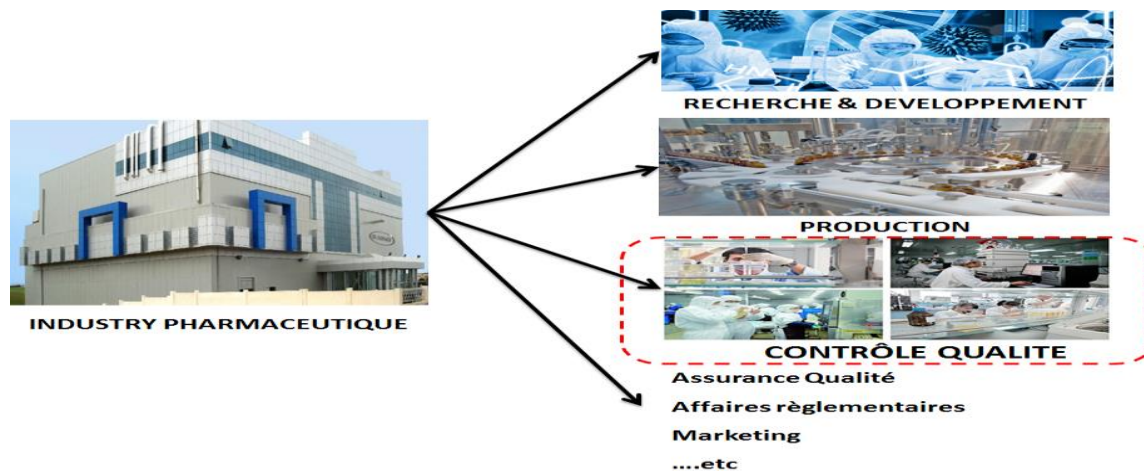


Contrôle qualité dans les BPF

Introduction :

La qualité du médicament fait l'objet de nombreux contrôles tout au long de son cycle de vie. De l'arrivée des matières premières dans l'usine avant la formulation au contrôle post-commercial de stabilité, de nombreux protocoles et méthodes analytiques sont mis en œuvre pour garantir la conformité réglementaire des produits et en avoir une connaissance plus intime, en traquant les moindres variations. Si le contrôle de la qualité d'un médicament est primordial lors de sa fabrication, il ne l'est pas moins une fois que le produit a quitté le laboratoire.



I. Contrôle de la qualité (CQ)/ Quality control:

I.1. Définition:

Selon les BPF le CQ concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les **matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante**. Le CQ ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit.

I.2. Aspect réglementaire en Algérie:

❖ Le CQ des médicaments est une obligation juridique imposée à tout fabricant de médicaments. Ainsi la loi n° 18-11 sanitaire du 2 Juillet 2018 relative à la santé stipule dans son chapitre 7 intitulé contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux :

Art 241 : Les produits pharmaceutiques ainsi que les dispositifs médicaux sont soumis au contrôle de la conformité par les organismes compétents.

Art 242 : 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 s'ils n'ont pas été au préalable contrôlés et certifiés conformes au dossier d'enregistrement ou d'homologation.

I.3. Objectifs du CQ:

- Le CQ est une obligation juridique, le défaut de contrôle est une infraction pénale.
- Le CQ pharmaceutique vise à vérifier la conformité de la fabrication du médicament au dossier d'AMM. Il permet aussi grâce à une vérification adéquate de la production et de la qualité d'éviter que des produits insatisfaisants ne soient mis sur le marché.
- Les fabricants doivent pouvoir justifier à tout moment que tous les produits qu'ils utilisent, préparent et délivrent sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires.

