

Chapitre 4

Contrôle de la qualité des médicaments

1. Introduction

Plusieurs catégories de médicaments non conformes existent: **malfaçons, contrefaçons** et **produits dégradés**. Or, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualité inférieure, et que 5% des antibiotiques vendus dans le monde sont des contrefaçons.

Divers facteurs en favorisent la circulation, nous retiendrons : les problèmes d'accessibilité aux médicaments favorisant l'émergence des marchés parallèles, la libéralisation du commerce international et l'absence de législation efficace tant au niveau national qu'international pour protéger la qualité des médicaments.

2. Notions du contrôle de qualité :

Un médicament n'est pas une simple mixture d'ingrédients chimiques, c'est un produit dynamique, c'est à dire que sa couleur, sa consistance, son poids et parfois son identité chimique peuvent varier entre le moment où il est fabriqué et le moment où il est consommé. «son équilibre complexe exige une approche totalement professionnelle et responsable (...)». Cette approche est dite « **qualité** ».

1. Le contrôle

Le mot « contrôle » peut être utilisé dans le sens de *vérification* ou dans celui de *maitrise*. Donc faire un contrôle consiste à mesurer, examiner, essayer, étalonner une ou plusieurs caractéristiques d'un produit ou service et de les comparer aux exigences spécifiées en vue d'établir leur conformité.

2. La qualité

La qualité, selon :

- L'association américaine des fabricants de produits pharmaceutiques : « c'est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit ».
- l'Association Française de Normalisation (AFNOR), est l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins de l'utilisateur.
- La définition donnée par ISO (International Standard Organisation) est: « ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produits ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites

3. La qualité d'un médicament

La qualité d'un médicament constitue l'un des critères permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Le dossier complet de demande d'AMM comprend quatre parties :

- ❖ Pharmaceutique (galénique et analytique)
- ❖ Toxicologique
- ❖ Pharmacologique
- ❖ Clinique

Le premier, le dossier pharmaceutique, a pour objectif de définir l'évaluation pharmaceutique qui a pour but de s'assurer la qualité pharmaceutique.

La qualité pharmaceutique porte sur (**la fabrication, le conditionnement et les contrôles**):

- L'origine, la composition qualitative et quantitative des principes actifs et des excipients, les méthodes de synthèse chimique ou les procédés d'extraction et de purification à partir de matériels biologiques.
- Description du procédé de fabrication et de mise en forme pharmaceutique.
- Les méthodes de contrôle à tous les stades de fabrication, la qualité des matières premières la nature et la teneur maximale des impuretés.
- Les méthodes de Contrôles effectués sur les produits finis
- Description des conditions de conservation, la péremption (la stabilité du produit est déterminée par des essais de vieillissement accélérés en conditions extrêmes ou en vraie grandeur) et du mode d'administration.
- Le conditionnement.

Lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM ou la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes.

4. Le Contrôle de la qualité (CQ)

« Représente l'ensemble des techniques et des activités qui sont utilisées pour répondre aux exigences en matière de qualité »

Contrôler la Qualité d'un médicament c.-à-d. faire des tests - en laboratoire- d'échantillons de médicaments comparés à des références de qualité reconnue.

Le Contrôle de la qualité couvre toutes les mesures prises, à savoir définition des spécifications, échantillonnage, tests, contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux d'emballage et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques.

5.L'objectif principal du contrôle de qualité

- D'étudier les normes pour les propriétés du produit ;
- D'évaluer les résultats ;
- Rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes.

5. Assurance Qualité

L'assurance de la qualité des médicaments est un large concept qui couvre tout ce qui peut influencer la qualité du produit. Elle regroupe toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est **sûr, efficace, de bonne qualité** et **acceptable pour le patient** (depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient). C.-à-d. assurer qu'un produit est conforme aux spécifications et aux normes existantes de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Elle s'applique à la fois à la qualité des produits proprement dits et à toutes les activités et services qui pourraient influencer sur la qualité. Grâce à l'AQ, on vérifie que les produits pharmaceutiques présentent toutes les propriétés requises pour l'emploi prévu.

