

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 53

QUALITY BY DESIGN :
NOUVELLE APPROCHE PHARMACEUTIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mlle. Amal RHARS

Née le 29 Novembre 1993 à Casablanca

Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Implémentation – Qualité – Harmonisation – ICH – QbD.

JURY

Mr. B. E. LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

PRESIDENT

Mme. B. MEDDAH

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mr. Y. BOUSLIMANE

Professeur de Toxicologie

Mr. M. MEIOUET

Professeur de Droit Pharmaceutique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا
ما علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUY Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAUFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la
FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie

Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie

Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie



(mise en disponibilité)

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A Allah

*Tout puissant qui m'a inspiré, qui m'a choisi et guidé au bon chemin. Je vous
dois ce que je suis devenue.*

*Louanges et remerciements pour votre clémence
et miséricorde.*

A ma chère maman Khadija

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu m'as appris à être celle que je suis aujourd'hui. Tu étais prête à faire l'impossible pour moi. Ma Maman, mon amie si chère, tu es une mère unique et exceptionnelle.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon cher père Said

Je vous remercie pour tous vos sacrifices, votre amour, votre soutien et vos prières tout au long de mes études.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A ma très chère petite sœur Ikram

En plus de ma chère sœur, tu es aussi une amie éternelle.

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Je te souhaite la réussite dans tes études, qu'un jour tu seras ici à ma place en train de rédiger tes propres dédicaces de thèse.

A mon cher oncle Mustapha

*Permettez-moi de vous témoigner ma profonde gratitude pour votre
encouragements et affection.*

Merci pour votre soutien durant les moments difficiles.

*Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères. Je vous souhaite
le bonheur et la santé.*

A la mémoire de mes grands-pères

*Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous
me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera
toujours. Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble
et de vous exprimer tout mon respect.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous
accueillir dans son paradis...*

A mon cher fiancé Abdeljalil

*Tes sacrifices, ton soutien, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement
m'ont permis de réussir mes études.*

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit
témoignage de ma profonde reconnaissance.*

Merci d'être toujours là pour moi.

A Tous mes Amis et collègues

Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse et leur amitié.

*Qu'ils trouvent ici, le témoignage de tout mon amour et toute ma reconnaissance
pour leur infatigable soutien.*

Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.

*A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis
involontairement de citer.*

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation
de ce travail.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et
diminuer leurs souffrances.*

Remerciements



Mes remerciements à Notre Maître et président de thèse,

Monsieur Badreddine LMIMOUNI,

Professeur de Parasitologie,

*Grande a été notre joie et profonde notre gratitude lorsque vous avez accepté de
présider le jury de notre thèse en mettant votre confiance en notre travail.*

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites.

*Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences
professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité.*

*Veillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance, notre
profond respect et notre respectueuse considération.*

Que cette thèse soit l'expression de notre plus grande estime à votre égard.

Mes remerciements vont également à mon rapporteur de thèse,

Madame Bouchra MEDDAH,

Professeur de Pharmacologie,

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez témoignée, d'avoir accepté de diriger ce travail et avoir veillé à son élaboration.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre.

Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous devons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité, vos conseils avisés et votre accueil au sein du LNCM lors de mon stage d'externat.

En souvenir d'une agréable collaboration, que vous trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

Merci à Notre maitre et juge de thèse,

Monsieur Yassir BOUSLIMAN,

Professeur de Toxicologie,

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse et pour votre disponibilité. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir et vos précieux enseignements, que vous trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

Merci à Notre Maître et juge de thèse,

Monsieur Mohamed MEIOUET,

Professeur de Droit pharmaceutique,

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté
de siéger parmi notre jury.*

*Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous témoigner
respect et considération. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos
étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir et vos précieux
enseignements.*

Soyez assuré de nos remerciements sincères.

LISTE DES ABREVIATIONS

AELE	: Association Européenne de Libre Echange
AFMPS	: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AFNOR	: Association Française de Normalisation
AMDEC	: Analyse des Modes de Défaillance, de Leurs Effets et de Leur Criticité
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANDA	: Abbreviated New Drug Application
ANSES	: French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APD	: Aide publique au développement
API	: Active Pharmaceutical Ingredient
BLA	: Biologic License Application
BPF	: Bonnes Pratiques de fabrication
CMA	: Critical Material Attributes
CMC	: Chemistry Manufacturing Controls
CPP	: Critical Process parameters
CQA	: Critical Quality Attributes
CTD	: Common Technical Document
CtQ	: Critical to Quality
Cycle BPM	: Cycle Business Process Management
DFQ	: Design For Quality
DFSS	: Design For Six Sigma
DMADV	: Define, Measure, Analyze, Design, Verify

DMAIC : Define, Measure, Analyze, Improve and Control

DMF : Drug master file

DoE : Design of Experiment

DP : Data Processing

EFPIA : European Federation Of Pharmaceutical Industries Association

EMA / EMEA: European Medicines Agency

FDA : Food & Drug Administration

FMEA : Failure Mode Effects Analysis

FTA : Fault Tree Analysis

GMP : Good Manufacturing Practice(s)

HACCP : Hazard Analysis and Critical Control Point

HAZOP : Hazard and Operability Study

ICH : International Conference on Harmonization

IGWT : Internationale Gesellschaft für Warenwissenschaften und Technologie

IPC : Inprocess Controls

ISO : International Organization for Standardization

ISPE : International Society for Pharmaceutical Engineering

JPMA : Juvenile Products Manufacturers Association

JUSE : Japanese Union of Scientists and Engineers

KM : Knowledge Management

MHW : Ministry of Health and Welfare

NDA : New Drug Application

NTA : Notice to Applicants

OGD	: Notice to Applicants
OHSAS	: Occupational Health and Safety Management System
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OOS	: Out of Specification
PAR	: Proven Acceptable Range
PAT	: process analytical technology
PCCP	: Process Critical Control Points
PDCA	: Plan Do Check ACT
PFC	: Process Flow Chart
PFD	: Process Flow Diagram
PHA	: Process Hazard Analysis
PhRMA	: The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PMDA	: Pharmaceutical and Medical Device Agency
POS	: Potentiel Acceptable Range
PP	: Process Parameter
PQLI	: Product Quality Lifecycle Implementation
QA	: Quality Assurance
QbD	: Quality by Design
QbT	: Quality by Test
QDD	: Qualité des données
QOS	: Quality Overall Sumaary
QRM	: Quality Risk Management
QTPP	: Quality Target Product Profile

RLD : Reference Listed Drug
SMQ : System Management Quality
TAP : Technologie d'Analyse de Procédé
TPP : Target Product Profile
TQC : Total Quality Control
TQM : Total Quality Management
UPP : Unclassified Process Parameters
USP : United States Pharmacopeia

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les trois piliers de la qualité	4
Figure 2 : Correction des dysfonctionnements par objectifs qualité.....	12
Figure 3 : Diagramme Ishikawa.....	17
Figure 4 : Diagramme de Kano	19
Figure 5 : Cycle de Deming – Cycle BPM	20
Figure 6 : Les trois piliers du QbD.....	21
Figure 7 : Changement de paradigmes de la qualité	35
Figure 8 : Indicateur de la connaissance en fonction du temps	46
Figure 9 : Une illustration de la façon dont sous QbD l’identification des paramètres de processus critiques (CQA) et des attributs de matériaux critiques (CMA) est liée au QTPP et finalement au TPP qui représente la sécurité clinique et l’efficacité	50
Figure 10 : Un exemple d’identification des paramètres de processus et des attributs matériels avant le développement pharmaceutique.....	52
Figure 11 : Un exemple de stratégie de contrôle pour le processus pré-QbD	63
Figure 12 : Un exemple de stratégie de contrôle pour le processus QbD	66
Figure 13 : Outils du PAT.....	70
Figure 14 : La philosophie du Quality by Design.....	71
Figure 15 : Etapes DMAIC – DMADV – Six Sigma.....	75
Figure 16 : Méthodologie de DMADV	77
Figure 17 : Relation entre les GMP et les ICH Q8, Q9, Q10	90
Figure 18 : Succession d’étapes du QbD.....	93
Figure 19 : Relation fonctionnelle entre CMA – CPP – CQA.....	95

Figure 20 : Knowledge Space – Design Space – Normal Operating Range	97
Figure 21 : Le Design Space peut être établi au croisement de plusieurs propriétés.....	98
Figure 22 : Design control guidance	99
Figure 23 : QbD depuis le profil cible du médicament jusqu'à la libération de lots	100
Figure 24 : Un diagramme simplifié de contrôle qualité utilisant le QbT.....	105
Figure 25 : Diverses sources de variations dans un processus.....	108
Figure 26 : La conception de la qualité à l'avant se traduit par un risque plus faible à la commercialisation	112
Figure 27 : Récapitulatif des différences entre la mise en œuvre du QbT et du QbD	114
Figure 28 : Le triangle CTD.....	120

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les composantes du management de la qualité.....	8
Tableau 2 : Coût d'une non conformité commise en fonction de l'état d'avancement du produit.....	29
Tableau 3 : Classification des paramètres de processus.....	57
Tableau 4 : Impact de la classification des paramètres de processus sur la stratégie de contrôle	68
Tableau 5 : Six Sigma Vs DFSS	78
Tableau 6 : Comparaison entre la méthode traditionnelle et le Quality by Design	109
Tableau 7 : Avantages et inconvénients de l'application du concept du QbD	113

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Changements de paradigme du management de la qualité.....	26
Graphique 2 : Effet de la qualité sur la fidélisation.....	27
Graphique 3 : Zéro défauts	28
Graphique 4 : Coût de la non qualité au cours du temps.....	30



Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : généralités	3
I. La qualité:.....	4
1. Définition de la qualité :	4
2. Contrôle qualité	6
3. Assurance qualité :	6
4. Management qualité	7
5. Normes de l'Organisation internationale de normalisation :	9
6. Directives de la conférence internationale de l'harmonisation	10
II. La démarche de conception	11
1. Définition des objectifs.....	11
2. Connaissance du produit et des procédés	14
3. Design du processus qualité.....	15
3.1. Le diagramme Ishikawa.....	16
3.2. Le model de Kano	18
3.3. Gestion de qualité / gestion de processus	19
III. La conception de la qualité	21
IV. Chronologie synthétique de l'histoire de la qualité :.....	24
1. La rupture dans le paradigme de qualité.....	25
2. Effet de la qualité sur la fidélisation.....	27
3. Le profit de la satisfaction	27
4. Le coût de la non qualité.....	29
5. Joseph M. Juran –Total quality management (TQM)	30

5.1.	La trilogie de Juran.....	30
5.2.	Les sept premiers outils de la qualité	31
5.3.	Les sept nouveaux outils de la qualité.....	32
6.	Passage de l'approche traditionnelle QbT à l'approche moderne QbD	33
7.	ICH Q8 à ICH Q11 - Les 4 pieds de la chaise des documents (FDA) -	34
Chapitre II : Concept de la Quality by Design		37
I.	Objectifs de la QbD :	38
II.	Caractéristiques de la QbD :	41
III.	Eléments de la QbD:.....	41
1.	Quality Target Product Profile (QTPP).....	42
1.1.	Définition de TPP.....	42
1.2.	Définition de QTPP	44
2.	La connaissance préalable :	45
3.	Les attributs critiques de la qualité (CQAs).....	46
4.	Les attributs critiques de matériaux (CMAs).....	48
5.	Les paramètres critiques du processus (CPPs).....	50
5.1.	Paramètre de processus PP	50
5.2.	Le paramètre de processus non classifié UPP	51
5.3.	Le paramètre de processus critique CPP	53
6.	Management du risque:	58
7.	L'espace de conception (DS).....	61
8.	La stratégie de contrôle:.....	63
9.	La technologie analytique du processus (PAT)	69

IV.	Quality by design	71
1.	La conception de la qualité	71
2.	DMADV (Définir, Mesurer, Analyser, Concevoir et Vérifier)	75
2.1.	Définir la phase	75
2.2.	Phase de mesure	76
2.3.	Phase d'analyse.....	76
2.4.	Phase de conception	76
2.5.	Vérifier la phase	77
3.	Champ d'application du DFSS	78
4.	Six sigma contre DFSS.....	78
5.	Avantages du DFSS.....	78
6.	Directives de la conférence internationale de l'harmonisation.....	79
6.1.	ICH Q8 (Développement pharmaceutique).....	80
6.2.	ICH Q9 (Gestion des risques liés à la qualité).....	84
6.3.	ICH Q10 (Système de qualité pharmaceutique)	86
6.4.	ICH Q11 (Mise au point et fabrication de substances pharmaceutiques - entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques-)	88
	Chapitre III : Mise en œuvre et aspects réglementaires.....	92
I.	Etapes de la QBD:.....	93
1.	Définition du profil cible de la qualité du produit (QTPP).....	93
2.	Partie expérimentale :	94
3.	Identification des attributs critiques de la qualité (CQA) :	94
4.	Définition des paramètres critiques du processus (CPP) et des attributs critiques de matériaux (CMA)	95

5.	Analyse de risques renouvelée au fil du temps	96
6.	Détermination du design space	97
7.	Définition d'une stratégie de contrôle.....	99
8.	Amélioration continue par la collecte de données	100
II.	Application aux produits génériques :	101
III.	Comparaison QBD et QBT.....	105
1.	Quality by test	105
2.	Bénéfice et inconvénients du quality by design.....	110
3.	Bénéfices et freins pour l'industrie des generiques.....	114
IV.	Aspects réglementaires :	116
1.	Les procédures de mise sur le marché	116
1.1.	NDA – BLA	116
1.2.	AMM	117
1.2.1.	CTD M3.....	118
1.2.2.	Procédures communautaires	120
1.2.3.	Conseils pour la soumission d'une AMM en adoptant la QbD	122
2.	Les documents réglementaires de la QbD	123
	Conclusion	125

Résumés

Annexe

Références



Introduction

Le processus de développement conventionnel utilise une approche empirique qui nécessite un test continu des produits finals et une inspection pour déterminer la qualité. Les processus qui créent le produit final sont considérés comme fixes, opposés au changement et se concentrent uniquement sur la reproductibilité des processus. Cette approche ignore la variabilité du monde réel dans les matériaux et les contrôles de processus.

Quality by Design (QbD) est une approche proactive pour le développement de produits, le potentiel de réduire les requêtes de la FDA, le temps de révision et les données scientifiques pour accéder rapidement à la cause et à la résolution de toute déviation.

Quality by Design (QbD) est une approche moderne et scientifique qui formalise la conception du produit, automatise les tests manuels et rationalise le dépannage. Il utilise une approche systématique pour assurer la qualité en développant une compréhension approfondie de la compatibilité d'un produit fini avec tous les composants et processus impliqués dans la fabrication de ce produit.

QbD nécessite l'identification de tous les attributs critiques de la formulation et les paramètres du processus ainsi que la détermination de la mesure dans laquelle toute variation peut avoir une incidence sur la qualité du produit fini. Plus l'information générée sur l'impact - ou le manque d'impact - d'un composant ou d'un processus sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit, plus la souplesse commerciale est garantie par la qualité.



Chapitre I : généralités

I. La qualité:

1. Définition de la qualité :

Certains aspects du sens accordé à cette notion ont changé, et l'on ne peut nier que la problématique de la qualité a pris un tour extrêmement actuel, dont l'importance ne fait que s'affirmer au fil du temps. Originaire du monde industriel, la gestion de la qualité concerne aujourd'hui tous les secteurs de l'activité humaine et se développe en synergie avec les problématiques de la gestion de l'environnement et de la sécurité au travail [1].

En parlant de la qualité on se trouve devant trois notions : la conception, la production et la conservation. La qualité doit être respectée durant tout le cycle de vie du médicament. Il est ainsi très important de voir comment le produit est aperçu par les consommateurs et combien a coûté à l'industrie, à ce niveau on doit discuter les besoins, les exigences et le livrable. Le produit qui répond mieux à la qualité est celui qui répond à ces trois données. L'exigence est un besoin exprimé et exigé par le consommateur mais quand on parle de médicament ce n'est pas le patient qui exprime ses besoins c'est plutôt son état pathologique qui l'exprime. Dans ce cas, les besoins du patient ce sont les caractéristiques et les spécifications cités au niveau de l'AMM.



Figure 1 : Les trois piliers de la qualité.

La qualité est définie par l'AFNOR : « un produit ou service de qualité est un produit dont les caractéristiques lui permettent de satisfaire les besoins exprimés ou implicites des consommateurs ». La qualité est donc une notion relative basée sur le besoin. On doit en général rechercher davantage une qualité optimum, qu'une qualité maximum tout en respectant le QSE (qualité – efficacité – sécurité).

La qualité selon la définition de l'ISO est de : « démontrer son aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences légales et réglementaires applicables et accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système ».

Dans un article de 2004, Janet Woodcock (Directeur du Centre pour l'évaluation et la recherche des médicaments) a défini la qualité pharmaceutique comme un produit exempt de contamination et reproduit de manière reproductible le bénéfice thérapeutique promis dans l'étiquette au consommateur.

Enfin la qualité, c'est....

- la conformité d'un produit, d'un service, d'une organisation par rapport aux attentes implicites et explicites d'un client.
- faire bien dès la première fois, en recherchant toujours l'amélioration, et en satisfaisant toujours le client.
- un atout essentiel pour pérenniser les contrats et un avantage concurrentiel pour obtenir de nouveaux marchés.
- satisfaire les clients tout en cherchant à s'améliorer.

2. Contrôle qualité

Le contrôle qualité est une procédure ou une série de procédures visant à s'assurer qu'un produit manufacturé ou un service satisfait un ensemble défini de critères de qualité ou répond aux exigences du client. 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 communiqués aux responsables. Dans la foulée, 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).

Si le nombre d'unités défectueuses ou d'instances du service insuffisant est trop élevé, un plan doit être élaboré pour améliorer la production ou le processus de prestation du service, puis ce plan doit être mis en œuvre. Enfin, 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.

3. Assurance qualité :

Dans le cadre du développement de produits et de services, l'assurance qualité (ou QA pour Quality Assurance) désigne tout processus systématique

visant à vérifier qu'un produit ou un service en cours de développement est conforme à des exigences précises.

De nombreuses entreprises comportent un service distinct dédié à l'assurance qualité. Un système d'assurance qualité est réputé renforcer la confiance du client et la crédibilité d'une entreprise, améliorer les processus de travail et l'efficacité, et permettre à une entreprise de mieux concurrencer ses adversaires.

Le contrôle qualité est similaire, mais pas identique, à l'assurance qualité. Cette dernière est définie comme étant une procédure ou une série de procédures visant à s'assurer qu'un produit ou un service en cours de développement (donc avant que le travail ne soit terminé, contrairement au contrôle qualité qui intervient après) répond aux exigences spécifiées. L'assurance qualité est parfois regroupée avec le contrôle qualité, formant une seule expression (assurance/contrôle qualité).

4. Management qualité

Un Système de Management de la Qualité, SMQ, est l'ensemble des actions mises en place par une entreprise qui souhaite avoir une démarche qualité ou d'amélioration continue dans le but d'augmenter la qualité de sa production et son organisation.

Le management de la qualité est devenu une priorité pour les entreprises et se retrouve à tous leurs niveaux :

- Communication - marketing
- Production

- Vente
- Ressources humaines
- Logistique

La gestion de la qualité est traitée de deux façons :

- Dans chaque service
- De manière globale

L'entreprise établit sa démarche qualité, les services sont ensuite formés et responsables dans l'application des techniques de la qualité. (Tableau 1)

Tableau1: Les composantes du management de la qualité.

Management	de la qualité
Démarche qualité	<ul style="list-style-type: none"> • La démarche qualité est l'organisation de la qualité en général. • Elle a pour objectif d'améliorer la qualité et la gestion de la qualité, de proposer de meilleurs produits, services ou prestations aux clients, d'améliorer les conditions de travail et de faire évoluer les salariés.
Système qualité	Le système qualité regroupe tous les documents concernant la gestion de la qualité : La démarche qualité, Les certifications, Les normes, Les règlementations, les référentiels qualité, et le manuel qualité.
Audit qualité	<ul style="list-style-type: none"> • L'audit qualité est une évaluation de l'entreprise. • L'audit qualité permet de vérifier si les objectifs de qualité sont atteints et donner lieu à une certification ou une normalisation.
Contrôle qualité	Le contrôle qualité détenu rie si les produits ou les services vendus par l'entreprise répondent aux exigences du marché, à la demande du client, aux législations, au cahier des charges de l'entreprise, aux règles de normalisation ou de certification.
Assurance qualité	L'assurance qualité est un document où sont notés les objectifs en termes de qualité, les garanties et les méthodes employées pour la gestion de la qualité.
Charte qualité	Une charte qualité est un texte court et simple qui résume les engagements en terme de qualité pris par une entreprise.