I.4. Les tâches du laboratoire de CQ:

Le département de contrôle qualité s'occupe essentiellement du (Fig 1) :

- Contrôle des matières premières MP (substances actives et excipients)
- Contrôle des produits semi-finis SF (Contrôle en cours de fabrication : in-process control).
- Contrôle des produits finis.
- Contrôle des articles de conditionnements AC

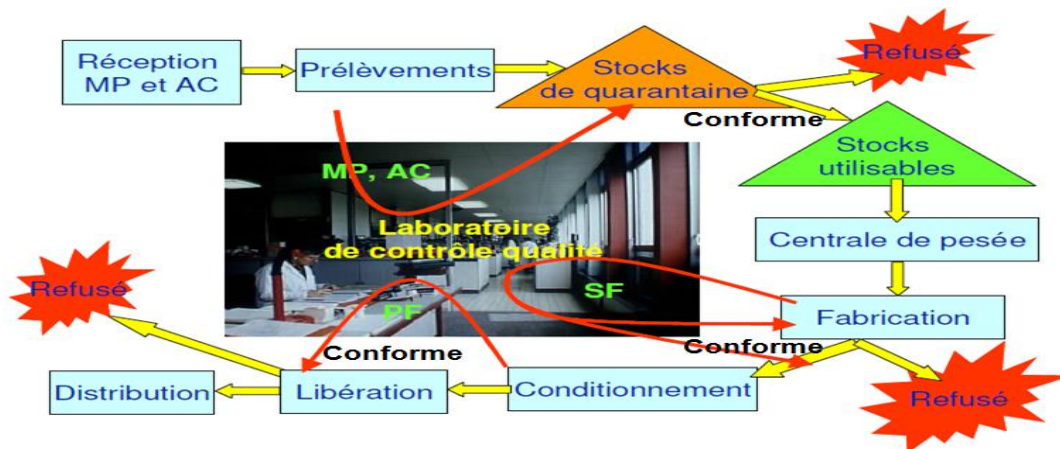


Fig 1: Place du contrôle qualité dans les phases de fabrication d'un médicament.

Il est en charge aussi:

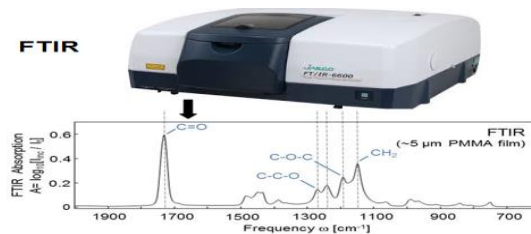
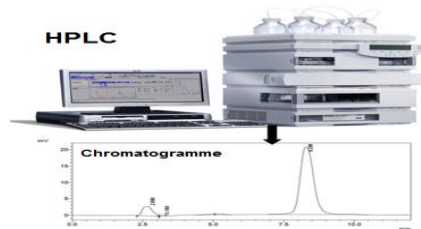
- Validations des méthodes analytiques ;
- Rédaction des SOP et participation dans la rédaction des spécifications et d'autres documents ;
- La vérification de l'étiquetage des contenants des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis,
- Des études de stabilité ;
- La conservation des échantillons;
- Contrôle de l'environnement (eau, air, surfaces...).
- Investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits ;
- Toutes les analyses se rapportant à une expertise, évaluation, enquête et autres ;

I.5. Analyses réalisées dans le laboratoire de CQ:

Le laboratoire de CQ réalise des tests physico-chimiques, microbiologiques et des contrôles pharmacotechniques :

- **Contrôles physico-chimiques:**

- ✓ Contrôle des caractères organoleptiques (aspect, couleur...).
- ✓ Contrôle de la solubilité.
- ✓ Tests d'identification (Spectrophotométrie infrarouge, chromatographie sur couche mince, HPLC,...).



- ✓ Recherche et dosage des impuretés, substances apparentées, métaux lourds.
- ✓ Recherche de solvants résiduels
- ✓ Le volume moyen pour les injectables.
- ✓ Déterminations du: pH, viscosité, température de fusion, perte à la dessiccation, microdosage de l'eau (Karl Fischer).
- ✓ Dosage de substances actives.

- **Contrôles pharmacotechniques (Pharmacopée Européenne 10.1) :**

Friabilité, désagrégation des formes solides, essai de dissolution, uniformité des préparations unidoses, essai du volume extractible pour les préparations parentérales...etc.

