p> <p>4.2.3.6 Tolérance locale</p> <p>4.2.3.7 Autres études de toxicité</p> <p>4.3 Références bibliographiques</p>

<p>Module 5</p>	<p>Rapport sur les études clinique</p>	<p>5.1 Table des matières du module 5 5.2 Liste de toutes les études Cliniques sous forme de Tableaux 5.3 Rapports d'études cliniques 5.3.1 Rapports d'études biopharmaceutiques 5.3.2 Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains 5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme 5.3.4 Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme 5.3.5 Rapports d'études d'efficacité et de sécurité 5.3.6 Rapports sur l'expérience après mise sur le marché 5.3.7 Formulaire de déclaration des cas et liste des patients (lorsque soumis) 5.4 Références bibliographiques</p>
------------------------	--	---

RESUME

L'industrie pharmaceutique est un secteur fortement réglementé dont l'objectif est de produire des médicaments de qualité, efficaces et surtout de grande sécurité pour les patients, c'est pourquoi tout fabricant doit posséder une bonne structure documentaire.

Un des documents obligatoire et très important en industrie des médicaments est le dossier de lot. Ce dernier est très règlementé et doit répondre aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Le dossier de lot regroupe l'ensemble des documents qui retracent l'historique de la vie du médicament depuis la réception des matières premières et articles de conditionnement jusqu'à sa libération par le pharmacien directeur technique. Il constitue le moyen nécessaire et la base sur laquelle le pharmacien industriel va se fonder pour certifier la conformité du lot produit par rapport aux exigences de son dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) avant sa libération.

Mots-clés : Médicament, Dossier, Lot, Pharmacien, Certifier, Libération

Abstract

The pharmaceutical industry is a highly regulated sector whose objective is to produce quality, effective and above all high-safety drugs for patients, which is why any manufacturer must have a good documentary structure.

One of the mandatory and very important documents in the drug industry is the batch record. The latter is highly regulated and must meet the requirements of good manufacturing practices (GMP).

The batch file includes all the documents that trace the history of the life of the drug from the receipt of the raw materials and packaging items until its release by the technical director pharmacist. It constitutes the necessary means and the basis on which the industrial pharmacist will rely to certify the compliance of the batch produced with the requirements of its marketing authorization file (MA) before its release.

Keywords: Medicine, Record, Batch, Pharmacist, Certify, Release

Nom et prénom :

HAMAMTI Nadjet

Nom et prénom :

NOUMA Ikram