5. Normes de l'Organisation internationale de normalisation :

Une norme est un document officiel réalisé par un organisme agréé. La normalisation est la rédaction de ces normes. Les établissements qui rédigent les normes sont appelés organisme de normalisation.

La norme doit impérativement :

- Lister les méthodes pour reproduire un produit ou un service,
- Être reconnue par les professionnels du milieu concerné.

L'Organisation Internationale pour la Normalisation est une organisation non gouvernementale éditrice de normes internationales (plus de 19.500). Constituée en réseau d'instituts nationaux de normalisation de 159 pays, selon le principe d'un membre par pays, son Secrétariat central est situé à Genève en Suisse et assure la coordination d'ensemble.

Selon la norme ISO 9000:2000 :

- la qualité est définie comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences.
- Le management de la qualité est défini comme un ensemble d'activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité.
- L'assurance de la qualité est définie comme la partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites.

6. Directives de la conférence internationale de l'harmonisation

La Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) a été créée en 1990. Elle provient d'une volonté commune des autorités compétentes et des représentants de l'industrie pharmaceutique de l'Union européenne, du Japon et des Etats Unis d'harmoniser un certain nombre d'exigences réglementaires pour faciliter la commercialisation des produits pharmaceutiques et ainsi promouvoir la santé globale dans le monde entier. La mission de l'ICH est de parvenir à obtenir des médicaments à usage humain enregistrés, de bonne qualité, à des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisants, et à des coûts raisonnables.

Pour y répondre, l'ICH est divisé en 4 grandes thématiques :

- Quality Guidelines (Exigences de Qualité)
- Safety Guidelines (Exigences de Sécurité)
- Efficacy Guidelines (Exigences d'Efficacité)
- Multidisciplinary Guidelines (Exigences Multidisciplinaires)

Au début des années 2000, le Comité de pilotage d'ICH perçut la nécessité de définir une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Elle devrait reposer davantage sur une assise scientifique solide et la gestion du risque, ainsi que sur un système de gestion de la qualité approprié.

Les normes ICH Q8, Q9 et Q10 ont ainsi été élaborées et tendent aujourd'hui à remplacer les BPF dans un système qualité plus large et surtout beaucoup plus réfléchi [2].

II. La démarche de conception

1. Définition des objectifs

Un objectif est un résultat mesurable à atteindre par un responsable ou une unité de travail dans un délai donné avec des moyens adéquats.

On dit d'un objectif qu'il doit être SMART:

- Spécifique
- Mesurable
- Ambitieux
- Réalisable
- Temps (déterminé sur une ligne du temps)

Les différentes catégories d'objectifs :

- **Objectifs quantitatifs** : volume de production (nombre de pièces administratives délivrées...)
- **Objectifs qualitatifs** : délais de production, nombre de réclamations, nombre d'anomalies
- **Objectifs de coût** : ils portent soit sur les moyens mis en œuvre (coût de l'informatique, du téléphone) soit sur le rapport entre la production et les moyens mis en œuvre
- **Objectifs de marge** : écart entre les recettes et les dépenses
- **Objectifs de progrès ou de projet** : il s'agit soit d'une démarche de changement dans la manière d'opérer qui conduit à une rupture avec le passé soit d'un investissement qui vise à accroître le potentiel de production (compétences du personnel,...)

L'objective qualité est un résultat à atteindre. Un objectif peut aussi s'appeler : fin, but ou cible selon ce qu'il représente :

- la fin d'un processus, projet (objectif de réalisation des activités)
- le but d'un processus est sa destination (le but du processus opérationnels est de réaliser le produit ou service)
- la cible d'un indicateur (mesure)

Les objectives qualité sont une exigence de l'ISO 9001 v 2015. Le paragraphe §6.2 "Objectifs qualité et planification des actions pour les atteindre".

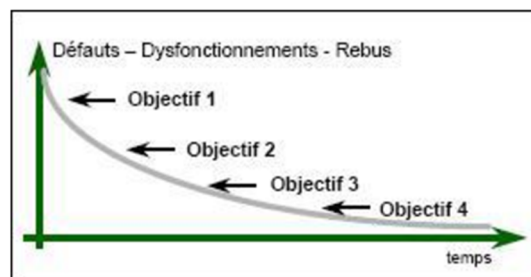


Figure 2: Correction des dysfonctionnements par objectifs qualité.

Il peut être de 3 natures différentes :

1. Objectif stratégique

Dans ce cas, ils sont en relation avec la politique ou la politique qualité de l'organisme. Ils sont souvent liés à des axes stratégiques. Les résultats à atteindre pour ces axes sont les objectifs.

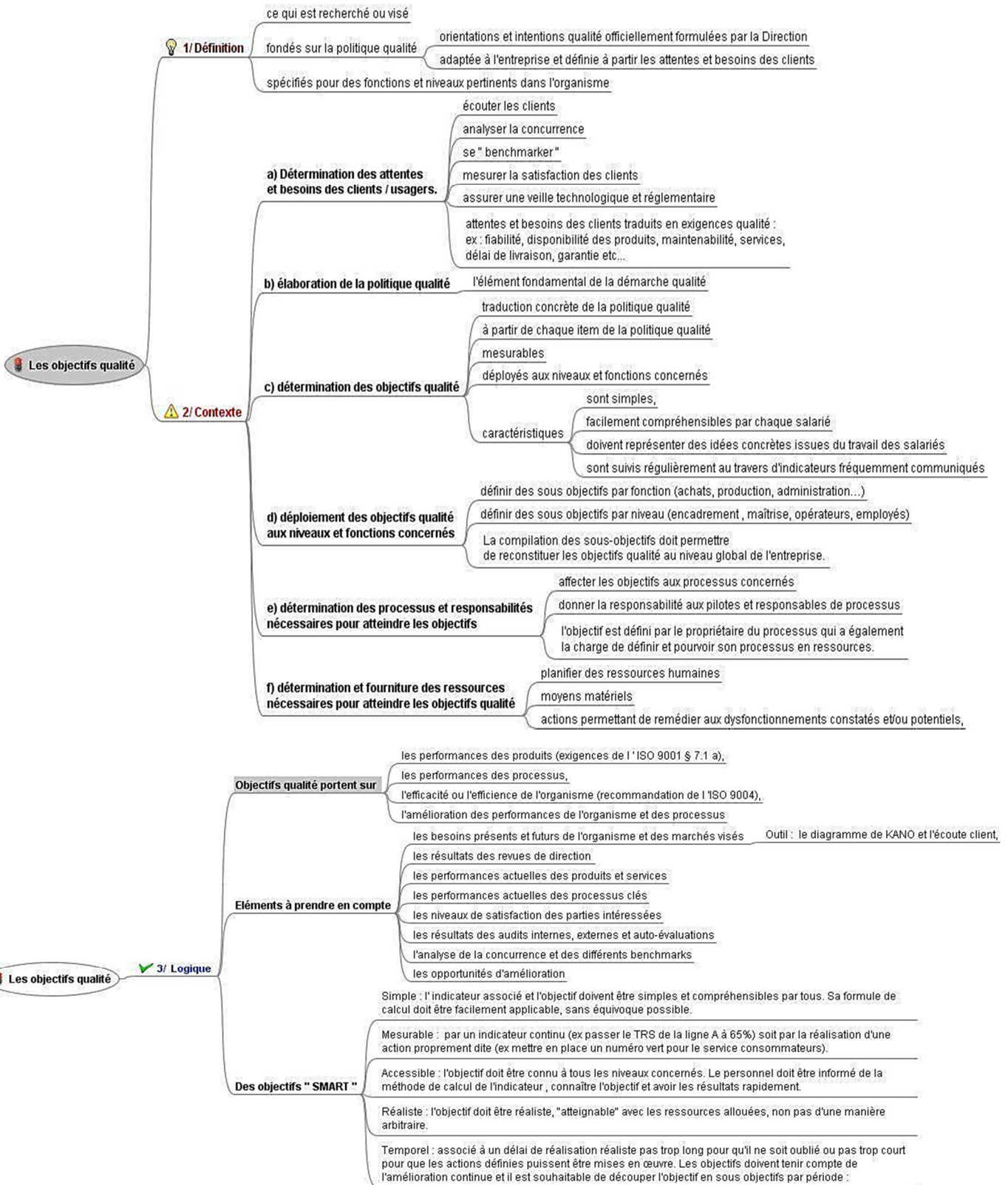
2. Objectif tactique

Il s'agit d'objectifs internes à l'organisme qui sont le plus souvent attachés à un processus. La notion d'objectif tactique est très peu utilisée dans les systèmes de management.

3. Objectif opérationnel

Les objectifs opérationnels sont attachés à un projet, un processus opérationnel ou une activité opérationnelle, un projet, un service ou un produit.

Récapitulatif des objectifs qualité :



2. Connaissance du produit et des procédés [3]

La gestion des connaissances est usuellement une démarche managériale pluridisciplinaire qui donne une cohérence à une organisation et une utilisation optimale des ressources. Dans le cadre du développement et de la fabrication des principes actifs pharmaceutiques, la gestion des connaissances, avec l'analyse du risque qualité, est un facilitateur dans la réalisation des objectifs stratégiques du système qualité pharmaceutique qui sont d'assurer la réalisation du produit, d'établir et maintenir une phase de maîtrise et de faciliter l'amélioration continue.

La connaissance du produit et du procédé doit être maîtrisée depuis le développement du produit jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation, incluse. La gestion des connaissances est définie dans l'ICH Q10 (Système Qualité Pharmaceutique) comme « l'approche systématique permettant d'acquérir, analyser, stocker et diffuser des informations relatives aux produits, aux procédés de fabrications et aux composants ».

Dans le développement du procédé, des travaux sont engagés pour développer une nouvelle connaissance scientifique permettant d'établir une maîtrise du risque c'est à dire pouvoir corrélérer dans un « espace de conception » les objectifs en sortie : les attributs critiques de l'API (Active Pharmaceutical Ingredient) avec les données d'entrées : les attributs qualité des matières et les paramètres critiques du procédé.

Au terme du développement chimique une compréhension scientifique des matières et du procédé peuvent être justifiées et initier une connaissance approfondie et une « stratégie de maîtrise » qui en découle pour en garantir leur qualité. La description des procédés qui vise à documenter de manière

structurée la connaissance produit / process s'inscrit comme l'un des éléments déterminants du Knowledge Management (KM). [3]

Elle constitue un outil évolutif de formalisation de la connaissance produit / procédé permettant de définir la stratégie de contrôle. Elle constitue un socle robuste pour les transferts industriels, les enregistrements réglementaires ou encore pour l'amélioration continue des procédés. En s'enrichissant tout au long du cycle de vie du produit et du procédé, depuis sa phase de conception jusqu'à l'arrêt du produit, la description des procédés fait partie intégrante de l'approche de Quality by Design (QbD) conceptualisée par les guides ICH Q8 et Q11.

3. Design du processus qualité

La qualité est ce que le client attend d'un produit ou d'un service. Cela dépend fortement de vos clients ou votre public cible. Le motif d'un client peut être par exemple: fiabilité, durabilité, beauté, goût, accessibilité, disponibilité, prestige, etc. Mais ça peut tout aussi être – paradoxalement – un prix bas; ainsi, un client peut acheter un produit blanc parce qu'il n'apprécie pas le coût supplémentaire pour un produit de marque.

Il s'agit donc de bien savoir pourquoi les clients achètent vos produits ou services; et pourquoi ces clients sont prêts à payer. Les critères de qualité reflètent la valeur de votre produit ou service. Quand il s'agit d'un nouveau produit ou service, vous devez déterminer sur quelle base celui-ci 'fera la différence'. Il est donc essentiel de déterminer les critères de qualité pour votre produit ou service. Selon le jargon Six Sigma, cela s'appelle "la voix du client" ('voice of the customer') [4].

L'implémentation des processus d'entreprise est déterminée en grande partie par ces critères de qualité. Ainsi, si une grande précision est un des critères de qualité pour un fabricant de montres suisses, ces montres seront soumises à un écart extrêmement faible aux spécifications. Ceci sera traduit par un contrôle de qualité très sévère si bien des pièces que des produits intermédiaires et des produits finis.

Dans ce cas, le client sera disposé à payer plus pour les coûts élevés causés par ce contrôle de qualité. D'autre part, un magasin de rabais, qui rivalise surtout sur base de prix, va concentrer ses processus d'entreprise sur l'efficience et les grands volumes qui devront compenser les faibles marges.

Pour une telle entreprise, le client n'est pas prêt à payer des coûts "inutiles" pour un contrôle de qualité exagéré. Un contrôle de qualité marginal sera suffisant.

3.1. Le diagramme Ishikawa [4]

Bien qu'un diagramme Ishikawa soit souvent utilisé pour identifier les causes fondamentales (root-causes) des problèmes, ce diagramme aide également à déterminer quelles caractéristiques des processus peuvent avoir un impact sur les critères de qualité prévus.

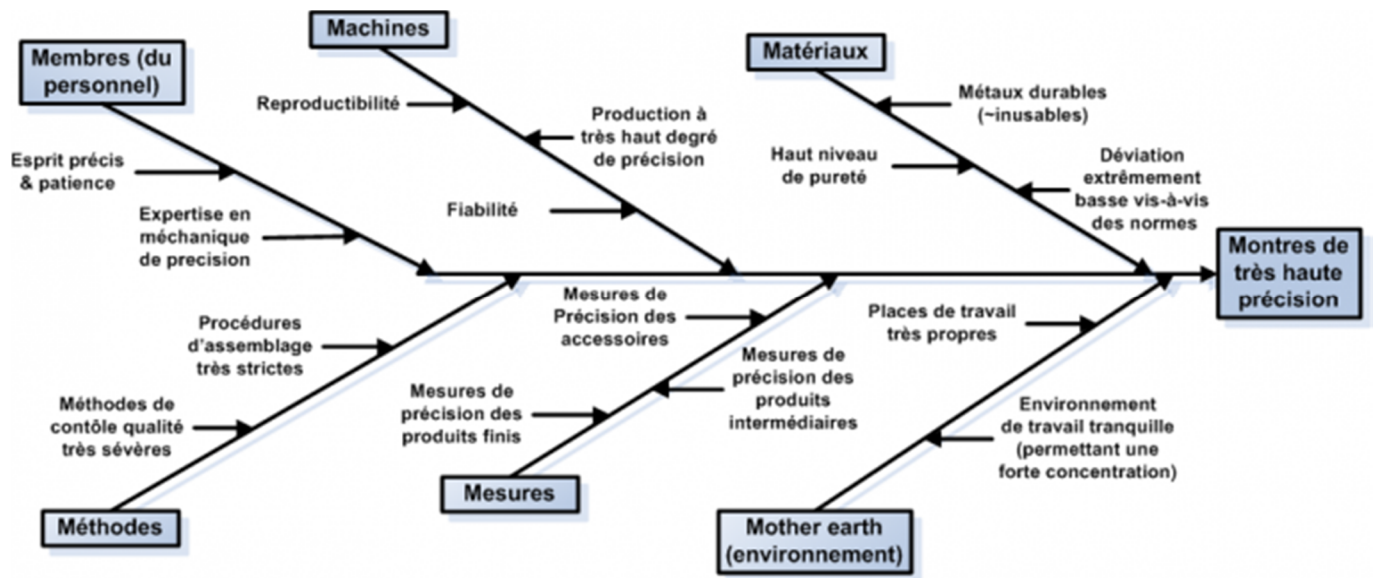


Figure 3: Diagramme Ishikawa

L'exemple ci-dessus illustre les caractéristiques de processus – classés en 6 catégories “M” (Machines, Matériaux, Méthodes, Mesures, Membres du personnel et “Mother earth” ou environnement) qui ont un impact sur le critère de qualité “une grande précision” des montres suisses. Remarquez que ce diagramme n'est qu'une première étape. Ainsi, on peut par exemple déterminer comment améliorer davantage la caractéristique “expertise en mécanique de précision”; en investissant dans des formations, ou dans de la Recherche & Développement (R&D), etc. Dans ce cas, il faudra tenir compte de ces caractéristiques – “formation du personnel” et “Recherche & Développement” – dans le (re)design du processus.

3.2. Le model de Kano [4]

Un concept moins connu est le model de Kano (développé par Dr. Noriaki Kano), qui permet de déterminer les niveaux pour les critères de qualité. On distingue notamment 3 niveaux:

1- **Besoins fondamentaux ou “attentes de base”**: un produit ou service ne répondant pas à ce niveau, a peu ou aucune chance d’être acheté, car la satisfaction du client sera trop faible. Ainsi, une montre dont la précision n’est pas suffisante, ne sera pas un “best-seller”.

2- **Apports attractifs ou extras**: quand ce niveau est atteint, le produit ou service va dépasser les attentes du client, résultant en une satisfaction du client élevée. Un montre avec une bonne précision, mais qui en plus a un très beau design, sera plus vendue qu’un montre avec une même précision et à un prix comparable, mais moins attrayante point de vue design.

3- **Excès**: certains critères de qualité n’ont pas de valeur pour certains clients en n’auront donc aucun impact sur la satisfaction; ils peuvent même être contre-productifs s’ils résultent en un prix plus élevé. Une montre offrant une garantie d’étanchéité jusqu’à une profondeur de 100 m sous l’eau sera un “excès” pour la plupart des gens ne pratiquant pas de sports nautiques; en tout cas si ceci implique un prix plus élevé. Ce critère de qualité n’aura que de valeur pour par exemple des plongeurs.

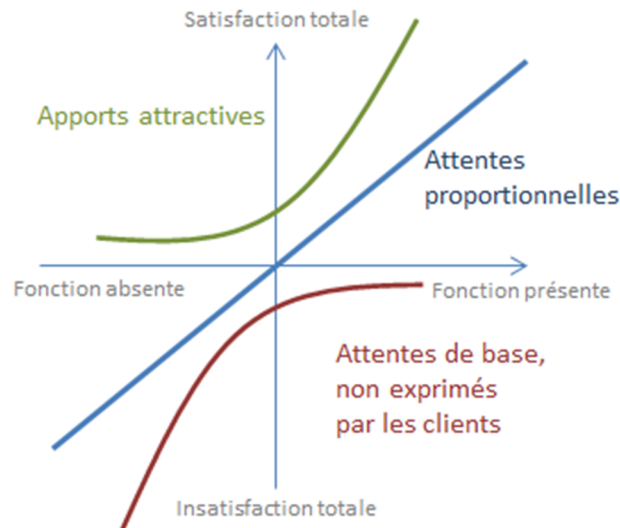


Figure 4: Diagramme de KANO

Remarquez que les deux modèles (Ishikawa et Kano) sont complémentaires. Ishikawa permet d'identifier toutes les caractéristiques de processus pouvant impacter un critère de qualité. Le modèle de Kano considère plutôt le niveau qu'un tel critère de qualité devrait atteindre afin d'optimiser la satisfaction client. Idéalement, on applique les 2 pour chaque critère de qualité identifié [4].

3.3. Gestion de qualité / gestion de processus

Les deux disciplines ont un objectif similaire. En effet, la gestion de qualité plaide à la connaissance des propres processus d'entreprise, afin de pouvoir déterminer où les dysfonctionnements se présentent; dans le but d'appliquer une amélioration structurelle pour éviter qu'une telle faute se reproduise dans le futur. Alors que la gestion de processus cherche à optimiser les processus, afin de fournir un produit ou service ayant un rapport qualité/prix optimal (= valeur optimale).



Figure 5: Cycle de Deming - Cycle BPM

D'autre part, des termes comme cercle de Deming – ou cycle PDCA – plutôt connu en gestion de qualité forme également la base du (Business) Process Management. On retrouve d'ailleurs ce même principe dans le “cycle BPM”. Tous deux visent une amélioration continue des processus, afin de garantir ou d'optimiser la valeur pour le client. Les deux cercles ci-dessus illustrent l'aspect cyclique des deux disciplines.