PHARMACOPEE EUROPEENNE 10.1

2.9. Méthodes de pharmacotechnie	351	2.9.33. Caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins par diffraction X sur poudre	411
2.9.1. Désagrégation des comprimés et des capsules	351	2.9.34. Masse volumique vrac et masse volumique après tassement	416
2.9.10. Teneur en éthanol	368	2.9.35. Finesse des poudres	419
2.9.11. Recherche du méthanol et du 2-propanol	371	2.9.36. Aptitude à l'écoulement des poudres.....	419
2.9.12. Classification granulométrique des poudres par tamisage	372	2.9.37. Microscopie optique	422
2.9.14. Surface spécifique par perméabilité à l'air	373	2.9.38. Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique	424
2.9.16. Écoulement	375	2.9.39. Interactions eau-solide : détermination des isothermes de sorption-désorption et de l'activité de l'eau	428
2.9.17. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales	376	2.9.4. Essai de dissolution des dispositifs transdermiques ..	361
2.9.18. Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines	376	2.9.40. Uniformité des préparations unidoses	431
2.9.19. Contamination particulaire : particules non visibles	390	2.9.41. Friabilité des granulés et des sphéroïdes	434
2.9.2. Désagrégation des suppositoires et des ovules	353	2.9.42. Essai de dissolution des formes solides lipophiles ...	436
2.9.20. Contamination particulaire : particules visibles	393	2.9.43. Dissolution apparente.....	437
2.9.22. Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles	393	2.9.44. Caractérisation des préparations pour nébulisation	438
2.9.23. Masse volumique des solides par pycnométrie à gaz	394	2.9.45. Mouillabilité des solides poreux, notamment des poudres	440
2.9.25. Essai de dissolution des gommes à mâcher médicamenteuses.....	395	2.9.47. Démonstration de l'uniformité des préparations unidoses à partir d'échantillons de grande taille	443
2.9.26. Surface spécifique par adsorption gazeuse	400	2.9.49. Caractérisation des propriétés rhéologiques des poudres par cisaillement.....	446
2.9.27. Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses.....	403	2.9.5. Uniformité de masse des préparations unidoses.....	364
2.9.29. Dissolution intrinsèque.....	403	2.9.52. Microscopie électronique à balayage	449
2.9.3. Essai de dissolution des formes solides	354	2.9.6. Uniformité de teneur des préparations unidoses.....	365
2.9.31. Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser.....	404	2.9.7. Friabilité des comprimés non enrobés	365
2.9.32. Porosité et distribution de la taille des pores des solides par porosimétrie au mercure	408	2.9.8. Résistance à la rupture des comprimés	366
		2.9.9. Mesure de la consistance par pénétrométrie	366

- **Contrôles microbiologiques:**

- ✓ Les produits qui doivent être stériles: Les préparations pour usage parentéral, les préparations ophtalmiques. Essai de stérilité, recherche de pyrogène, essai des endotoxines bactériennes.
- ✓ Les produits non obligatoirement stériles: les matières premières, les médicaments à usage non parentéral. Dénombrement microbien de germes aérobies totaux, dénombrement de moisissures et levures, recherche de microorganismes spécifiés (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*...).
- ✓ Contrôle microbiologique environnemental.

I.6. Les référentiels: Comment contrôler?

- ❖ Le contrôle qualité repose sur la mise en œuvre d'une combinaison de techniques analytiques qui permettront de vérifier la conformité d'un produit par rapport à des spécifications et des exigences préétablies (qui figurent dans le dossier AMM). Ces spécifications et méthodes d'analyse sont souvent établies conformément aux exigences des textes et d'ouvrages réglementaires publiés et mis à jour, principalement les pharmacopées (Pharmacopée Européenne Ph. Eur, Pharmacopée Britannique BP, pharmacopée Américaine USP) et les ICH Q.
- ❖ La qualité est assurée par le respect des procédures de CQ présentées dans le dossier AMM déposé en vue de la commercialisation du médicament. Une demande d'AMM d'un médicament à usage humain doit être introduite en format **CTD** (Common Technical Document). Les procédures de contrôle, ainsi que les spécifications pour les matières premières et produits finis figurent dans le module 3 du CTD (Fig 2).

Exemple : Résultats de tests appliqués sur PARALGAN 500mg (Produit fini conforme aux spécifications énoncées dans son dossier AMM).