L'AQ peut comprendre :

- Un système qualité ;
- Un environnement approprié pour le laboratoire ;
- Un personnel diplômé, formé et qualifié ;
- Des procédures et des dossiers de formation ;
- Un matériel convenablement entretenu et étalonné ;
- Des procédures de contrôle de la qualité ;
- Des méthodes documentées et validées ;
- Traçabilité et incertitude des mesures ;
- Des procédures de contrôle et de comptes-rendus ;
- Des mesures préventives et correctives ;
- Des tests de compétences ;

6. Les éléments techniques de l'évaluation et de la garantie de la qualité

Les éléments techniques d'un système d'assurance de la qualité devraient englober des normes de qualité strictes pour l'industrie pharmaceutique. Ces normes sont éditées dans les pharmacopées, des tests simplifiés et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sous la forme de recueils officiels de règles pharmaceutiques. Elles fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler. Le respect de ces normes de qualité et de sécurité nécessite **des instruments** et **des méthodes** fiables.

6.1 Les pharmacopées pour garantir la sécurité des médicaments

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les pharmacopées nationales de plus de 38 pays détaillent les spécifications et méthodes test pour les excipients et principes actifs les plus couramment employés. Les plus connues sont la Pharmacopée Américaine (USP) et la Pharmacopée Européenne (Ph.Eur.), harmonisant les réglementations de plusieurs états, ainsi que la Pharmacopée Japonaise (JP). Les pharmacopées sont un ouvrage officiel des exigences légales concernant l'identité, la teneur, la qualité, la pureté, le conditionnement, le stockage et l'étiquetage des principes actifs et autres produits à visée thérapeutique. Elles sont essentielles à connaître pour ceux qui souhaitent produire, tester ou distribuer des produits médicinaux.

6.2 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (OU B.P.F.)

La qualité des produits pharmaceutiques repose sur l'exécution correcte de toutes les opérations de fabrication et doit être assurée dès le début de celles-ci. Les principes des méthodes de contrôle de qualité à appliquer au niveau de la production sont exposés dans les " Règles de bonne pratique applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité ".

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les exigences de base des BPF sont les suivantes:

- Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications ;
- les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées
- Tous les moyens nécessaires à la mise en oeuvre des BPF sont fournis, y compris :
 - a) un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
 - b) des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
 - c) du matériel et des services adéquats ;

- d) des produits, récipients et étiquettes corrects ;
 - e) des procédures et instructions approuvées ;
 - f) un stockage et des moyens de transport appropriés ;
- Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis ; les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures

6.3 LES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE (OU B.P.L.)

Les bonnes pratiques de laboratoire visent à promouvoir la qualité et la validité des différents travaux de laboratoire. La première norme européenne en ce domaine, qui fut édictée en 1987 (directive 87/18/CEE amenant la directive 75/318/CEE) exige des laboratoires européens qu'ils effectuent leurs travaux conformément aux principes définissant les BPL.

En ce qui concerne les bonnes pratiques applicables aux opérations de contrôle de la qualité des médicaments, on se référera utilement au texte des BPF. Celles-ci définissent les normes applicables aux locaux et équipements affectés au contrôle de la qualité et à leur organisation, de même qu'aux opérations de validation. Elles réglementent les activités de contrôle de la qualité elles-mêmes, notamment les procédures d'échantillonnage, la documentation en matière de contrôle de la qualité, les procédures de libération des lots de médicaments et traite également des spécifications et procédures analytiques. Enfin, y est réaffirmé le principe d'indépendance du département chargé du contrôle de la qualité.

- 1 Procédures opératoires**
- 2 Appareillage**
- 3 Résultats**
- 4 Archivage**

7. Les moyens d'analyse pour la garantie de la qualité

7-1 Substances, préparations et spectres de référence

Un grand nombre de substances de références a été mis au point pour obtenir les résultats les plus fiables à l'aide d'une méthode analytique donnée, que ce soit pour une identification, pour une limitation d'impuretés ou pour un dosage. Cette méthodologie accroît beaucoup la fiabilité des méthodes de contrôle mais nécessite un travail important d'essais qui doit se faire en collaboration avec les différents acteurs de la mise en place de la qualité du médicament. Ces substances, ces préparations et ces spectres de référence sont fournis principalement pour être utilisés dans certaines épreuves physiques et chimiques ou bien certaines épreuves d'identification décrites dans les spécifications pour le contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques. Les substances de référence sont les étalons en cas de litige. Il faut également noter qu'une substance de référence, une préparation de référence ou un spectre de référence est choisi en vue de l'usage qui en est prescrit dans les monographies de la Pharmacopée et n'est pas nécessairement approprié à d'autres fins.