Il est donc important de d'abord bien comprendre et définir quels sont les critères de qualité pour vos (groupes de) clients afin de (re)configurer les processus d'entreprise en conséquence. Ainsi, un strict contrôle de qualité sera plus important pour un producteur de montres suisses à haute précision que pour un producteur étant actif dans un “segment bas du marché”. [4]

Pour ce dernier, ce sera plutôt le contrôle de coûts qui sera plus important. Et ceci se traduira dans un différent design des processus.

III. La conception de la qualité [5-10]



Figure 6 : Les trois piliers du QbD

La Food and Drug Administration (FDA) [5-7] et l'industrie pharmaceutique [8-10] parlent de la qualité par la conception, et il existe de nombreux termes importants qui sont utilisés dans le cadre de cette discussion. Cependant, les commentaires de l'industrie indiquent qu'il existe encore beaucoup de confusion dans l'industrie générique quant à la signification de la qualité par la conception et sa nomenclature associée [5].

Traditionnellement, la relation entre les attributs des produits et la qualité des produits n'a pas été bien comprise et, par conséquent, la FDA a assuré la qualité grâce à des spécifications strictes basées sur les propriétés observées de l'exposition ou des lots de parcours cliniques et des commandants contraignant pour utiliser un processus de fabrication fixe.

Dans cette approche, les spécifications sont évaluées non pas parce qu'elles sont liées à la qualité du produit, mais parce qu'elles sont capables de détecter les différences de lot par lots qui peuvent avoir des conséquences thérapeutiques. L'accent mis par la FDA sur la qualité par conception a commencé par reconnaître que l'augmentation des tests n'améliore pas la qualité des produits (cela a longtemps été reconnu dans d'autres industries).

L'équation suivante indique d'où provient la qualité:

Pharmaceutical Quality = f (substance médicamenteuse, excipients, fabrication, emballage).

Pour que la qualité augmente, elle doit être intégrée au produit. Pour ce faire, il faut comprendre comment la formulation et les variables du processus de fabrication influent sur la qualité du produit; c'est la fonction f dans l'équation ci-dessus.

Quality by design (QbD) est un concept qui estime que cette qualité devrait être désignée dans le produit et que les crises et les problèmes de qualité les plus proches se rapportent à la manière dont un produit a été conçu en premier lieu. [11]

Woodcock [12] a défini un produit médicamenteux de haute qualité comme un produit exempt de contamination et délivrant de manière fiable le bénéfice thérapeutique promis dans l'étiquette au consommateur. L'accentuation de l'APD (Aide publique au développement) a permis de reconnaître que l'augmentation des tests n'améliore pas nécessairement la qualité du produit.

La qualité doit être intégrée au produit. Au fil des ans, le QbD pharmaceutique a évolué avec la publication de l'ICH Q8 (R2) (Pharmaceutical Development), ICH Q9 (Quality Risk Management) et ICHQ10 (Pharmaceutical Quality System) [13-15].

En outre, le QCHQ Q8, Q9 et Q10 de l'ICH ; the Q8 / Q9 / Q10 et ICH Q11 (Développement et Fabrication de Substance Médicale) ont été publiés, ainsi que les conclusions de l'évaluation parallèle par la FDA-EMA (L'Agence européenne des médicaments) des éléments de la commercialisation de Quality-By-Design [16-19].

IV. Chronologie synthétique de l'histoire de la qualité :

L'histoire de la qualité, est aussi vieille que la civilisation. Le premier département de la science des marchandises fut instauré à l'Université de Padoue en Italie en 1549 [24]. Jusqu'au XVIIIème siècle, la production était encore dans un système d'artisanat. Le système Industriel, qui met l'accent sur l'inspection du produit et la production en série, a seulement commencé en Grande-Bretagne au milieu des années 1750 et a grandi dans la révolution industrielle au début du XIXème siècle [25].

La qualité s'oppose à la quantité en ce qu'elle n'est pas mesurable et ne comporte que des degrés d'intensité : " Une chose blanche est dite, en effet plus ou moins blanche qu'une autre, et une chose juste, plus ou moins juste qu'une autre." [26].

Les équipes des services Lean 6 Sigma sont souvent confrontés aux équipes Qualité. En désaccord sur de nombreux points, ces deux services devraient pourtant être les meilleurs amis.

Culturellement, un qualiticien est vu le plus souvent comme un producteur de papier en charge de s'assurer de la traçabilité des actions, de la résolution des problèmes...Culturellement aussi, Le praticien Lean 6 Sigma est vu comme un empêcheur de tourner en rond et de s'assurer que les problèmes ne reviennent pas.

Déjà parce que dans le paradigme le plus courant, le praticien Lean 6 Sigma vise à faire vite et qui dit vite dit mal fait. Ensuite parce que le qualiticien, dans une société toujours plus administrative, se transforme en secrétaire, contrôleur des travaux finis, et perd en chemin son bon sens et sa mission de chercher les causes racines et les éradiquer.

Il faut voir la performance non pas seulement comme le fait d'aller plus vite mais voir surtout de le faire mieux. Mieux voulant dire plus rapidement, meilleure qualité...Il faut voir la qualité comme le souhait d'apporter le maximum de valeur ajoutée vis-à-vis du client.

1. La rupture dans le paradigme de qualité

Le paradigme de la qualité repose sur deux principes fondamentaux :

- Une attention centrée sur la compréhension et la mesure de la satisfaction du client.
- Un accent sur la satisfaction des équipes, par opposition avec les systèmes de sanctions et de récompenses individualisées.

W. A. Shewhart explique comment les entreprises ont commencé par vérifier la qualité des produits avec des méthodes non adaptées, et comment ce qui deviendra la TQM (initialement nommé TQC : Total Quality Control) a permis de les aider. Il étudie le concept de contrôle statistique dans le cadre de la connaissance des choses et montre comment on peut améliorer la motivation et la coopération en toutes circonstances autour de cette connaissance.

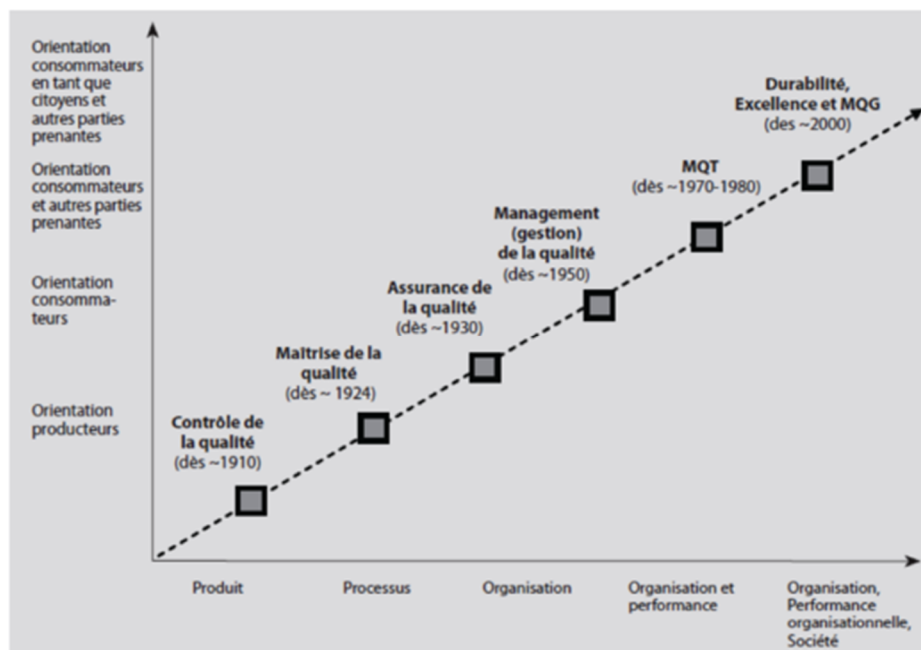
Ils fondent ces théories sur les principes suivants :

- La compréhension des attentes de clients est fondamentale pour atteindre la satisfaction et garantir la pérennité de l'entreprise.
- Il fait le procès du management par objectif, coupable selon lui d'une culture du « bouc émissaire » poussant la volonté individuelle plutôt que le travail et l'amélioration du collectif.

Le graphique ci-dessous montre l'évolution dans le temps de la TQM. Cette évolution s'effectue selon 2 axes :

- En abscisse, une évolution de l'entreprise à être centrée uniquement sur le produit vers la prise en compte d'un plus grand nombre de critères comme l'organisation, l'environnement, les aspects sociétaux...
- En ordonnée, on retrouve une évolution de l'entreprise vis à vis des contraintes de fabrications vers la prise en compte du client tant en tant que consommateurs qu'en tant que citoyens.

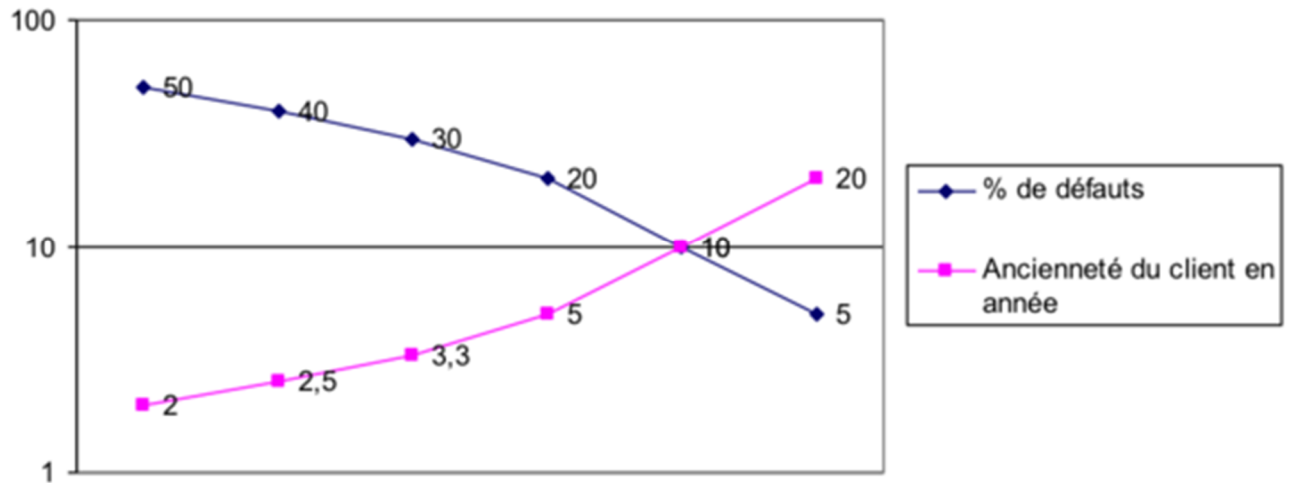
Autrement dit, la TQM se veut atteindre un niveau de qualité non pas seulement sur la satisfaction des besoins « primaires » exprimés à court terme, mais également l'atteinte de la satisfaction de manière beaucoup plus globale comme l'environnement par exemple. D'où la justification de l'utilisation du terme de TOTAL.



Graphique 1: Changements de paradigme du management de la qualité.

2. Effet de la qualité sur la fidélisation

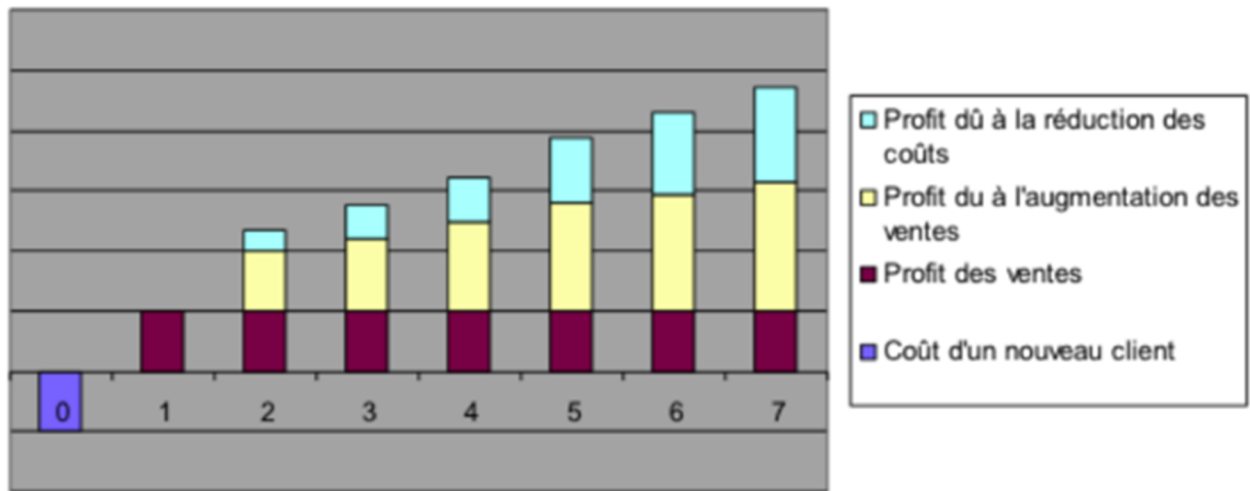
La recherche permanente de qualité a pour conséquence la fidélisation du client. Une étude [27] montre l'impact de la fidélisation sur la rentabilité d'une entreprise. Il montre que le pourcentage des défauts est lié à la fidélisation du client.



Graphique 2: Effet de la qualité sur la fidélisation.

3. Le profit de la satisfaction

Cette fidélisation est bien entendue source de rentabilité. Nombreuses études montrent l'importance du coût d'un nouveau client vis-à-vis des gains avec un client déjà existant.



Graphique 3 : Zéro défauts

Cette influence se porte en particulier sur l'augmentation des ventes, le client lui-même achète plus et a une influence d'achat sur son environnement, et sur la réduction des coûts par économie d'échelle.

En conséquence, la recherche de la qualité est une stratégie long terme ayant des conséquences sur l'ensemble de la chaîne de valeur : gain de part de marché et de profit (plus longtemps le client reste, plus il est rentable), induit une diminution des coûts.

Cependant, pour manager la qualité, il faut pouvoir mesurer. Des indicateurs de mesures de la fidélisation des clients et du nombre de défauts doivent être mis en place. Pour une stratégie de long terme, il faut satisfaire la triade client, employé et actionnaire.

Une étude [28] montre que 5% de réduction des défauts augmentent de 25 à 100% la rentabilité de l'entreprise. En outre, le dirigeant de Lexus USA, Dave ILLINGSWORTH, précise : « *La seule mesure de la satisfaction client se fait sur la répétition des achats que celui-ci effectue* ». [29]

4. Le coût de la non qualité

La production des pièces avec des défauts augmente l'insatisfaction du client, mais génère un coût supplémentaire à l'entreprise.

Ce coût peut être bénin s'il est singulier et réparable en fin de chaîne de valeur, mais il peut être multiplié par 150 par rapport à une détection au niveau de la phase de conception du défaut.

Le tableau 2 ci-dessous [30], montre une échelle de valeur du coût de réparation d'un défaut en fonction de l'état d'avancement du projet.

Opération	Marketing	Conception	Industrialisation	Approvisionnement	Fabrication	Assemblage	Produit fini	Client
Coefficient min	1	3	5	10	20	50	100	500
Coefficient max		7	10	25	100	400	2000	10000

Tableau 2: Coût d'une non conformité commise en fonction de l'état d'avancement du produit.

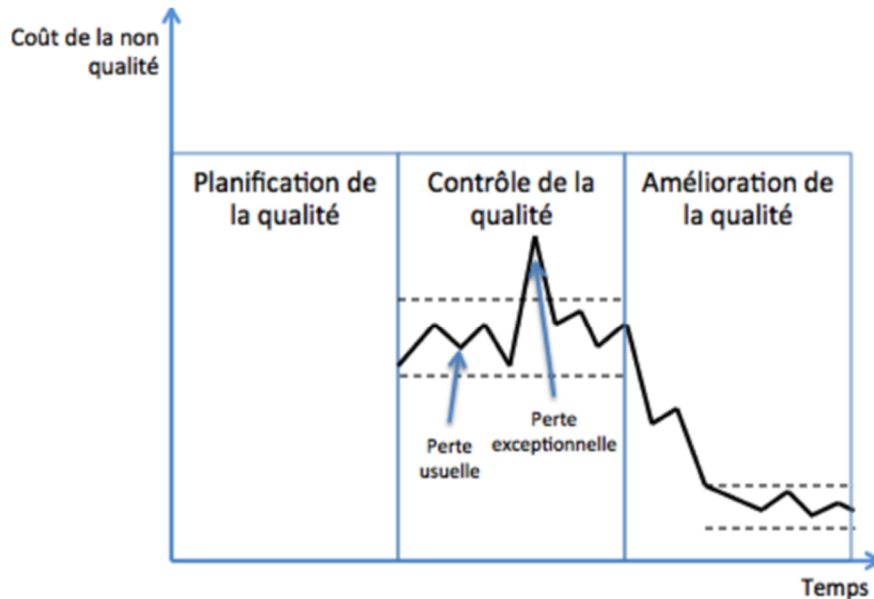
Cette observation repose sur le fait que plus un défaut est détecté tard dans le processus et plus il coûte cher à l'entreprise. Les chiffres sont difficilement identifiables clairement, mais globalement, nous pouvons les scinder en 2 parties :

1. Les chiffres facilement mesurables : Rebuts, Retouches, Pénalités...
2. Les éléments difficilement ou non mesurables : Temps de gestion, Recyclage, Stockage, Manutention, Transport, Urgences, Désorganisation, Image de marque, Clients perdus...

5. Joseph M. Juran –Total quality management (TQM)

5.1. La trilogie de Juran

Dans la lignée de l'état d'esprit de la roue PDCA, Juran propose une trilogie [31] pour la mise en œuvre de la TQM. Cette trilogie est synthétisée dans le graphique ci-dessous :



Graphique 4: Coût de la non qualité au cours du temps.

Le diagramme représente en abscisse le temps et en ordonnée le coût de la non qualité. Cette représentation de l'amélioration suit la logique des cartes de contrôles ; dans la phase de contrôle de la qualité, l'objectif est de pouvoir distinguer les pertes chroniques des pertes exceptionnelles, permettant par la suite de supprimer les causes des pertes exceptionnelles et de maîtriser et réduire les causes des pertes chroniques.

Juran définit les 6 étapes suivantes :

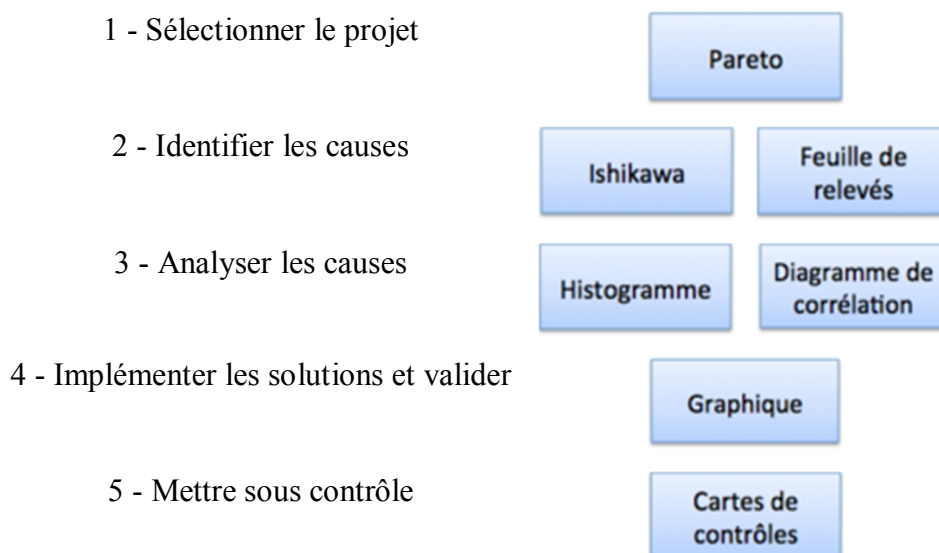
1. Prouver de la nécessité d'améliorer
2. Etablir la vision

3. Identifier les projets d'améliorations
4. Mettre en place les équipes
5. Fournir aux équipes les ressources, formations et motivations pour diagnostiquer les causes et identifier les solutions.
6. Mettre en place les moyens de contrôles pour maintenir les gains.