Tests	Spécifications	Résultats	Conformité
Aspect	Comprimés blancs plats d'aspect brillant, lisses sécables	Comprimés blancs plats d'aspect brillant, lisses sécables	Conforme
Dosage de paracétamol mg	$475 \leq DP \leq 525$	515,18mg	Conforme
Friabilité %	$F \leq 1 \%$	0,5 %	Conforme
Masse moyenne mg	$564 \text{ mg} \leq Mm \leq 624\text{mg}$	592 mg	Conforme
Temps de désagrégation min	$Td < 15 \text{ min}$	9min	Conforme
Dureté Kp	$8 \text{ Kp} \leq D.R \leq 12 \text{ Kp}$	9,6 Kp	Conforme
Test de dissolution	$\geq 80\% \text{ en } 30\text{minutes}$	85%	Conforme

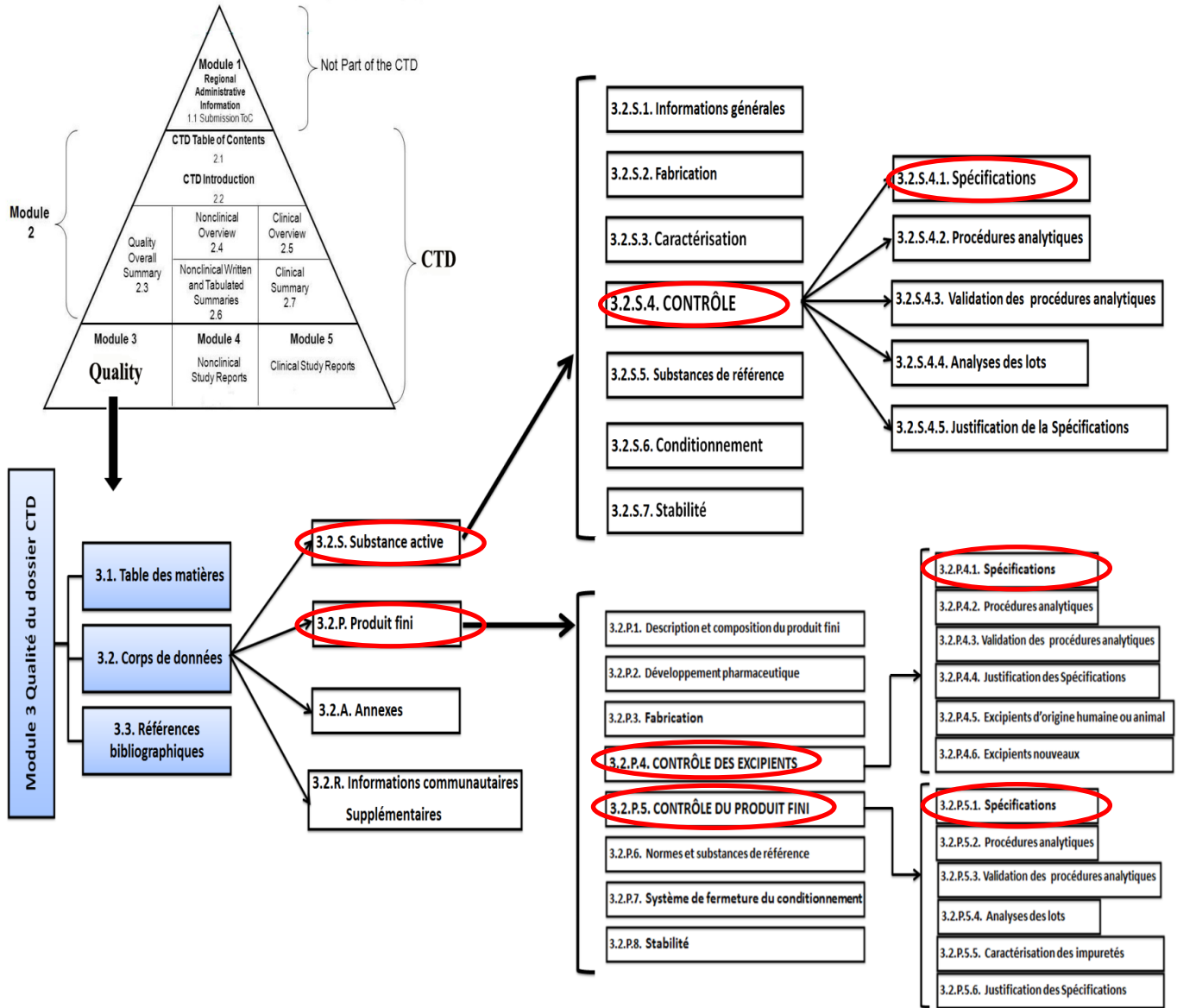
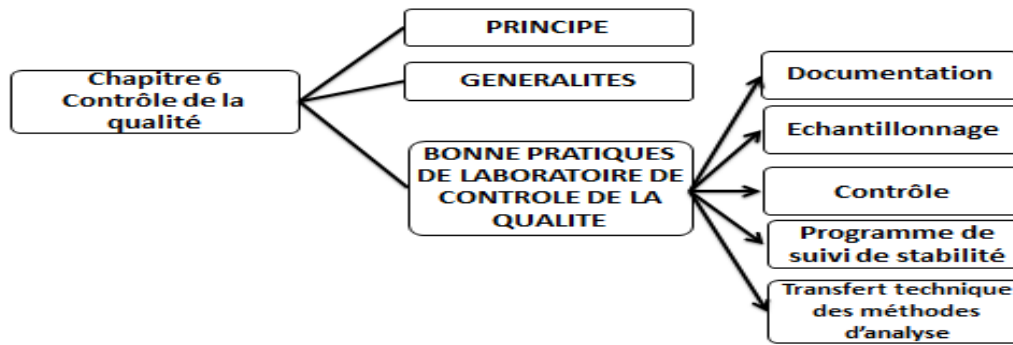