7.2 Tests simplifiés

Les objectifs fondamentaux des tests simplifiés (ou de base) destinés aux produits pharmaceutiques sont :

- constituer des méthodes simples et facilement applicables de vérification de l'identité des principes actifs en utilisant une gamme limitée de réactifs facilement disponibles;
- fournir un moyen pratique de confirmer l'identité d'un médicament lorsqu'il n'existe pas de laboratoires entièrement équipés;

- fournir un moyen de vérification rapide de l'identité dans les cas où il faut identifier chaque récipient d'un lot important (l'évaluation totale de la qualité d'un tel lot est généralement réalisée sur un échantillon constitué d'un mélange de prélèvements des divers récipients);
- indiquer si une altération importante s'est produite dans certaines substances dont on sait qu'elles se décomposent facilement dans des conditions défavorables.

Cependant, il faut bien noter que les tests simplifiés ne sont en aucun cas destinés à remplacer les normes qui figurent dans les monographies de la Pharmacopée. Celles-ci donnent une garantie de la qualité alors que les tests simplifiés ne servent qu'à confirmer l'identité.

5 L'acteur du respect de la qualité « Les laboratoires de contrôle pharmaceutique »

Les pouvoirs publics (ministère de la santé) créent un laboratoire de contrôle pharmaceutique, dont ils assurent la vérification par des analyses appropriées (des tests et dosages nécessaires) pour confirmer que les principes actifs, les excipients et les produits pharmaceutiques satisfont aux normes de qualité.

Un laboratoire de contrôle pharmaceutique est un établissement dont la création et le fonctionnement sont coûteux. De manière générale, il est recommandé que tous les pays aient au moins accès à un petit laboratoire où les analyses de base peuvent être effectuées, et que ces installations ne comportant au départ que le minimum nécessaire soient graduellement développées.

Les analyses peuvent parfois être réalisées convenablement et plus économiquement dans un autre établissement tel que le département de pharmacie d'une université ou un laboratoire indépendant par exemple. Il existe en outre des laboratoires internationaux de contrôle de la qualité qui peuvent effectuer des analyses pharmaceutiques à des prix très raisonnables.

L'OMS a mis au point des règles pratiques pour la création de petits laboratoires et de laboratoires de taille moyenne.

- 1 Le laboratoire doit être une entité légalement autorisée à fonctionner et qui peut être tenue pour juridiquement responsable.
- 2 Le laboratoire doit :
 - disposer d'un personnel d'encadrement et d'un personnel technique ayant l'autorité et les moyens nécessaires pour effectuer leurs tâches.
 - définir la structure organisationnelle et gestionnaire du laboratoire.
 - préciser les responsabilités et les relations entre les différents membres du personnel d'encadrement, d'exécution, de vérification du travail touchant à la qualité des analyses et/ou des étalonnages, des validations et vérifications ;
- 3 Le laboratoire, quelle que soit sa taille (avec ou sans sous-unités), doit disposer d'un système d'enregistrement central qui aura pour fonction de :
 - a) recevoir, distribuer et superviser les envois d'échantillons dans les diverses unités ;
 - b) tenir des dossiers sur tous les échantillons entrants et les documents qui les accompagnent ;
 - c) veiller à répartir précisément les responsabilités, notamment pour la désignation d'unités spécifiques chargées de types de médicaments particuliers ; et
- 4 Dans un grand laboratoire, la communication et la coordination doivent être garanties entre les différents membres du personnel analysant le même échantillon dans différentes unités.

En Algérie c'est le *LABORATOIRE NATIONAL DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ*

Le Ministère de la Santé et de la Population a mis en place un laboratoire national de contrôle de la qualité. Il a pour tâche de s'assurer de la réalité des essais mentionnés dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que du respect effectif des conditions de fabrication et de contrôle pendant toute la durée de vie du produit. Les actions sont menées en étroite collaboration avec l'Inspection de la Pharmacie.