D'une manière plus générale, la mise en place du management de la qualité totale va demander la mise en œuvre de nombreux outils permettant de résoudre les problèmes et d'améliorer la qualité. Nous distinguons 2 grandes familles d'outils que nous détaillons ci-dessous.

5.2. Les sept premiers outils de la qualité

Les outils simples d'aide à la réflexion, à l'analyse, à la méthode, utilisables par tout public sans formation particulière. C'est la JUSE (Japanese Union of Scientists and Engineers) qui fera la première diffusion systématique en 1977, de 7 outils "tout public" sélectionnés pour la simplicité de leur utilisation. Ces outils ont été dénommés les "7M" :



5.3. Les sept nouveaux outils de la qualité

Les outils complexes utilisés dans les domaines de l'ingénierie, de la logistique, de la métrologie, des statistiques, par les services de planification et de méthode,... Ces outils ont souvent été créés au début du siècle dernier. La plupart d'entre eux figurent dans le livre de Joseph Juran (1951) « Quality Control Handbook », guide rassemblant les concepts, outils et démarches applicables à l'amélioration de la qualité.

Elaboré dans une logique de résolution de problèmes, nous retrouvons le schéma suivant :

1 - Définir le problème et trouver les causes

Diagramme
des affinités

Diagramme
des relations

2 - Rechercher des solutions

Diagramme en
arbre

Diagramme
matriciel

3 - Choisir les solutions

Matrice de
décision

4 - Planifier et suivre les projets

Diagramme de
décision

Diagramme en
flèche

6. Passage de l'approche traditionnelle QbT à l'approche moderne QbD

La Quality by Test (QbT) était le seul moyen de garantir l'authenticité des produits pharmaceutiques avant que la FDA ne lève les bonnes pratiques de fabrication (cGMP) [32], ce qui est une approche sans compréhension claire des processus. Afin de résoudre ce problème, la FDA a généralisé Quality by Design (QbD) dans le domaine de la pharmacie [33]. L'industrie pharmaceutique, QbD apporte la rentabilité et la simplicité du processus de fabrication en réalité.

Plusieurs outils sont utilisés pour rendre QbD systématiquement appliquée au domaine pharmaceutique, à savoir Design of experiment (DoE), l'analyse des risques et la technologie analytique du processus (risk assessment and process analytical technology) (PAT).

QbD est basé sur la compréhension approfondie de la façon dont les matériaux et les paramètres de processus affectent le profil des produits finaux. Les paramètres suivants sont définis pour décrire ces caractéristiques: Quality target product profile (QTPP); critical quality attributes (CQAs); critical material attributes (CMAs) and critical process parameters (CPPs) [34].

Les applications de DoE et PAT dans le domaine pharmaceutique seront expliqués et discutées en détails dans les parties qui suivent, ainsi que le reste des paramètres tels que CPP, CMAs et CQA dans le système QbD.

En plus de DoE, PAT est également un outil important de QbD, en obtenant des paramètres technologiques et matériels en ligne, il joue un rôle dans le suivi en temps réel du processus pharmaceutique sans interruption. Pour réussir la mise en œuvre du PAT, il existe trois outils étape par étape

(notamment conception, analyse et contrôle) et quatre outils PAT dans la conception et l'optimisation des formulations de médicaments et du processus de fabrication, les quatre outils PAT sont les suivants [35]:

- (1) outils multivariés pour la conception, acquisition et analyse de données;
- (2) analyseurs de processus;
- (3) outils de contrôle de processus;
- (4) outils d'amélioration continue et de gestion des connaissances.

En conclusion, avec l'aide de DoE et PAT avec d'autres outils QbD, une compréhension approfondie du processus pharmaceutique peut être obtenue et une qualité stable des produits peut être assurée contrairement à la QbT.

7. ICH Q8 à ICH Q11 - Les 4 pieds de la chaise des documents (FDA) -

L'objectif est d'intégrer la science au cycle de vie du produit ou du procédé dans le cadre d'un système intégré de management de la qualité (ICH Q10). La définition de la qualité par la conception (Quality by Design - ICH Q8) est ainsi : « une approche systématique du développement qui commence avec des objectifs prédéfinis et souligne la nécessité de comprendre le produit et de maîtriser les procédés, basée sur une science solide et la gestion du risque qualité ».

L'intention pour les autorités est que l'industrie pharmaceutique atteigne cet état désiré d'un secteur efficace, agile et flexible au maximum, pour produire de façon fiable des produits de haute qualité, avec le minimum de surveillance réglementaire.

L'intégration systématique d'une approche étendue nécessite qu'un système qualité (ICH 10) robuste vienne appuyer ces nouvelles démarches scientifiques et approches innovantes.

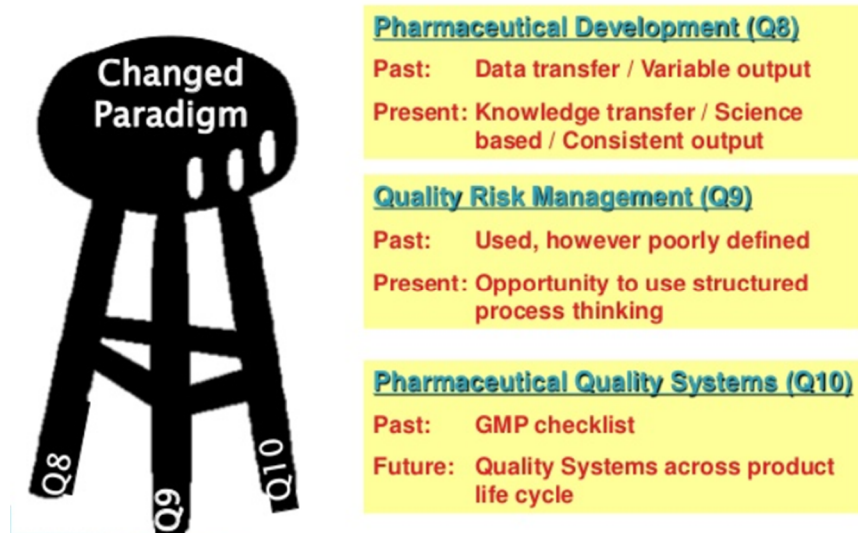


Figure 7 : Changement de paradigmes de la qualité

La conception et le développement intégral d'un principe actif, et leur documentation dans un dossier maître conforme à l'approche « Quality by Design » imposent cependant la mise en place de processus nouveaux qui engagent toutes les forces vives de l'entreprise. Une fois élaborés, ceux-ci sont soumis à un questionnement continu pour leur aboutissement et leur maîtrise.

Les ICH Q9 (2006) sont des lignes directrices concernant les principes et outils de gestion des risques qualité qui peuvent être appliqués au développement, à la fabrication, à la distribution et à la documentation des processus tout au long du cycle de vie des substances pharmaceutiques.

Sur ces fondations, ont été publiées les lignes directrices sur le développement pharmaceutique (ICH Q8, 2009) qui recommandent de présenter les connaissances acquises sur un produit et son procédé de fabrication par la

mise en œuvre d'approches scientifiques et la gestion des risques de la qualité. Le fabricant de substances pharmaceutiques doit ainsi apporter une compréhension globale du produit et des processus de fabrication. De la sorte, le dossier CTD peut être élaboré pour une première soumission, et la connaissance du produit s'amplifiant, des modifications (ou 'variations') peuvent être envisagées tout au long de la vie du produit. Le degré de souplesse de la réglementation sur ces variations devient alors fondé sur le niveau de pertinence des connaissances scientifiques fournies.

Enfin, la directive ICH Q11 (2012) applicable aux principes actifs pharmaceutiques concerne l'harmonisation des principes scientifiques et techniques afin de décrire et de justifier les processus de développement et de fabrication des APIs.



Chapitre II :
Concept de la Quality
by Design

I. Objectifs de la QbD :

La QbD pharmaceutique est une approche systématique du développement qui commence par des objectifs prédéfinis et met l'accent sur la compréhension et le contrôle des produits et des processus, sur la base d'une science solide et d'une gestion des risques de qualité [13]. Les objectifs de la QbD pharmaceutique peuvent inclure ce qui suit:

- ❖ Développer des spécifications significatives de qualité des produits basés sur la performance clinique
- ❖ Accroître la capacité des processus et réduire la variabilité et les défauts des produits en améliorant la conception, la compréhension et le contrôle des produits et des procédés
- ❖ Accroître le développement des produits et les efficacités de fabrication l'analyse des causes profondes et la gestion du changement après approbation

En vertu de la QbD, ces objectifs peuvent souvent être atteints en liant la qualité du produit aux performances cliniques souhaitées, puis en concevant une formulation et un processus de fabrication robustes afin de fournir de manière cohérente la qualité souhaitée du produit. Depuis le lancement de la QbD pharmaceutique, la FDA a fait des progrès significatifs dans la réalisation du premier objectif: les spécifications de qualité basées sur la performance.

Quelques exemples de politiques de la FDA comprennent la notation de la tablette et la taille des billes dans les capsules étiquetées pour saupoudrer [36,37].

Les discussions récentes de la FDA sur les limites d'activité testées pour les médicaments à indice thérapeutique étroit et les attributs physiques des médicaments génériques reflètent cette tendance [38].

Néanmoins, il faut reconnaître que les documents de l'ICH [13-19] ne reconnaissent pas explicitement les spécifications fondées sur la performance clinique comme objectif QbD, bien que cela ait été reconnu dans un document scientifique récent [20]. Le deuxième objectif de la QbD pharmaceutique est d'augmenter la capacité du processus et de réduire la variabilité du produit qui conduit souvent à des défauts de produits, des rejets et des rappels. Pour atteindre cet objectif, il faut un produit et un processus robustement conçus.

De plus, une meilleure compréhension des produits et procédés peut faciliter l'identification et le contrôle des facteurs influençant la qualité du produit médicamenteux. Après l'approbation réglementaire, les efforts devraient continuer à améliorer le processus visant à réduire la variabilité, les défauts, les rejets et les rappels des produits. La QbD utilise une approche systématique de la conception et du développement de produits. En tant que tel, il améliore la capacité de développement, la vitesse et la conception de la formulation. De plus, il transfère des ressources d'un mode correctif aval vers un mode proactif amont. Il améliore la capacité du fabricant à identifier les causes profondes des défaillances de fabrication.

Par conséquent, l'augmentation du développement de produits et des efficacités de fabrication est le troisième objectif du QbD pharmaceutique. L'objectif final de la QbD est d'améliorer l'analyse des causes fondamentales et la gestion des changements post-approbation.

En l'absence d'une bonne compréhension des produits et des processus, la capacité à mettre à l'échelle et à effectuer une analyse efficace des causes est limitée et nécessite la création d'ensembles de données supplémentaires à l'échelle plus large proposée.

Les directives de modification de la FDA [39,40] fournissent un cadre pour les modifications post-approbation. Récemment, la FDA a publié un guide destiné à réduire les exigences réglementaires en matière de fiabilisation pour les changements de fabrication post-approbation de chimie, de fabrication et de contrôle (CMC) à faible risque spécifiques [41].

II. Caractéristiques de la QbD :

Il est important d'indiquer que la QbD est un outil de développement axé sur le développement efficace des médicaments [42]. C'est une approche systématique et dynamique qui part du principe que la qualité se construit par design et s'améliore en continu. Il est à noter que la QbD peut être appliqué aux petites molécules tout comme aux produits biologiques, qui sont des produits beaucoup plus complexes.

La QbD n'est pas réservé aux grands groupes pharmaceutiques, mais il peut être aussi appliqué par les petites entreprises de manière tout à fait modulaire. En effet, une firme peut décider par exemple d'utiliser l'approche QbD soit pour le principe actif, soit pour le produit fini.

La QbD peut être implémenté de manière partielle, par exemple pour une partie du procédé seulement, selon les besoins. L'approche traditionnelle et l'approche QbD ne sont pas opposables et peuvent être en tout temps combinées. Il est important de souligner que la QbD peut être mis en place et revu à toutes les étapes du cycle de vie du médicament.

III. Eléments de la QbD:

Dans une approche de la QbD pharmaceutique, le demandeur identifie les caractéristiques essentielles de la qualité du point de vue du patient (QTPP), les traduit en attributs de qualité critique (CQA) et établit la relation entre les variables de formulation / fabrication et les CQA un produit médicamenteux avec de telles CQA pour le patient. QbD se compose des éléments suivants:

- ✓ Un profil de produit cible de qualité (QTPP) qui identifie les attributs qualitatifs critiques (CQA) du produit pharmaceutique.

- ✓ La conception et la compréhension du produit, y compris l'identification des attributs matériels critiques (CMA).
- ✓ La conception et la compréhension du processus, y compris l'identification les paramètres de processus et la compréhension approfondie des principes de mise à l'échelle, liant les (CMA) et les (CPP) aux (CQA)
- ✓ Une stratégie de contrôle qui comprend des spécifications pour la ou les substances médicamenteuses, les excipients et le produit pharmaceutique ainsi que des contrôles pour chaque étape du processus de fabrication
- ✓ Capacité de traitement et amélioration continue

1. Quality Target Product Profile (QTPP)

Les premiers aspects de QbD sont une articulation des objectifs de conception du produit.

1.1. Définition de TPP

Le profil de produit cible (TPP) a été défini comme un «résumé prospectif et dynamique des caractéristiques de qualité d'un produit médicamenteux qui, idéalement, sera réalisé pour garantir la qualité souhaitée, et donc la sécurité et l'efficacité d'un produit médicamenteux» [43]. Cela comprend la forme posologique et la voie d'administration, la force de la forme posologique, la libération ou l'administration du fragment thérapeutique et les caractéristiques pharmacocinétiques appropriées (par exemple, la dissolution et la performance aérodynamique) appropriés pour le produit commercialisé visé. Le concept de TPP sous cette forme et son application est nouveau dans le paradigme QbD.

La FDA a publié une directive récente définissant un profil de produit cible (TPP) [44] : «Le TPP fournit un énoncé de l'intention générale du programme de développement de médicaments et fournit de l'information sur le médicament à

un moment donné du développement. Habituellement, le TPP est organisé en fonction des sections clés de l'étiquetage des médicaments et lie les activités de développement de médicaments à des concepts spécifiques destinés à être inclus dans l'étiquetage des médicaments ». Lorsque l'ICH Q8 [45] stipule que le développement pharmaceutique devrait inclure "...ces attributs qui sont essentiels à la qualité du produit pharmaceutique, en tenant compte de l'utilisation prévue et de la voie d'administration", la prise en compte de l'utilisation prévue et de la voie d'administration se ferait par l'entremise du TPP.

Le TPP est un concept axé sur le patient et l'étiquetage, qui peut être considéré comme l'interface utilisateur du produit médicamenteux. Ainsi, une version générique et son produit de référence devraient avoir le même TPP. Un produit générique peut utiliser une formulation ou une conception différente pour mettre en œuvre le TPP. Les caractéristiques et les tests de performance d'un produit médicamenteux dépendraient de la mise en œuvre particulière et pourraient différer entre un produit générique et un produit de référence.

Pour un nouveau médicament, les modifications apportées au TPP peuvent nécessiter de nouvelles données de sécurité ou d'efficacité, mais les changements apportés aux caractéristiques ou au rendement du produit résultant d'une reformulation peuvent ne pas l'être. De nombreux aspects de la configuration du TPP déterminent les réactions des spécialistes de la formulation et du développement des processus.

Les aspects communs de la qualité des produits sont implicites dans le TPP. Si l'étiquette indique que le produit contient 100 mg de matière active, cette allégation se rapporte au dosage et à l'homogénéité du contenu.

Le TPP qualitatif est traduit en ce que nous définissons comme le profil de qualité de produit cible (QTPP) pour une utilisation ultérieure dans un processus de qualité par conception.

1.2. Définition de QTPP

Le profil de qualité du produit cible (QTPP) [46] est un substitut quantitatif des aspects de la sécurité clinique et de l'efficacité qui peuvent être utilisés pour concevoir et optimiser un processus de formulation et de fabrication.

La mise en œuvre du cycle de vie de la qualité des produits (PQLI) de la Société internationale des ingénieurs pharmaceutiques (ISPE) appelle cela le Profil du produit pharmaceutique cible (QTPP) [47]. Il devrait inclure des objectifs quantitatifs pour les impuretés et la stabilité, des profils de libération (dissolution) et d'autres exigences de performance spécifique du produit. Des exemples spécifiques de produits comprennent la resuspension pour une suspension buvable, l'adhésion pour un système transdermique et la viscosité pour une crème topique.

Les produits génériques incluraient la bioéquivalence au RLD dans le cadre du QTPP. Le QTPP n'est pas une spécification car il comprend des essais tels que la bioéquivalence ou la stabilité qui ne sont pas effectués par lots. Le QTPP ne devrait inclure que la performance du produit pertinent pour le patient. Par exemple, si la taille des particules est critique pour la dissolution d'un produit oral solide, le QTPP devrait inclure la dissolution mais pas la taille des particules. La taille des particules serait un attribut matériel critique et donc inclus dans la description du processus et la stratégie de contrôle. Le QTPP devrait être fondé sur la performance et non sur un mécanisme.

Des exemples de QTPP peuvent être trouvés dans le résumé global de la qualité (QOS) présenté sur le site Web de l'Office des médicaments génériques [48,49], bien que le terme QTPP n'ait pas été clairement énoncé dans le QOS fictif.

Un autre exemple de QTPP est présenté dans le cadre de la EFPIA'S Mock P2 [50] qui a été développée pour faciliter un dialogue scientifique et réglementaire entre l'Association européenne des associations de l'industrie pharmaceutique et les autorités réglementaires dossiers.

EFPIA'S Mock P2 utilise la nomenclature Target Product Profil. Ils affirment que le QTPP est une définition de l'utilisation prévue du produit et une prédéfinition des objectifs de qualité (en ce qui concerne la pertinence clinique, l'efficacité et la sécurité) et résume ainsi les attributs qualitatifs du produit requis pour assurer la sécurité et l'efficacité du patient.

2. La connaissance préalable :

C'est le résumé des connaissances scientifiques préalables (substance médicamenteuse, excipients, formulations et procédés similaires) ; une sorte d'évaluation initiale des risques. Bien que non définie officiellement, le terme "Prior knowledge" [51] a été largement utilisé dans des ateliers, des séminaires et des présentations. Dans les soumissions réglementaires, les déposants tentent souvent d'utiliser les connaissances antérieures comme une raison «légitime» de substitution de justifications scientifiques ou d'effectuer des études scientifiques nécessaires.

La connaissance peut être définie comme une familiarité avec quelqu'un ou quelque chose, ce qui peut inclure des informations, des faits, des descriptions

et/ou des compétences acquises par l'expérience ou l'éducation. Le mot «antérieur» dans le terme «connaissance antérieure» ne signifie pas seulement «précédent», mais est également associé à la propriété et à la confidentialité non accessibles au public.

Ainsi, la connaissance préalable ne peut être obtenue que par l'expérience et non par l'éducation. Les connaissances acquises grâce à l'éducation ou à la littérature publique peuvent être qualifiées de connaissances publiques. Les connaissances antérieures ou préalables dans le cadre QbD se réfèrent généralement à des connaissances issues d'expériences antérieures qui ne sont pas dans la littérature publiquement disponible. Les connaissances antérieures peuvent être des informations, des connaissances ou des compétences exclusives acquises par les candidats dans le cadre d'études antérieures.