Fig 2. Structure du Common Technical Document (CTD).

II. Contrôle qualité dans les BPF (Chapitre 6 des BPF) :

- Le guide des BPF précise les principales missions du département de CQ dans son chapitre 6.
- Ce chapitre est composé de trois parties: Principes, Généralités et Bonnes pratiques de laboratoire de CQ.



II.1. GÉNÉRALITÉS

6.1. Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de CQ. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne qualifiée.

6.3. L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

6.4. Le personnel du département de CQ doit avoir accès aux zones de production pour prélever les échantillons et effectuer les investigations nécessaires.

II.2. BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE DE CQ:

6.6. Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication.

❖ Documentation

6.7. Une partie importante de la documentation a trait au CQ et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :

- Les spécifications ;
- Les procédures décrivant l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements;
- Les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage/la qualification des instruments et la maintenance du matériel ;
- Les certificats d'analyse ;
- Les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), lorsque cela s'impose ;
- Les dossiers de validation des méthodes de contrôle.

6.8. Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé au moins un an après la date de péremption du lot.

❖ Echantillonnage:

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

- La méthode d'échantillonnage ;
- La quantité d'échantillons à prélever ;
- Le matériel à utiliser ;

- 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
- Les conditions de stockage;

- Toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux;
- Les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

❖ **Contrôle :**

6.15. Les méthodes d'analyse doivent être validées. Toutes les opérations de contrôle décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique doivent être réalisées conformément aux méthodes approuvées.

6.16. Les contrôles effectués doivent être enregistrés.

6.19. Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, de la verrerie graduée, des solutions titrées, et des milieux de culture. Leur préparation doit se faire selon des procédures écrites.

❖ **Programme de suivi de la stabilité:**

6.26. Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème de stabilité (par exemple : tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.

6.27. L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

❖ **Transfert technique des méthodes d'analyse:**

6.38. Le transfert des méthodes d'analyse d'un laboratoire (le laboratoire à l'origine du transfert) à un autre laboratoire (le laboratoire destinataire) doit être décrit dans un protocole détaillé.

Références :

1. Guide des bonnes pratiques de fabrication (version du 6 mai 2019). Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé.
2. Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.
<https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2018/F2018046.pdf>
3. Fontanili Franck, et al. "Etude dynamique de l'ordonnancement d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique." *6e Conférence Francophone de Modélisation et SIMulation, Maroc*. 2006.
4. Sarker Md Moklesur Rahman. "Quality assurance, quality control & GMP for pharmaceutical products." *The Pharma World* (2014): 30-34.