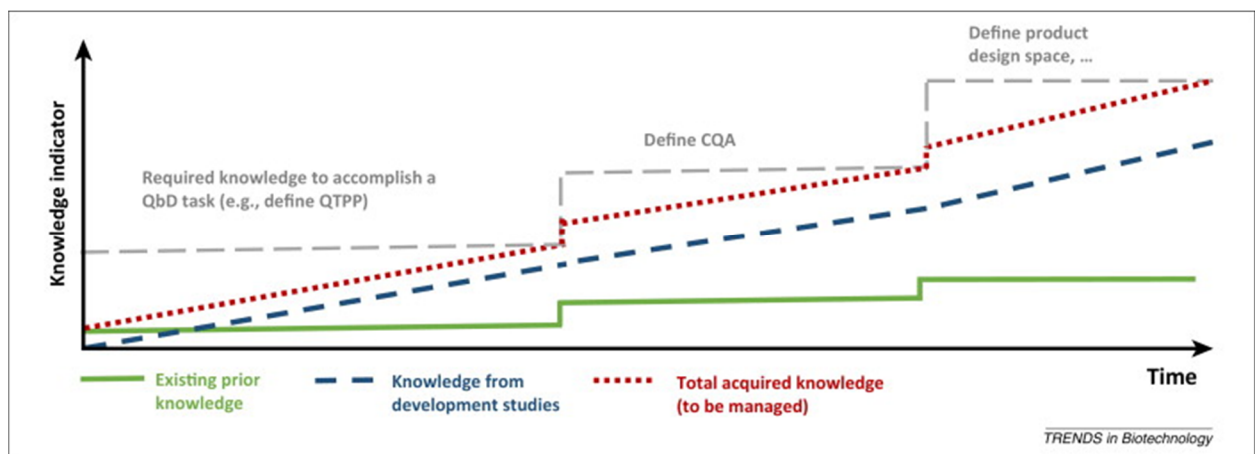


Figure 8 : Indicateur de la connaissance en fonction du temps

3. Les attributs critiques de la qualité (CQAs)

La Société internationale de génie pharmaceutique de l'ISPE [47] définit les attributs de qualité critiques (CQA) comme étant physiques, chimiques,

biologiques ou microbiologiques propriétés ou caractéristiques qui doivent être contrôlés (directement ou indirectement) pour assurer la qualité du produit.

ICH Q8 (R1) définit les CQA comme des propriétés ou des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques qui devraient se situer dans une limite, une gamme ou une distribution appropriées pour assurer la qualité désirée du produit.

Certains ont utilisé le CQA [52] pour décrire des éléments du QTPP (comme la dissolution), tandis que d'autres [53] ont utilisé le CQA pour décrire les facteurs mécanistiques (tels que la taille et la dureté des particules) qui déterminent la performance du produit [54].

Ainsi, CQA est utilisé pour décrire les deux aspects de la performance du produit et les déterminants de la performance du produit. Il a été déclaré que la définition de travail du CQA était: «Un CQA est un attribut de qualité (propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique) qui doit être contrôlé (directement ou indirectement) pour assurer la sécurité, efficacité, stabilité et performance " [55].

Cette définition CQA implique que la sécurité, l'efficacité, la stabilité et la performance prévues ne sont pas des CQA. La sécurité et l'efficacité relèvent clairement du domaine du TPP. Mais si la stabilité et la performance ne sont pas du CQA et ne font pas partie du TPP, alors quelles sont-elles? Nous sommes donc obligés de reconnaître qu'il existe une catégorie intermédiaire de performance du produit (ou substituts de la qualité) que nous avons défini comme le QTPP.

Comme le montre la figure 9, il semble plus précis de considérer le TPP, le QTPP et les attributs matériels comme des catégories distinctes. L'utilisation de CQA peut être réservée aux cas où il est nécessaire de se référer collectivement aux cibles d'une approche QbD. Le CQA est généralement considéré comme un attribut du produit final, mais il est également possible d'indiquer un CQA d'une matière intermédiaire ou d'une matière première.

4. Les attributs critiques de matériaux (CMAs)

Bien que de nombreuses personnes aient identifié la dissolution comme attribut de qualité critique, nous considérons qu'un ensemble d'attributs matériels critiques (CMA) indépendants les uns des autres fournissent des objectifs spécifiques pour évaluer un processus de fabrication. Par exemple, un test de dissolution peut dépendre de la taille et de la dureté des particules. La taille et la dureté des particules sont des (CMA) qui peuvent être directement liées aux matières premières et aux paramètres du procédé de fabrication.

Les CMA indépendantes sont la meilleure façon de fournir un lien mécanistique entre la qualité du produit et les paramètres critiques du processus de fabrication. Lors de la réunion de 2005 de l'Association d'information sur les médicaments, Reed a discuté la dissolution en détail et a indiqué la plus grande valeur d'avoir des CQAs très spécifiques [56]. D'autres [57] ont fait des commentaires négatifs sur le fait que le comportement de traitement des matériaux est généralement évalué dans des tests de performance (écoulement) plutôt que sur des propriétés matérielles fondamentales. La différenciation entre les CMA (propriétés) et les tests de performance à multiples facettes fait partie du passage de la qualité par les essais à la qualité dès la conception.

L'évolution de l'ICH Q8 est également cohérente avec la distinction entre CMA et tests de performance. Le brouillon du Q8 [58] de 2004 a mis les tests de qualité et de performance dans le même tas de propriétés physico-chimiques et biologiques:

Les propriétés physicochimiques et biologiques pertinentes pour la performance ou la fabricabilité du produit chimique doivent être identifiées et discutées. Ceux-ci peuvent inclure des attributs de formulation tels que le pH, l'osmolarité, la force ionique, la lipophilie, la dissolution, la redispersion, la reconstitution, la distribution des particules, la forme des particules, l'agrégation, le polymorphisme, les propriétés rhéologiques, la taille globulaire des émulsions, l'activité biologique ou l'activité immunologique. Les implications physiologiques des attributs de formulation tels que le pH doivent également être prises en compte.

Cependant, la version finale de Q8 [45] a précisé que cette section était axée sur les performances du produit:

Les propriétés physicochimiques et biologiques pertinentes pour la sécurité, la performance ou la fabricabilité du produit pharmaceutique doivent être identifiées et discutées. Cela inclut les implications physiologiques de la substance médicamenteuse et des attributs de la formulation. Des études pourraient inclure, par exemple, le développement d'un test pour la fraction respirable d'un produit inhalé. De la même manière, des informations à l'appui de la sélection des tests de dissolution et de désintégration (ou d'autres moyens pour assurer la libération des médicaments) ainsi que le développement et la pertinence du test choisi pourraient être fournis dans cette section.

D'autres exemples peuvent aider à montrer le bénéfice de cette analyse. Considérez la décharge de dose induite par l'alcool ; le TPP serait la déclaration d'étiquetage (appuyée par des données cliniques) que le produit ne dose pas quand il est pris avec de l'alcool. Un test de performance dans le QTPP serait un test de dissolution in vitro dans l'alcool. Le CMA serait l'épaisseur d'une couche de comprimé. Définir les CMAs à ce sujet le niveau de propriété physique mécaniste en fait le meilleur lien avec les variables du processus de fabrication.

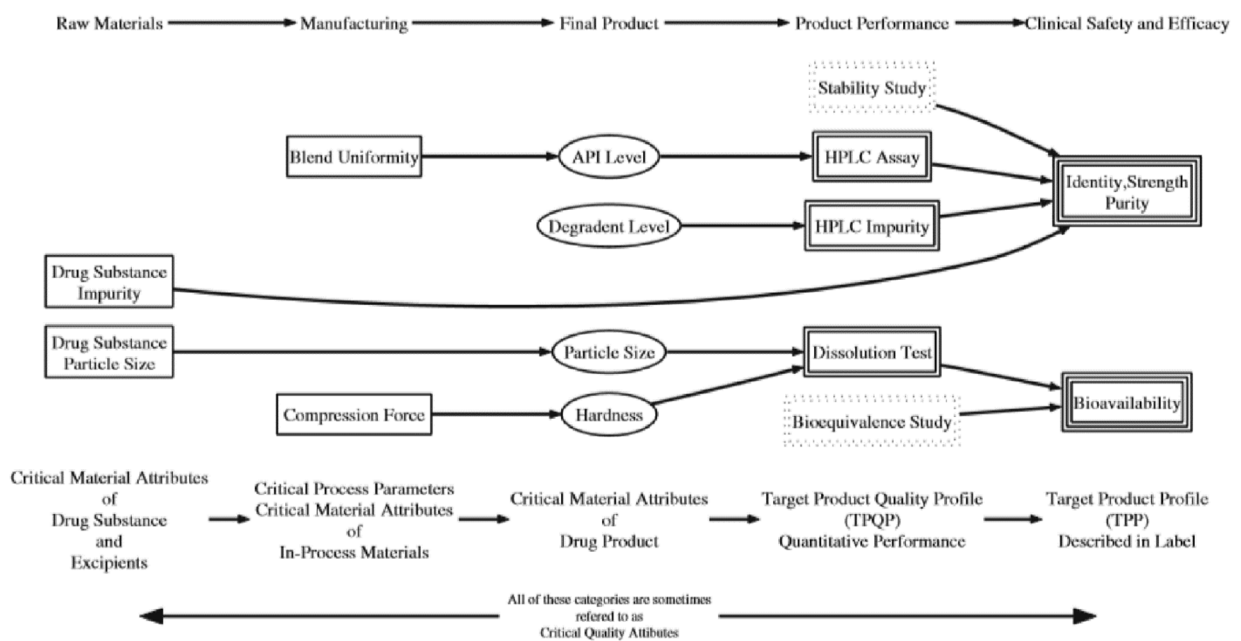


Figure 9 : Une illustration de la façon dont sous QbD l'identification des paramètres de processus critiques (CQA) et des attributs de matériaux critiques (CMA) est liée au QTPP et finalement au TPP qui représente la sécurité clinique et l'efficacité

5. Les paramètres critiques du processus (CPPs)

5.1. Paramètre de processus PP

Il y a confusion sur ce qu'est un paramètre de processus. Auparavant, certains ont défini un paramètre de processus critique comme une entrée mesurable (attribut de matériau d'entrée ou paramètre de fonctionnement) ou une

sortie (variable d'état de processus ou attribut de matériau de sortie) d'une étape de processus qui doit être contrôlée pour obtenir la qualité de produit souhaitée et la cohérence du processus.

Dans cette vue, chaque élément de la figure 10 serait un paramètre de processus. Nous proposons que le paramètre de processus soit compris comme se référant aux paramètres de fonctionnement d'entrée (vitesse de mélange, débit) et aux variables d'état du processus (température, pression) d'un processus ou d'une unité. Dans cette définition, l'état d'un processus dépend de ses CPP et des CMA des intrants.

Le contrôle et la commande des attributs de sortie peuvent être une meilleure stratégie de contrôle que la surveillance des paramètres de fonctionnement, en particulier pour la mise à l'échelle. Par exemple, un attribut matériel, tel que le contenu hydrophile, doit avoir la même valeur cible dans les processus pilote et commercial. Un paramètre de fonctionnement, tel que le débit d'air, serait attendu pour modifier les changements d'échelle du processus. Pour une opération d'unité donnée, il y a quatre catégories de paramètres et d'attributs & attributs de matériel d'entrée & attributs de matériel de sortie & paramètres d'opération d'entrée & conditions d'état de processus de sortie.

5.2. Le paramètre de processus non classifié UPP

Nous reconnaissons qu'il existe de nombreux attributs matériels et paramètres de processus importants et même essentiels à la qualité du produit, mais il est peu utile de définir tous les paramètres comme critique. Nous proposons donc trois catégories d'attributs ou de paramètres: non classifiés, critiques ou non critiques. La criticité d'un paramètre non classifié est indéterminée ou inconnue.

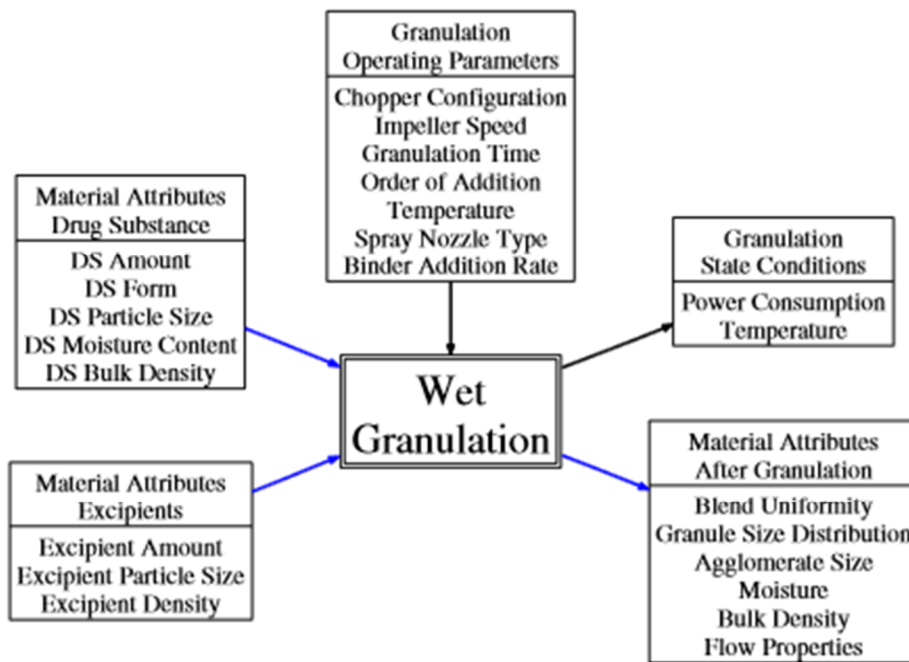


Figure 10 : Un exemple d'identification des paramètres de processus et des attributs matériels avant le développement pharmaceutique

Les études de développement pharmaceutique des promoteurs peuvent fournir les données supplémentaires nécessaires pour classer un paramètre non classifié comme critique ou non critique.

La figure 10 fournit un exemple d'identification de paramètres de processus non classifiés (UPP) au début d'un processus de développement. Ces UPP peuvent ensuite être classés comme critiques ou non critiques. Par exemple, dans le processus de granulation, la vitesse de rotation de la roue devrait être clairement identifiée comme un paramètre de processus non classifié, car si la vitesse de rotation de la roue était nulle, l'étape du procédé ne réussirait pas.

Cependant, cela ne signifie pas que la vitesse de la roue est toujours un paramètre critique. Si des études de développement ont démontré que la granulation n'était pas affectée par des changements réalistes dans la vitesse de la turbine, elle ne serait pas identifiée comme critique. Une application qui

n'incluait pas les résultats des études de développement pharmaceutique qui étudient la criticité de l'UPP aurait un grand nombre d'UPP restant dans la soumission finale.

5.3. Le paramètre de processus critique CPP

Un paramètre est critique lorsqu'une modification réaliste de ce paramètre peut amener le produit à ne pas respecter le QTPP. Ainsi, qu'un paramètre soit critique ou non dépend de la taille d'un changement que l'on est prêt à considérer. Un exemple simple est qu'une vitesse de roue à aubes de zéro échouera toujours. Ainsi, la première étape de la classification des paramètres consiste à définir la gamme d'intérêt que nous appelons l'espace opérationnel potentiel (POS).

Le POS est la région entre la valeur maximale et minimale d'intérêt pour le promoteur pour chaque paramètre de processus. Cette définition est à la discrétion de la demande que le promoteur doit équilibrer les compromis dans sa définition.

Le POS définit la portée de la demande et le système de qualité du promoteur, de sorte que le fait de passer à l'extérieur du POS nécessite une modification ou un supplément à la demande. Ainsi, les promoteurs bénéficient de la définition d'une grande POS praticable. Le coût d'un grand POS est le besoin de développement pharmaceutique (sous la forme de connaissances préalables, de modèles de processus ou de données expérimentales) pour couvrir le POS et la probabilité accrue qu'un paramètre soit jugé critique dans le grand POS.

La seule contrainte sur l'étroitesse du POS est que le POS doit englober la variabilité des paramètres du processus autour de leurs valeurs cibles. Nos critères d'identification des paramètres critiques et non critiques sont les suivants: un paramètre est non critique lorsqu'il n'y a pas de tendance à la défaillance au sein du POS et qu'il n'y a aucune preuve d'interactions à l'intérieur de l'intervalle acceptable prouvé ce qui correspond à des observations expérimentales conduisant à une qualité acceptable.

Un promoteur a la possibilité de réaliser des observations expérimentales sur l'ensemble du POS; dans ce cas, le POS pourrait être équivalent à la gamme acceptable prouvée « PAR » (Proven acceptable range). Alternativement, un promoteur peut utiliser les connaissances antérieures, les modèles mécanistiques et les tendances du PAR pour en tirer des conclusions sur la sensibilité au-dessus d'un POS qui est plus grand que le PAR. Si le manque d'interaction partie du test ne peut pas être satisfait, le paramètre reste un UPP.

Un paramètre est critique lorsqu'il y a une observation d'échec ou une tendance à l'échec prévue dans le POS. Si l'interaction entre deux paramètres est suffisamment importante pour prédire une défaillance potentielle du POS, alors les deux paramètres doivent être considérés comme critiques. La façon la plus définitive d'identifier les paramètres critiques et non critiques est par des recherches scientifiques impliquant des variations contrôlées des paramètres.

Le rapport d'élaboration des processus met l'accent sur les études supplémentaires qui renforcent ces connaissances. Ces études peuvent être menées à l'échelle pilote ou à l'échelle du laboratoire et n'ont pas besoin d'être menées dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication actuelles. Lorsque la sensibilité des paramètres du procédé est établie, ceci peut être utilisé pour

concevoir des stratégies de contrôle appropriées. Cependant, il peut ne pas être possible (en raison de contraintes économiques et temporelles) de mener des enquêtes scientifiques sur toutes les UPP. Nous croyons que les connaissances et l'expérience préalables avec les opérations de l'unité peuvent être utilisées pour classer certains UPP.

Les connaissances antérieures peuvent être utilisées dans un processus formel d'évaluation des risques pour prioriser les paramètres non classifiés pour une étude expérimentale ultérieure. Si l'examineur n'est pas d'accord avec l'évaluation des risques utilisés pour classer les paramètres comme non critiques, toutes les autres conclusions peuvent être mises en doute, car une variable critique potentielle a été exclue de l'expérimentation qui a été utilisé pour développer un espace de conception. Nos critères d'identification des processus critiques et non critiques. Les paramètres sont basés sur la sensibilité des caractéristiques du produit aux modifications des paramètres du processus.

D'autres approches présentées dans la littérature relie la classification à la variabilité d'un paramètre de processus [59,60]. La variabilité d'un paramètre de processus affecte la stratégie de contrôle qui sera utilisée, mais nous sommes d'accord avec ISPE - PQLI pour dire que le contrôle d'une variable ne le rend pas non critique [8]. Le tableau 3 résume la classification proposée des paramètres du procédé.

En raison de l'étendue de la définition du CPP, deux enquêteurs peuvent examiner le même processus et en arriver à un ensemble différent de CPP. L'ensemble de CPP n'est pas unique, mais l'ensemble choisi doit être suffisant pour assurer la qualité du produit. Différents ensembles de CPP peuvent avoir plusieurs origines.

La première est que la définition des paramètres de fonctionnement dépend des systèmes d'ingénierie installés sur un équipement de procédé. Par exemple, un séchoir à lit fluidisé peut définir la température du produit comme paramètre de fonctionnement et avoir un système de contrôle interne (un thermostat) qui maintient cette température, tandis qu'un autre séchoir à lit fluidisé peut avoir des débits d'air entrant.

L'enregistrement des lots pour la première unité pourrait indiquer une température fixe tandis que la deuxième unité aurait un espace de conception qui indiquerait la combinaison du débit d'air entrant et de la température de l'air d'entrée qui assurerait la température appropriée du produit. Une autre source de différences dans le jeu de CPP provient de l'équilibre entre le contrôle des paramètres de fonctionnement et les attributs matériels.

Morris [61] indique que le jeu de CPP et de CMA (qu'il appelle points de contrôle critiques du processus (PCCP)) peut affecter le processus de passage à grande échelle. Et les PCCP sont préservés à travers l'échelle, la magnitude des réponses peut ne pas évoluer directement, mais les variables surveillées reflètent l'état du processus et les propriétés du matériel de surveillance rendent l'équipement sans échelle dépendante (par opposition à seulement la surveillance des propriétés de l'équipement) les différences (échelle et type) peuvent avoir un effet, cependant, les différences dans le matériel devraient refléter des changements significatifs dans les PCCP.

Type de paramètre	Définition	Sensibilité
Paramètre de processus non critique (non-CPP)	Non critique	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune défaillance du profil de qualité du produit cible (QTPP) observée ou prévue dans l'espace d'exploitation potentiel (POS) (et) • Aucune interaction avec d'autres paramètres dans la plage acceptable prouvée (PAR)
Paramètre de processus non classifié (UPP)	Criticité inconnue	<ul style="list-style-type: none"> • Non établi • Défaut en l'absence de développement pharmaceutique
Paramètre de processus critique (CPP)	Critique (contrôle nécessaire pour assurer la qualité)	<ul style="list-style-type: none"> • Défaillance du profil de qualité du produit cible (QTPP) observée ou prévue dans l'espace d'exploitation potentiel (POS), (ou) • Interactions avec autres paramètres dans la gamme acceptable prouvée (PAR)

Tableau 3: Classification des paramètres de processus

6. Management du risque:

Il est communément admis que le risque est défini comme la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de la gravité de ce dommage. L'évaluation des risques contribue à améliorer la qualité de la méthode ou du processus. En outre, il est déterminant pour l'effet de la variable d'entrée sur la méthode ou les processus.

À partir de l'évaluation des risques [62], on peut reconnaître les attributs critiques qui vont affecter la qualité finale du produit. Une évaluation des risques est utile pour une communication efficace entre la FDA et l'industrie, la recherche / développement et la fabrication et entre plusieurs sites de fabrication au sein de l'entreprise.

Il peut y avoir des risques et incertitudes dans la validation de la méthode bioanalytique bien que les directives de validation soient données par divers organismes de réglementation, il peut y avoir une variation dans l'interprétation de ces lignes directrices et donc dans la conception de méthodes expérimentales qui conduit au développement de méthodes inadéquates pour le but prévu (Rozet et al.). La gestion du risque pour les excipients afin de déterminer la durée de conservation peut être effectuée par des paramètres statistiques.

Les principes de gestion des risques qualité sont:

- ❖ L'évaluation fondée sur la connaissance scientifique du risque pour la qualité qui éventuellement se lie à la protection du patient.
- ❖ Des efforts adéquats devraient être faits; la formalité et la documentation du processus de gestion des risques qualité doivent être faites avec le niveau de risque impliqué.

La gestion des risques est une responsabilité conjointe de l'unité qualité, du développement des affaires, de l'ingénierie, des affaires réglementaires, des opérations de production, des ventes et du marketing, du droit, de la statistique et du département clinique.

Méthodes d'évaluation des risques:

Certaines méthodes d'évaluation des risques sont mentionnées dans la ligne directrice Q9 [14] de l'ICH comme suit:

- Analyse des effets du mode de défaillance (FMEA);
- Analyse du mode de défaillance, des effets et de la criticité (AMDEC);
- Analyse d'arbre de défaillance (FTA);
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP);
- L'analyse de l'exploitabilité des dangers (HAZOP);
- Analyse préliminaire des risques (PHA);
- Classement des risques et filtrage ;
- Soutenir les outils statistiques.

La ligne directrice Q9 de l'ICH décrit la gestion des risques et diverses terminologies associées, comme l'acceptation des risques, l'analyse des risques, l'évaluation des risques, la communication des risques, le contrôle des risques, l'évaluation des risques, l'identification des risques et la gestion des risques. Les politiques de gestion de la qualité devraient mentionner les procédures et les pratiques aux tâches d'évaluation, de contrôle, de communication et d'évaluation des risques. La réduction des risques est une mesure prise pour réduire la probabilité d'occurrence d'un dommage et la gravité de ce dommage.

La gestion du risque de qualité de l'ICH Q9 indique que «la fabrication et l'utilisation d'un produit pharmaceutique, y compris ses composants, impliquent nécessairement un certain degré de risque...»

L'évaluation du risque pour la qualité doit être fondée sur des connaissances scientifiques et, le but de l'ICH Q9 est d'offrir une approche systématique de la gestion des risques de qualité et ne traite pas spécifiquement de l'évaluation des risques dans le cadre de la gestion des risques de qualité et développement de produits. Cependant, les outils d'évaluation des risques identifiés dans l'ICH Q9 sont également applicables à l'évaluation des risques dans le développement de produits.

Le but de l'évaluation des risques avant les études de développement est d'identifier les variables potentiellement à haut risque de formulation et de processus qui pourraient avoir un impact sur la qualité du produit médicamenteux.

Il convient de sélectionner les études qui doivent être menées et sont souvent motivées par des lacunes ou des incertitudes. Les résultats de l'étude déterminent quelles variables sont essentielles et qui ne le sont pas, ce qui facilite l'établissement d'une stratégie de contrôle.

Le résultat de l'évaluation des risques est d'identifier les variables à étudier expérimentalement. ICH Q9 fournit une liste non exhaustive d'outils communs d'évaluation des risques comme suit: Méthodes de facilitation de la gestion des risques de base (diagrammes, feuilles de contrôle, etc.) , Analyse des arbres de défaillance, Classement des risques, filtration, points de contrôle et analyse des effets du mode de défaillance et analyse du mode de défaillance, des effets et de

la criticité et analyse de l'opérabilité des dangers et support des outils statistiques.

Il est préférable de mettre en place ces outils pour l'utilisation de domaines spécifiques concernant la substance médicamenteuse et la qualité des produits médicamenteux.

7. L'espace de conception (DS)

En présence de paramètres de processus critiques en interaction, un espace de conception est une approche pour assurer la qualité du produit, bien que ce ne soit pas une exigence de la case à cocher.

La définition actuelle de l'espace de conception est « La combinaison multidimensionnelle et l'interaction des variables d'entrée (par exemple, les attributs matériels) et des paramètres de processus qui ont été démontrés pour fournir une assurance de la qualité.» [45]. Cette définition a évolué à partir des premières ébauches de ICH Q8 où le design de l'espace était défini comme «la gamme établie de paramètres du procédé qui a été démontrée pour assurer l'assurance de la qualité» [58].

Le changement met l'accent sur l'interaction multidimensionnelle des variables d'entrée et lie étroitement l'établissement d'un espace de conception à la conduite d'un DOE qui inclut des interactions entre les variables d'entrée. Un espace de conception peut être construit pour une seule opération d'unité, plusieurs opérations d'unité, ou pour l'ensemble du processus. La soumission d'un espace de conception à la FDA est une voie qui permet d'opérer dans cet espace de conception sans autre approbation réglementaire.

Un espace de conception est un moyen de représenter la compréhension du processus qui a été établie. Les avantages d'avoir un espace de conception sont clairs; un défi à l'utilisation efficace d'un espace de conception est le coût de l'établissement. Dans une approche typique de l'espace de conception, un promoteur identifie les paramètres non classifiés et effectue ensuite un DOE sur certains des paramètres non classifiés avec les autres paramètres non classifiés fixés. Ainsi, la situation régulatrice dans laquelle il existe un espace pour les paramètres sélectionnés mais pas de flexibilité pour les autres paramètres.

Cet espace de conception basé sur les paramètres de fonctionnement est limité à l'équipement utilisé pour développer l'espace de conception. Cela pourrait changer avec l'échelle ou des changements d'équipement. Dans le développement d'un espace de conception, la question clé de l'efficacité est de démontrer ou d'établir que les paramètres non classifiés laissés par le DOE sont des paramètres de processus véritablement non critiques et sont donc, par notre définition, mélangés n'interagissant pas.

Avant d'essayer d'établir un espace de conception, des efforts devraient être déployés pour réduire le nombre de paramètres de processus non classifiés. Cela peut impliquer un contrôle DOE pour exclure des interactions significatives entre les paramètres du procédé. Il est préférable d'exploiter la non-unicité des CPP pour définir l'espace de conception en termes de paramètres indépendants de l'échelle (sans dimension) et d'attributs matériels.

Comprendre l'espace de conception en termes d'attributs matériels permet de relier l'échelle et les changements d'équipement aux expériences précédentes. L'évolutivité de l'espace de conception peut être évaluée lors du transfert du laboratoire vers la fabrication par lots.

8. La stratégie de contrôle:

Une stratégie de contrôle peut comprendre les contrôles des matériaux d'entrée, les contrôles et la surveillance des processus, les espaces de conception autour des opérations unitaires ou multiples et / ou les spécifications finales des produits utilisées pour assurer une qualité constante.

Une stratégie de contrôle est ce que le sponsor générique utilise pour garantir une qualité constante à mesure qu'augmente son processus du lot d'exposition présenté dans l'ANDA à la production commerciale. Chaque processus a une stratégie de contrôle en ce moment.

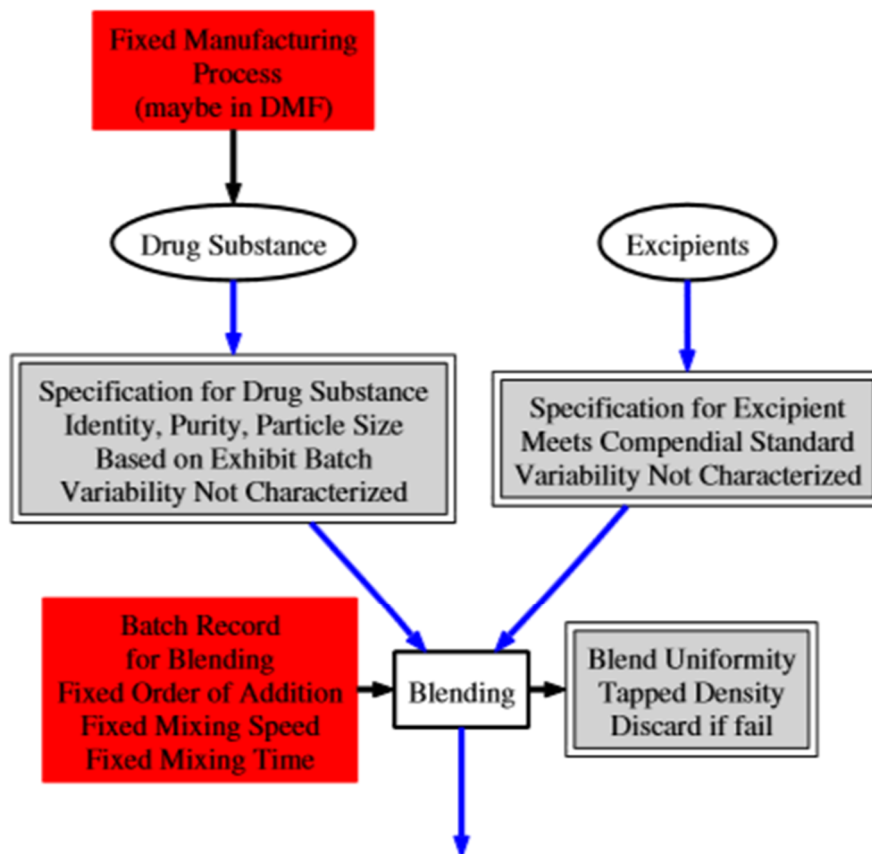


Figure 11 : Un exemple de stratégie de contrôle pour le processus pré-QbD

La figure 11 montre un diagramme simplifié de l'assurance de la qualité dans le cadre du système actuel d'évaluation réglementaire. Dans ce système, la qualité du produit est assurée en fixant le procédé pour produire l'ingrédient actif, en testant les matières premières, en exécutant le processus de fabrication du produit pharmaceutique décrit dans un enregistrement de lot fixe. La qualité des matériaux, y compris la substance médicamenteuse et les excipients, est surveillée par des tests. S'ils répondent à des spécifications ou à d'autres normes telles que l'USP (United States Pharmacopeia) pour une substance médicamenteuse ou des excipients, ils peuvent utiliser la fabrication des produits.

Pour des raisons de qualité, le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse est également étroitement contrôlé. Des modifications potentiellement importantes du processus de fabrication de la substance médicamenteuse exigeront que le fabricant du produit médicamenteux dépose des suppléments auprès de la FDA. Les produits médicamenteux finis sont testés pour la qualité en évaluant s'ils répondent à des spécifications [63].

En outre, les fabricants sont généralement tenus d'effectuer des tests approfondis dans le procédé, tels que l'uniformité du mélange ou la dureté du comprimé. Les fabricants ne sont pas non plus autorisés à modifier les paramètres de fonctionnement (un grand nombre d'UPP) spécifiés dans l'enregistrement de lot ou d'autres changements de procédé sans remplir les suppléments avec la FDA. Cette combinaison d'étapes de fabrication fixes (et donc inflexibles) et de tests approfondis est ce qui assure la qualité sous le système actuel.

Une combinaison de caractérisation limitée de la variabilité (seulement trois lots pilotes pour les produits innovateurs et un lot pilote pour les produits génériques), une incapacité des fabricants à classer les paramètres du procédé comme critique ou non critique et la prudence du régulateur conduisent à des spécifications prudentes. Des ressources importantes de l'industrie et de la FDA sont consacrées à débattre des questions liées à la variabilité acceptable, à la nécessité de contrôles supplémentaires des tests et à l'établissement de critères d'acceptation de la spécification.

La rigidité du système actuel est nécessaire parce que les fabricants peuvent ne pas comprendre comment la substance médicamenteuse, les excipients et les paramètres du procédé de fabrication affectent la qualité de leur produit ou ne partagent pas cette information avec les examinateurs de la chimie, de la fabrication et des contrôles de la FDA. Une stratégie de contrôle basée sur QbD est présentée sur la figure 12.

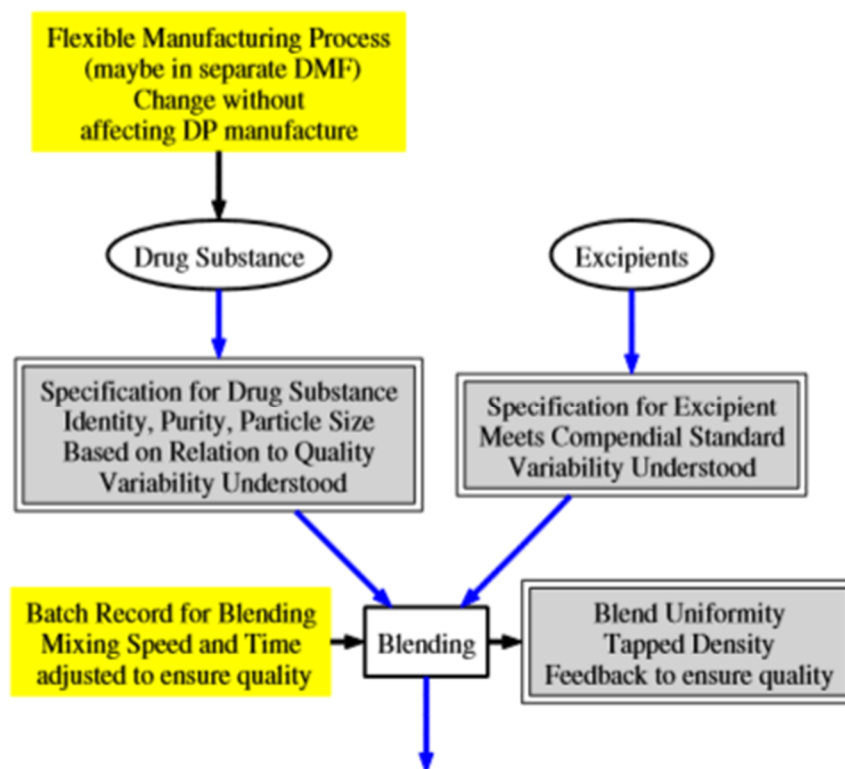


Figure12: Un exemple de stratégie de contrôle pour le processus QbD

La qualité pharmaceutique est assurée par la compréhension et le contrôle des variables de formulation et de fabrication pour assurer la qualité du produit fini. Le test du produit final ne fait que confirmer la qualité du produit. Dans cet exemple, PAT fournit des outils pour réaliser la libération en temps réel du produit fini, bien que son utilisation ne soit pas requise par le paradigme de Quality by Design.

Implications de la classification des paramètres de processus :

La classification des paramètres du procédé comme critique ou non critique est essentielle pour faire évoluer la stratégie de contrôle vers le but basé sur le QbD. Une classification complète de tous les paramètres, soit non critique, soit critique, peut être effectuée à l'aide de tests de produits finis. C'est l'incertitude sur l'UPP qui conduit à des essais approfondis.

En l'absence d'études de développement, il se peut que l'UPP doive être contraint à des valeurs fixes ou à des intervalles étroits (utilisés pour produire des lots d'expositions acceptables), car ils pourraient être critiques. La présence d'UPP conduit également à l'inclusion de tests de libération et de tests en cours dans les stratégies de contrôle [63].

L'objectif des études de développement est de déplacer le paramètre non classifié (criticité inconnue) en non critique ou critique. Cette classification est une étape importante vers un processus de fabrication flexible car les paramètres non classifiés classés comme non critiques peuvent être surveillés et contrôlés par des gammes monovariantes ou dans le cadre du système qualité d'un sponsor (voir tableau 4). Pour les paramètres non critiques, il peut être possible de définir une plage de fonctionnement normale (NOR) allant jusqu'à (ou au-delà) de la plage acceptable avérée (PAR) en fonction des tendances et des connaissances.

La superposition de NOR pour les paramètres non critiques serait considérée comme faisant partie de l'espace de conception. Les plages de paramètres critiques doivent être limitées à un espace de conception multidimensionnel ou fixées à des valeurs de tous les paramètres connus comme étant acceptables. Le PAR univarié ne peut être utilisé pour les paramètres critiques que s'il existe des preuves qu'il existe des interactions significatives entre le CPP. Cependant, l'établissement de ces connaissances sur les CPP peut les rendre moins risqués que les UPP. Une stratégie de contrôle appropriée au CPP connu peut également avoir besoin de moins tests de libération qu'un processus pour un grand nombre d'UPP.

Type de paramètre	Stratégies de contrôle potentiel
Paramètre de processus non critique (non-CPP)	<ul style="list-style-type: none"> • Plage univariée dans l'enregistrement de lots (peut aller au-delà des données existantes) • Sous contrôle du système de qualité des sponsors
Paramètre de procédé non classifié (UPP)	<ul style="list-style-type: none"> • Tests de validation approfondis en raison de l'incertitude • Correction à la valeur du lot de l'exposition ou à une gamme étroite (à tester lors de la validation) pour garantir l'absence d'interactions
Critère de processus critique (PPC)	<ul style="list-style-type: none"> • Tests de validation réduits lorsque tous les paramètres de processus critiques sont identifiés, surveillés et contrôlés. • Plage acceptable prouvée si aucune interaction multivariée n'est prouvée. • Espace de conception permettant des changements multivariés. • Contrôle de rétroaction basé sur la mesure des attributs matériels.

Tableau 4 : Impact de la classification des paramètres de processus sur la stratégie de contrôle

9. La technologie analytique du processus (PAT)

L'application de PAT [64] peut faire partie d'une stratégie de contrôle. ICH Q8 (R) [54] identifie une utilisation de PAT comme assurant que le processus reste dans un espace de conception établi. Dans un processus passif, les outils PAT fournissent une surveillance continue du CPP pour démontrer qu'un processus est maintenu dans l'espace de conception. Les tests de processus de CMA peuvent également être effectués en ligne ou en ligne avec les outils PAT. Ces deux applications de PAT sont des moyens plus efficaces de détecter les échecs.

Dans un processus plus robuste, le PAT peut permettre un contrôle actif du CPP, et s'il y a des variations dans l'environnement ou les matériaux d'entrée, les paramètres de fonctionnement peuvent être ajustés pour garder le CMA sous contrôle pour assurer la qualité. Un système PAT combinant la surveillance continue des CMA (au lieu du CPP) peut potentiellement être combiné avec un contrôle en retour des paramètres du processus pour fournir une alternative à la conception de stratégies de contrôle basées sur l'espace.

Un problème avec l'espace de conception est qu'il peut limiter la flexibilité. Un espace de conception est généralement un espace spécifié de paramètres de processus dont il a été démontré qu'il fournit une qualité acceptable. Il peut y avoir des ensembles de paramètres de processus qui conduisent à une qualité acceptable mais n'ont pas été explorés dans l'établissement de l'espace de conception. Ainsi, la poursuite d'un espace de conception peut être un mouvement dans le sens inverse d'un processus de fabrication souple et robuste.

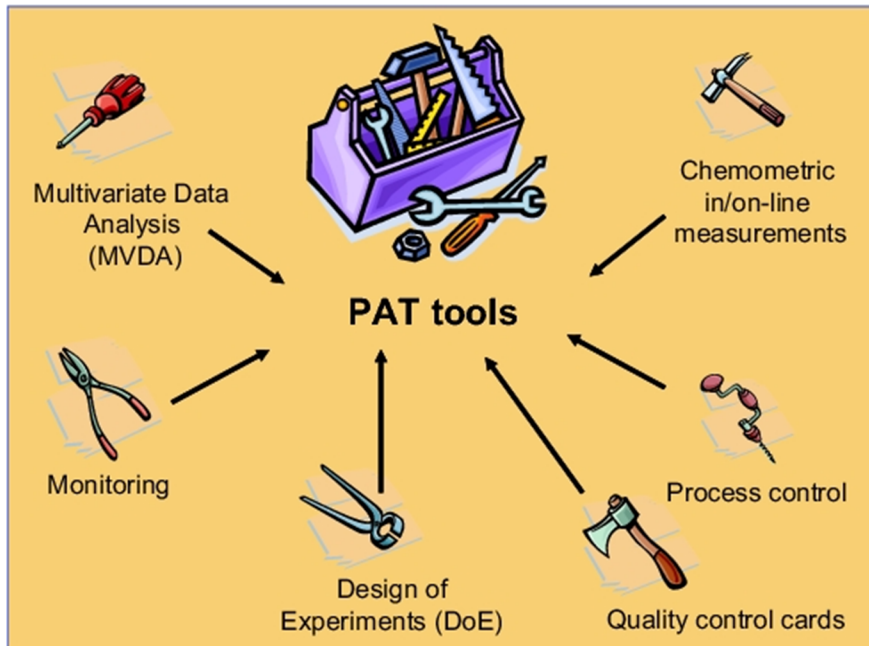


Figure 13 : Outils du PAT

L'évaluation directe de la qualité du produit par l'intermédiaire du PAT peut soutenir plus de souplesse et de robustesse que ne le représente l'espace de conception. Lorsque la CMA peut être surveillée activement et que le contrôle de rétroaction est appliqué au CPP, les nouvelles valeurs du CPP (même les valeurs en dehors d'un espace de conception qui représente une expérience antérieure) peuvent contrecarrer la variation de l'environnement ou des matériaux d'entrée limites.

Lorsque l'évaluation directe de la qualité du produit par le PAT est établie, il peut être plus intéressant d'investir des ressources de développement pharmaceutique vers un système de contrôle actif que vers la documentation d'un espace de conception.

IV. Quality by design

1. La conception de la qualité

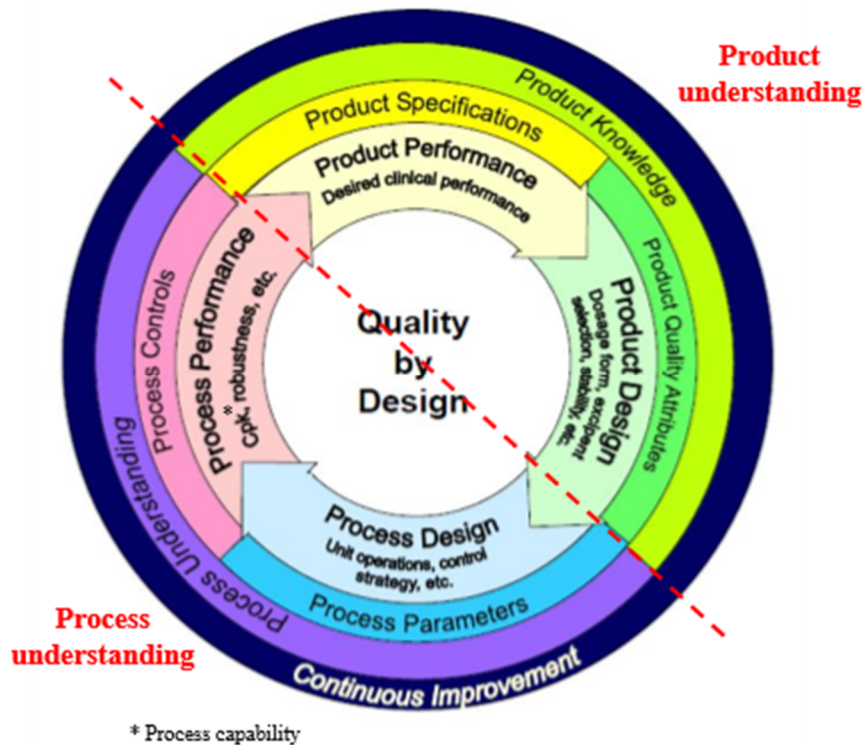


Figure 14 : La philosophie du Quality by Design

Traditionnellement, la qualité dans le processus de production peut être qualifiée de qualité après conception, c'est-à-dire appliquer des procédures de contrôle de qualité pendant le processus de production pour s'assurer que le produit est conforme aux spécifications données par les concepteurs.

Dans son livre Quality by Design, Juran a proposé sa théorie de QbD contrairement à la QbT traditionnelle et a souligné que cette qualité pouvait être planifiée et que la plupart des crises et des problèmes de qualité étaient liés à la façon dont la qualité était planifiée [65].

QbD fournit des conseils pour faciliter la conception des produits et des processus qui maximisent l'efficacité et le profil de sécurité du produit tout en améliorant la fabrication et le contrôle du produit. Il est défini par le Business Dictionary comme un processus systématique pour construire la qualité dans un produit depuis la création jusqu'à la sortie finale. L'accent mis par Juran sur ce concept, a amené plusieurs constructeurs automobiles à repenser la manière dont le processus de conception d'un produit est conçu en adaptant le principe de qualité par conception une planification détaillée et des listes de vérification doivent être préparées pour mettre en évidence tous les facteurs qui affectent la production.

Ces facteurs doivent être pris en compte et analysés avant de se lancer dans la procédure de conception. Cette planification détaillée construit la qualité dans le processus de conception comme souligné par Juran. Ce terme, QbD, est maintenant remplacé par un terme plus populaire, Design for Quality (DFQ), qui est complémentaire à DFSS (Design for Six Sigma).

Il est à noter que si Six Sigma met l'accent sur l'amélioration du processus [65] pour atteindre des niveaux de qualité plus élevés, le DFSS met l'accent sur une planification méticuleuse au stade de la conception elle-même.

On a deux méthodologies : Définir, mesurer, analyser, concevoir et vérifier (DMADV) / Définir, mesurer, analyser, améliorer et contrôler (DMAIC). On notera que plusieurs livres, ainsi que plusieurs six sigma praticiens, relient la méthodologie DMADV à QbD.

Alors DMAIC est décrite ici pour fournir un contraste avec DMADV :

- Définir les objectifs du projet et les exigences client (internes et externes).
- Mesurer le processus pour déterminer la performance actuelle.
- Analyser et déterminer la / les cause (s) racine (s) des défauts.
- Améliorer le processus en éliminant les causes de défaut.
- Contrôler les performances futures du processus
- Définir le problème / les défauts
- Mesurer le niveau de performance actuel
- Analyser pour déterminer les causes profondes du problème / des défauts
- Améliorer en identifiant et en mettant en œuvre des solutions éliminant les causes profondes
- Contrôler en contrôlant la performance du processus amélioré

La conception de six sigma est une approche est similaire à la méthodologie DMAIC, qui comprend les étapes détaillées dans le paragraphe suivant. Plus tôt, la fonction de conception et la fonction de contrôle de la qualité avaient des identités et des fonctions distinctes. Mais aujourd'hui, il est DFQ (Design pour la qualité) et DFSS qui est devenue partie intégrante de la fonction de la qualité, au moins dans la coordination avec les services de conception et de développement afin d'assurer une application des concepts DFQ et DFSS pour créer de nouveaux produits ou la conception des procédés.

DFSS utilise une méthodologie de gestion de processus et de stratégie d'amélioration de la performance DMAIC ou DMADV menant à Lean Six Sigma. Comme discuté dans le paragraphe précédent, DMAIC est adapté pour améliorer le processus existant pour atteindre six sigma, tandis que DMADV est adapté pour concevoir de nouveaux produits et de nouveaux processus qui

produisent six niveaux sigma. Ce processus de conception de nouveaux produits pour six sigma est généralement appelé Design for Quality (DFQ).

La conception de Six Sigma consiste à dépasser les améliorations progressives en utilisant une méthode de conception rigoureuse pour créer des processus qui dépassent les attentes des clients en offrant valeur et excellence. Design For Six Sigma (DFSS) est une approche structurée qui conçoit les performances Six Sigma dans les processus dès le départ. Lors de l'application du DFSS, la méthodologie DMADV est utilisée.

De même que l'approche Six Sigma a la méthodologie DMAIC (Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer, Contrôler) par laquelle les processus peuvent être améliorés, DFSS a également des méthodologies telles que DMADV par lequel de nouveaux produits et services peuvent être conçus et mis en œuvre.

Alors que six sigma (DMAIC) nécessite un processus en place et un fonctionnement, DFSS est appliqué au cours du processus de conception avec l'objectif de déterminer les besoins des clients et de l'entreprise et de les intégrer dans la solution produit.

En d'autres termes, DFSS se préoccupe de l'utilisation des outils, de la formation, des mesures et de la vérification afin que les produits et les processus soient conçus dès le départ pour répondre à six exigences sigma.

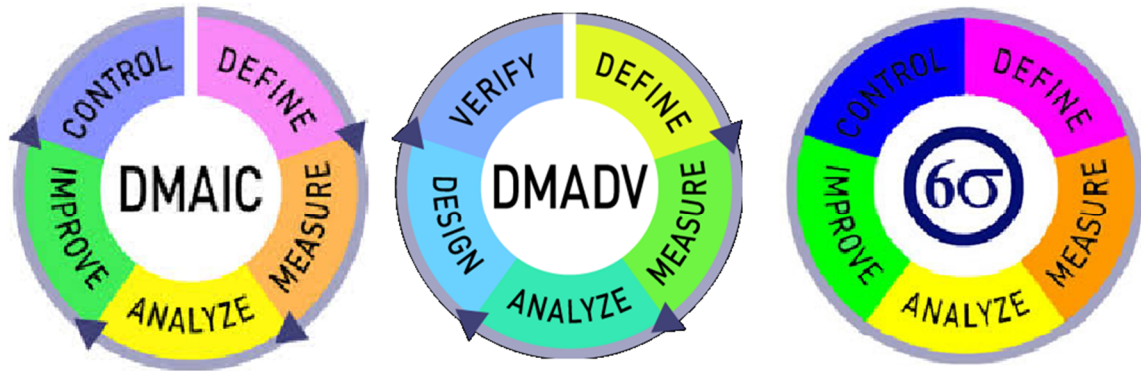


Figure 15 : Etapes DMAIC - DMADV - Six Sigma

2. DMADV (Définir, Mesurer, Analyser, Concevoir et Vérifier)

DMADV est une méthodologie DFQ (Figure 16) pour le développement d'un nouveau service, produit ou processus, par opposition à l'amélioration d'un nouveau service. Les lettres indiquent:

- Définir le problème / les défauts
- Mesurer le niveau de performance actuel
- Analyser pour déterminer les causes profondes du problème / des défauts
- Concevoir méticuleusement l'alternative sélectionnée
- Vérifier que la conception est acceptable pour toutes les parties prenantes

Cette approche - Définir, mesurer, analyser, concevoir et vérifier - est particulièrement utile lors de la mise en œuvre de nouvelles stratégies et initiatives en raison de sa base de données, de l'identification précoce du succès et de l'analyse approfondie. Ainsi, il comprend cinq phases comme expliqué ci-dessous et illustré sur la figure (16).

2.1. Définir la phase

Cette phase identifie le but du projet, du processus ou du service, puis fixe des objectifs réalistes et mesurables, selon les perspectives de l'organisation et

des parties prenantes. Les objectifs doivent être cohérents avec les exigences des clients ainsi qu'avec les capacités de l'entreprise, déterminées par le déploiement de la fonction de qualité (QFD). Cela implique également la préparation de la charte QFD et l'évaluation des risques possibles.

2.2. Phase de mesure

Ici sont mesurés et enregistrés les facteurs tels que la voix du client, qui est critique pour la qualité (CtQ), les risques liés à la capacité du processus, etc., ainsi que la préparation du tableau de bord de conception.

2.3. Phase d'analyse

Cette phase développe des alternatives de conception en:

- identifiant la combinaison optimale d'exigences pour atteindre la valeur dans les limites,
- en développant des conceptions conceptuelles,
- évaluer, puis sélectionner les meilleurs composants,
- développer le meilleur design possible

Je fais une estimation du coût total du cycle de vie de la conception.

L'une des meilleures techniques de gestion traditionnelles utiles à ce stade est l'ingénierie de la valeur. Bien que l'ingénierie de la valeur soit fondamentalement appliquée aux conceptions existantes, elle est également utilisée pour valider les nouvelles conceptions de produits / processus réalisés.

2.4. Phase de conception

Cette phase fait généralement partie intégrante de la phase d'analyse lorsque le processus de conception d'un nouveau processus ou d'un nouveau

produit est exécuté conformément à la phase d'analyse et qu'une étape corrective est apportée à l'étape existante pour atteindre la cible spécification.

2.5. Vérifier la phase

Vérifier, par simulation ou autrement, la performance de la conception développée et valider sa capacité à répondre aux besoins cibles, avant de la remettre au service des processus. Cette phase comprend également:

- la mise en place de parcours pilotes
- la formation et la mise en œuvre
- la transition et le contrôle.

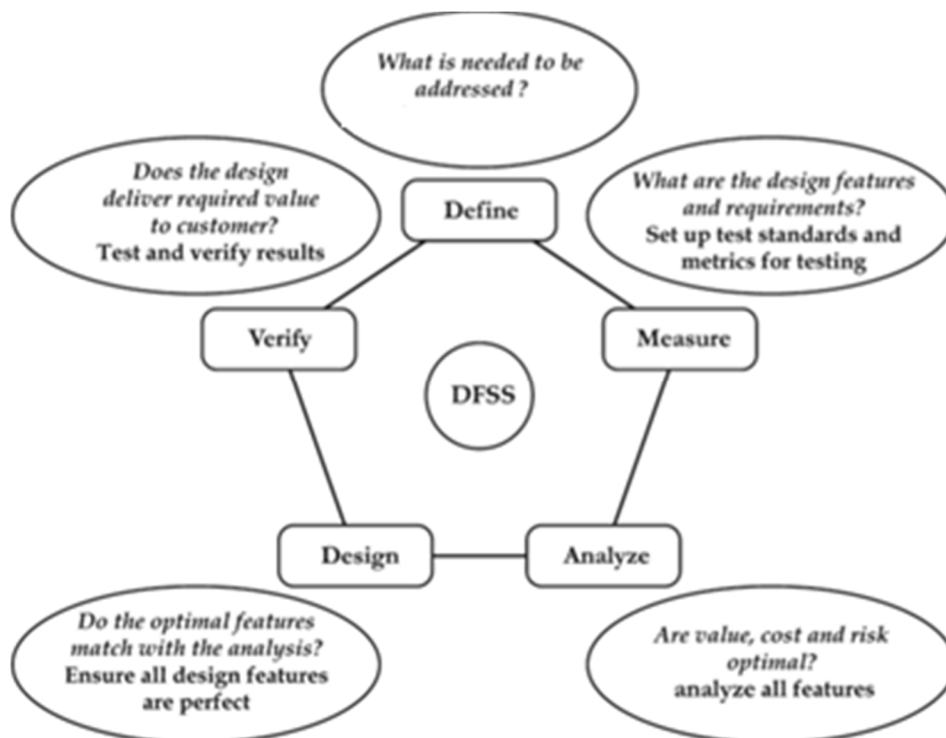


Figure 16 : Méthodologie de DMADV

3. Champ d'application du DFSS

Le champ d'application du DFSS est le suivant:

- Concevoir de nouveaux produits et / ou procédés,
- Refonte des produits ou processus existants,
- Développer des produits répondant aux attentes / demandes des clients,
- Prédire et améliorer la qualité avant de construire des prototypes.

4. Six sigma contre DFSS

Nous pouvons résumer les différences entre les six sigma traditionnels et DFSS comme suit:

SIX SIGMA	DESIGN FOR SIX SIGMA
DMAIC (Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer et Contrôler)	DMADV (Définir, Mesurer, Analyser, Concevoir et Vérifier)
Se penche sur les processus existants et les analyses pour résoudre les problèmes	Se concentre sur le nouveau design des produits et des processus
Plus réactif (élimination des défauts)	Plus proactif (corriger avant l'événement)
Les avantages obtenus peuvent être quantifiés immédiatement	La quantification des avantages est un processus de longue durée prenant environ 6 à 12 mois avant d'évaluer l'impact

Tableau 5 : Six Sigma Vs DFSS

5. Avantages du DFSS

- Réduit le temps de mise en marché du produit parce que la voix des clients est répondu à l'avance, ce qui rend le produit bien accepté sur le marché.
- Diminue le coût du cycle de vie associé au produit.

- Augmente la compréhension des attentes des différents clients et de leurs priorités liées à l'attribut produit / service.
- Réduit le nombre de changements de conception parce que la tentative initiale elle-même tend à être une conception optimale.
- Améliore la capacité des organisations à gérer les risques dans le processus de conception des produits / services, car tous les problèmes sont bien pensés.
- Réduit les coûts de garantie car les pannes sont moindres.
- Augmente la robustesse du produit parce que toutes les variables sont prises en compte pendant la phase de conception.
- Améliore la part de marché et la rentabilité de l'entreprise à mesure que le prix diminue et que les produits sont acceptés sur le marché.

6. Directives de la conférence internationale de l'harmonisation

ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. C'est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain qui a débuté en 1990.

Elle a pour objectif de développer des règles communes au niveau des trois régions du monde : l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis d'Amérique en matière d'enregistrement et de production de médicaments.

- L'Europe
 - La Commission Européenne représentée par l'EMA
 - La Fédération Européenne des Associations de l'Industrie Pharmaceutique EFPIA

- Les Etats-Unis
 - La Food & Drug Administration : FDA
 - L'Association de la Recherche Pharmaceutique et des Producteurs d'Amérique : PhRMA
- Le Japon
 - Ministère de la santé et du bien être : MHW
 - Association Pharmaceutique des Fabricants du Japon : JPMA
- D'autres pays ou organisations ont rejoint l'ICH à titre d'observateurs :
 - L'OMS
 - Santé Canada
 - L'Association Européenne de Libre Echange (AELE)

6.1. ICH Q8 (Développement pharmaceutique)

La présente directive [66] décrit le contenu suggéré de la section 3.2.P.2 (Développement pharmaceutique) d'une présentation réglementaire, suivant le mode de présentation du document technique commun (CTD) ICH M4. La section concernant le développement pharmaceutique permet de présenter l'information obtenue dans le cadre de l'application de méthodes scientifiques et de la gestion des risques liés à la qualité (consulter l'ICH Q9 pour la définition), dans le cadre de la mise au point d'un produit et de son procédé de fabrication. Elle est d'abord rédigée pour la demande de commercialisation initiale, mais peut être mise à jour au vu de nouvelles connaissances acquises au cours du cycle de vie du produit.

La section sur le développement pharmaceutique vise à transmettre une meilleure compréhension du produit et du procédé de fabrication aux examinateurs et aux inspecteurs.

La directive indique également les domaines où une meilleure compréhension de la science pharmaceutique et de la fabrication permettrait éventuellement d'adopter des approches réglementaires souples. Le degré de souplesse de la réglementation est basé sur le niveau des données scientifiques pertinentes fournies.

Le but du développement pharmaceutique est de concevoir un produit et un procédé de fabrication connexe d'une bonne qualité en vue d'offrir en tout temps un produit dont l'efficacité correspond à celle prévue. Les connaissances et l'information obtenues dans le cadre des études de développement pharmaceutique et de l'expérience de fabrication permettent de fournir des données scientifiques à l'appui de l'établissement de l'espace de conception, des spécifications et des contrôles de fabrication.

Les résultats des études de développement pharmaceutique peuvent servir de fondement à la gestion des risques liés à la qualité. Il est important de reconnaître que la qualité ne peut être vérifiée dans le produit même, c'est-à-dire (c.-à-d.) qu'elle doit être prise en compte dès la conception du produit. Les changements dans la formulation et les procédés de fabrication durant la mise au point et la gestion du cycle de vie devraient être considérés comme l'occasion d'obtenir des données additionnelles et de faciliter davantage l'établissement de l'espace de conception.

De la même manière, l'inclusion des données pertinentes tirées d'expériences ayant abouti à des résultats imprévus peut se révéler utile. L'espace de conception est proposé par le demandeur, et il est soumis à l'évaluation et à l'approbation des organismes de réglementation.

Aucune intervention effectuée dans les limites de l'espace de conception n'est considérée comme un changement. En revanche, le fait de travailler à l'extérieur des limites de cet espace est considéré comme un changement et devrait normalement déclencher un processus réglementaire de changement après l'approbation.

La section du développement pharmaceutique devrait décrire les données établissant que le type de forme pharmaceutique choisi et la formulation proposée conviennent à l'utilisation prévue. Cette section devrait fournir, dans chacune des parties, les renseignements nécessaires pour permettre de comprendre la mise au point du produit, de même que son procédé de fabrication.

Il faudrait, au minimum, déterminer les aspects des substances médicamenteuses, excipients, systèmes récipient-fermeture et procédés de fabrication qui sont d'une importance capitale pour la qualité du produit et justifier les stratégies de surveillance.

Les caractéristiques de la formulation et les paramètres des procédés qui sont essentiels sont généralement établis dans le cadre d'une évaluation visant à déterminer l'incidence que leur variation peut avoir sur la qualité du produit pharmaceutique. De plus, le demandeur peut décider de réaliser des études de développement pharmaceutique susceptibles d'enrichir les connaissances sur l'efficacité du produit en ce qui concerne une gamme plus variée de

caractéristiques matérielles, de procédés de fabrication et de paramètres de fonctionnement.

L'inclusion de ces données additionnelles dans cette section permet de démontrer une meilleure compréhension des caractéristiques matérielles, des procédés de fabrication et des mécanismes de surveillance connexes. Ces données scientifiques facilitent l'établissement d'un espace de conception élargi. Dans les circonstances, il est possible d'élaborer des approches de réglementation plus souples, par exemple, pour faciliter :

- la prise de décisions réglementaires fondées sur le risque (examens et inspections);
- l'amélioration des procédés de fabrication, dans les limites de l'espace de conception approuvé décrit dans le dossier, sans autre examen réglementaire;
- la réduction du nombre de présentations post-approbation;
- le contrôle de la qualité en temps réel et, partant, une réduction des vérifications du produit final.

Afin d'assurer cette souplesse, le demandeur devrait démontrer une connaissance améliorée de l'efficacité du produit pour une gamme variée de caractéristiques matérielles, de procédés de fabrication et de paramètres de fonctionnement [66]. Ces connaissances peuvent être acquises, par exemple, dans le cadre de l'application des plans expérimentaux officiels ou de la technologie d'analyse de procédé (TAP), ou encore faire partie du bagage de connaissances du demandeur.

L'utilisation appropriée des principes de gestion des risques liés à la qualité peut aider à prioriser les études de développement pharmaceutique visant à obtenir ces données. La conception et la réalisation des études de développement pharmaceutique devraient être compatibles avec les fins scientifiques visées. Il faudrait reconnaître que c'est sur le niveau des connaissances acquises et non sur le volume de données que reposent les présentations scientifiques et leur évaluation réglementaire.

6.2. ICH Q9 (Gestion des risques liés à la qualité)

Les principes de la gestion du risque sont appliqués efficacement dans un grand nombre de secteurs du milieu des affaires et du gouvernement, notamment les milieux de la finance, de l'assurance, de la sécurité au travail, de la santé publique et de la pharmacovigilance, de même que par les organismes réglementant ces secteurs.

Bien qu'il y ait des exemples d'une gestion des risques liés à la qualité dans l'industrie pharmaceutique aujourd'hui, ceux-ci sont peu nombreux et ne rendent pas dûment compte de tous les avantages que la gestion des risques a à offrir [67]. De plus, l'importance des systèmes qualité a été reconnue dans l'industrie pharmaceutique, et il devient évident que la gestion des risques liés à la qualité est un élément précieux d'un système qualité efficace. Le risque est généralement défini comme étant la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un préjudice et de la gravité de ce préjudice.

Cependant, il est difficile d'obtenir un consensus parmi les divers intervenants quant à l'application de la gestion des risques, compte tenu de leurs perceptions différentes concernant les préjudices potentiels, la probabilité de survenue et la gravité de chacun de ces préjudices. Dans le contexte des produits

pharmaceutiques, malgré la diversité des intervenants, parmi lesquels on trouve les patients et les médecins ainsi que les secteurs public et privé, la protection du patient par le biais de la gestion des risques liés à la qualité devrait être considérée comme d'une importance capitale.

La fabrication et l'utilisation d'un produit pharmaceutique (médicamenteux), y compris de ses ingrédients, comportent nécessairement un certain degré de risque. Le risque lié à sa qualité n'est qu'un seul des éléments du risque global. Il est important de comprendre que la qualité du produit devrait être maintenue durant tout le cycle de vie du produit, de sorte que les caractéristiques qui sont importantes pour la qualité des produits pharmaceutiques (médicamenteux) demeurent inchangées par rapport à celles utilisées dans le cadre des études cliniques.

Une approche efficace de gestion des risques liés à la qualité peut en outre assurer la bonne qualité du produit pharmaceutique (médicamenteux) pour le patient en fournissant un moyen proactif de déterminer et de régler les problèmes de qualité potentiels au cours de la mise au point et de la fabrication du produit. De plus, le recours à la gestion des risques liés à la qualité peut améliorer la prise de décisions si un problème se pose concernant la qualité.

Une gestion efficace des risques liés à la qualité peut permettre une prise de décisions plus pertinentes et éclairées, rassurer les organismes de réglementation quant à la capacité de l'entreprise de gérer les risques potentiels et avoir des répercussions positives sur la portée et le niveau de surveillance réglementaire directe.

Le document par la FDA [67] vise à proposer une approche systématique de la gestion des risques liés à la qualité. Il sert de fondement ou de document de

référence qui, malgré qu'il soit indépendant des autres documents de l'ICH sur la qualité, appuie ces derniers, et complète les pratiques, exigences, normes et lignes directrices actuellement en vigueur dans l'industrie pharmaceutique et le milieu de la réglementation. En l'occurrence, il fournit des renseignements sur les principes Gestion des risques liés à la qualité et certains des outils de gestion des risques liés à la qualité qui permettent éventuellement, tant aux organismes de réglementation qu'à l'industrie, de prendre des décisions plus judicieuses et cohérentes, basées sur les risques, en vue d'assurer la qualité des substances pharmaceutiques et des produits pharmaceutiques (médicamenteux) tout au long de leur cycle de vie. Il ne s'agit pas d'ajouter de nouvelles attentes aux exigences réglementaires actuelles.

Il n'est pas toujours approprié ni nécessaire d'utiliser un processus officiel de gestion des risques (utiliser des outils reconnus et/ou des procédures internes, par exemple (p. ex.) des procédures opératoires normalisées). L'utilisation de processus informels de gestion des risques (utilisation d'outils empiriques et/ou de procédures internes) peut également être considérée comme acceptable.

Le recours approprié à la gestion des risques liés à la qualité peut aider l'industrie à s'acquitter de son obligation de satisfaire aux exigences réglementaires, sans toutefois la dispenser de cette obligation, et elle ne remplace pas le maintien de communications appropriées entre l'industrie et les organismes de réglementation.

6.3. ICH Q10 (Système de qualité pharmaceutique)

Le présent document établit une nouvelle directive tripartite de l'ICH décrivant un modèle pour un système de gestion de la qualité efficace de l'industrie pharmaceutique, appelé le système de qualité pharmaceutique. Dans

la présente directive, le terme « système de qualité pharmaceutique » désigne le modèle de la directive Q10 de l'ICH.

La directive Q10 [68] de l'ICH décrit un modèle exhaustif pour un système de qualité pharmaceutique efficace qui est fondé sur les concepts de qualité de l'Organisation internationale de normalisation (ISO), comprend la réglementation des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et vient compléter le « Développement pharmaceutique » de la directive Q8 de l'ICH et la « Gestion des risques liés à la qualité » de la directive Q9 de l'ICH.

La directive Q10 de l'ICH est un modèle pour un système de qualité pharmaceutique qui peut être mis en œuvre au cours des différentes étapes du cycle de vie d'un produit. Une grande partie du contenu de la directive Q10 de l'ICH applicable aux sites de fabrication est actuellement définie par les exigences des BPF régionales. La directive Q10 de l'ICH n'est pas destinée à créer de nouvelles attentes surpassant les exigences réglementaires actuelles.

Par conséquent, le contenu de la directive Q10 de l'ICH qui s'ajoute aux exigences des BPF régionales est facultatif. La directive Q10 de l'ICH démontre l'appui d'un système de qualité pharmaceutique efficace par l'industrie et les organismes de réglementation pour améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments partout dans le monde, dans l'intérêt de la santé publique. La mise en œuvre de la directive Q10 de l'ICH tout au long du cycle de vie du produit doit faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication.

L'application du modèle de la directive Q10 doit donner lieu à l'atteinte des trois principaux objectifs qui viennent compléter ou qui améliorent les exigences des BPF régionales.

- **Assurer la réalisation du produit**

Établir, mettre en œuvre et conserver un système qui permet la production de produits avec les caractéristiques de qualité appropriées pour répondre aux besoins des patients, des professionnels de la santé, des organismes de réglementation (y compris la conformité à des dépôts réglementaires approuvés) et d'autres clients internes et externes.

- **Établir et maintenir un état de contrôle**

Créer et utiliser des systèmes de contrôle et de surveillance efficaces pour le rendement des procédés et la qualité d'un produit, offrant ainsi l'assurance d'une pertinence et d'une capacité des procédés continues. La gestion des risques liés à la qualité peut être utile pour déterminer les systèmes de contrôle et de surveillance.

- **Faciliter une amélioration continue**

Déterminer et mettre en œuvre des améliorations appropriées de la qualité d'un produit, des améliorations des procédés, une réduction de la variabilité, des innovations et des améliorations du système de qualité pharmaceutique, ce qui augmente la capacité à répondre constamment aux besoins en matière de qualité. La gestion des risques liés à la qualité peut être utile pour déterminer et prioriser les domaines d'amélioration continue.

6.4. ICH Q11 (Mise au point et fabrication de substances pharmaceutiques - entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques-)

La présente ligne directrice [69] décrit les approches visant à mettre au point et à comprendre le processus de fabrication de la substance

pharmaceutique et elle fournit également des directives sur les renseignements qui doivent être fournis dans le module 3 des sections 3.2.S.2.2 à 3.2.S.2.6 (ligne directrice M4Q de l'ICH) du Document technique commun. Elle aborde des aspects de mise au point et de fabrication ayant trait à la substance pharmaceutique, notamment la présence de mesures destinées à réduire les impuretés.

En outre, la ligne directrice Q11 de l'ICH fournit d'autres éclaircissements sur les principes et concepts décrits dans les lignes directrices de l'ICH concernant le développement pharmaceutique (Q8), la gestion des risques liés à la qualité (Q9) et le système de qualité pharmaceutique (Q10), étant donné que ceux-ci portent sur la mise au point et la fabrication de la substance pharmaceutique.

Une entreprise peut choisir de suivre différentes approches en vue de mettre au point une substance pharmaceutique. Aux fins de la présente ligne directrice, les adjectifs « traditionnelle » et « améliorée » sont utilisés afin de distinguer deux approches possibles.

Dans une approche traditionnelle, des points de consigne et des intervalles de fonctionnement des paramètres de procédés sont définis, et la stratégie de contrôle des substances pharmaceutiques est habituellement fondée sur la démonstration d'une reproductibilité et d'une mise à l'essai des processus afin de respecter les critères d'acceptation établis.

Dans une approche améliorée [69], la gestion des risques et les connaissances scientifiques sont utilisées de manière plus approfondie afin de déterminer et de comprendre les paramètres de procédé et les opérations unitaires ayant une incidence sur les caractéristiques de qualité essentielles, et

d'élaborer des stratégies de contrôle appropriées applicables pendant le cycle de vie de la substance pharmaceutique qui pourraient inclure l'établissement d'espaces de conception.

Comme cela a été abordé dans la ligne directrice Q8 de l'ICH concernant les produits pharmaceutiques, une meilleure compréhension de la substance pharmaceutique et de son procédé de fabrication peut jeter les bases d'approches de réglementation plus souples.

Le degré de souplesse de la réglementation est généralement basé sur le niveau des données scientifiques pertinentes fournies dans la demande d'une autorisation de mise sur le marché. Les approches traditionnelles et améliorées ne sont pas mutuellement exclusives. Une entreprise peut utiliser une approche traditionnelle ou améliorée ou une combinaison des deux pour la mise au point d'une substance pharmaceutique.

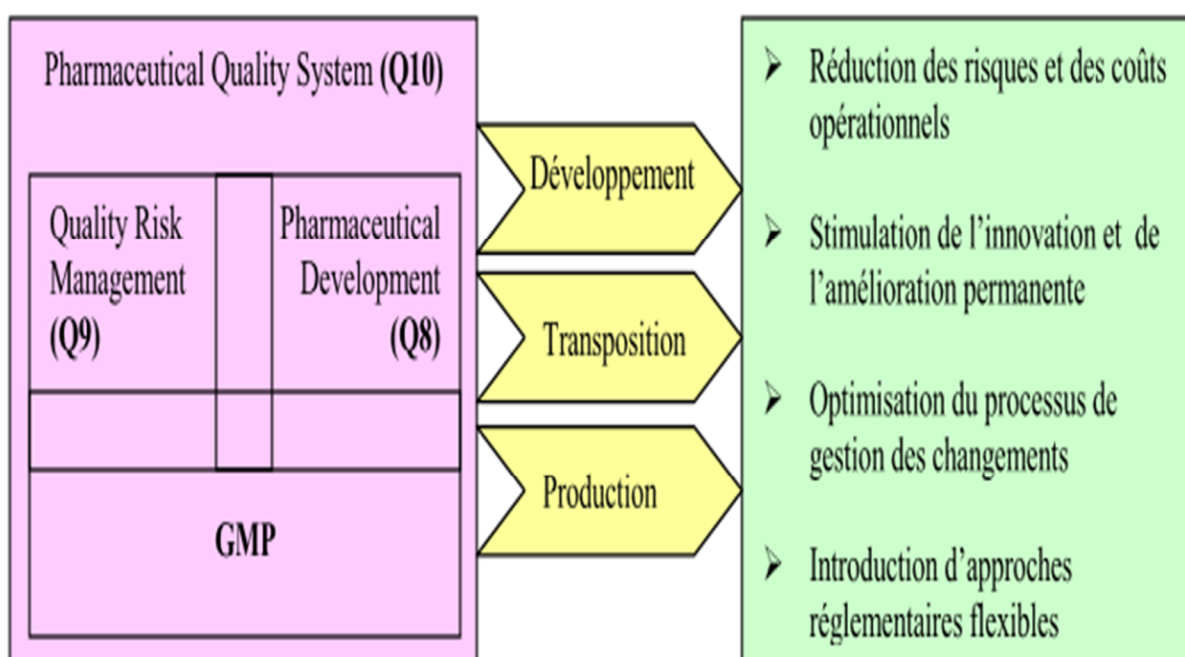


Figure 17 : Relation entre les GMP et les ICH Q8, Q9, Q10

La complémentarité des données contenues dans les guides GMP et ICH (Figure 17) permet, par une compréhension globale et une application ciblée et adaptée, à chaque entreprise de :

- ❖ réduire les risques et les coûts opérationnels,
- ❖ stimuler l'innovation et l'amélioration permanente,
- ❖ optimiser le processus de gestion des changements,
- ❖ introduire des approches réglementaires flexibles.



*Chapitre III : Mise en œuvre
et aspects réglementaires*

I. Etapes de la QBD:

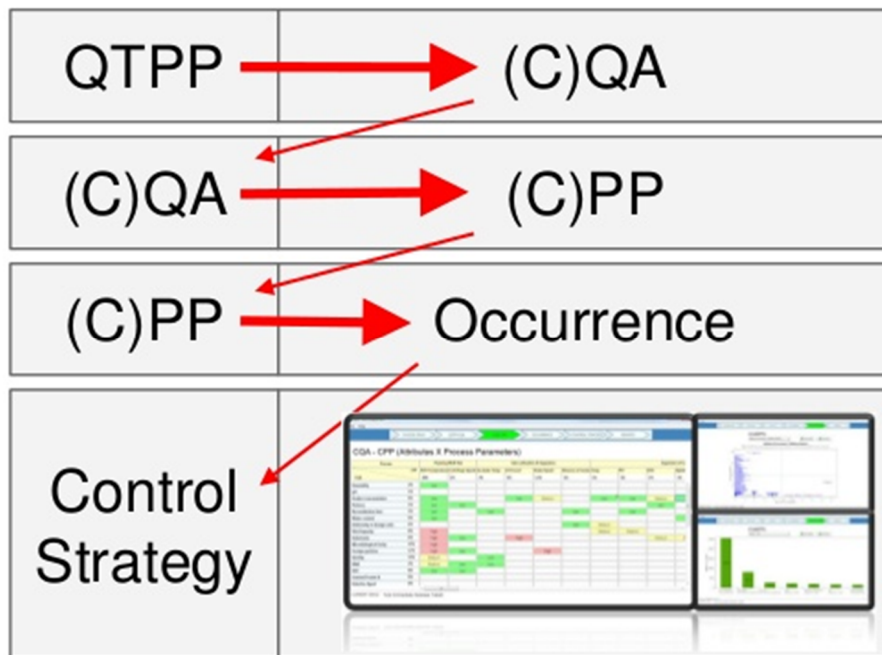


Figure 18 : Succession d'étapes du QbD

1. Définition du profil cible de la qualité du produit (QTPP)

Le Quality Target Product Profile (QTPP) défini par le guide ICH Q8 peut se traduire comme le « résumé prospectif des caractéristiques qualité d'un produit (médicament) qui sera idéalement réalisé pour assurer la qualité désirée, prenant en compte la sécurité (vis-à-vis du patient) et l'efficacité du produit ».

La première étape du projet de développement du médicament dans l'approche QbD est de définir le QTPP. Il est la base de conception du produit d'un point de vue qualitatif et quantitatif. Le Quality Target Product Profile renseigne, par exemple, sur la forme pharmaceutique, le mode d'administration, le dosage, le type de conditionnement...

Il est semblable à l'actuel cahier des charges. Ce document, qui peut être réalisé sous la forme d'un tableau (ANNEXE 1), est complété (renseigné de manière plus précise) au fur et à mesure du développement.

Basé sur le QTPP ainsi que sur des connaissances préalablement acquises, une ou plusieurs formules et procédés de fabrication sont proposés.

2. Partie expérimentale :

On fait varier les paramètres dans une zone assez large en utilisant au besoin les plans d'expérience afin de déterminer la criticité des différents attributs (qualité, matériel, processus ...)

3. Identification des attributs critiques de la qualité (CQA) :

Ce sont les caractéristiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques) devant se situer dans une fourchette définie pour pouvoir garantir la qualité du produit, et des paramètres qui peuvent les influencer.

Les attributs critiques de qualité [70] sont définis par le guide ICH Q8 comme une « propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique, ou caractéristique qui devrait être dans une limite appropriée, une gamme, ou une distribution pour assurer la qualité désirée du produit » (traduit du guide ICH Q8).

Les attributs critiques de qualité sont associés à une propriété relative à la qualité du produit fini lui-même ou à celle d'intermédiaire(s) de fabrication. Ils sont établis en début d'étude et se base dans un premier temps sur la littérature et les connaissances déjà acquises par la fabrication de produits similaires.

4. Définition des paramètres critiques du processus (CPP) et des attributs critiques de matériaux (CMA)

Les attributs de matériaux (en anglais Material Attributes (MA)) sont les caractéristiques liées aux matières utilisées pour la fabrication du produit en développement et les paramètres de procédés (en anglais : Process Parameters (PP)) sont les caractéristiques associées au procédé de fabrication du produit [71].

Leur liste est établie en fonction des attributs critiques de qualité. Selon leur degré d'influence, ils peuvent être qualifiés de critiques : on les nomme alors attributs critiques de matériaux (en anglais: Critical Material Attributes (CMA)) et paramètres critiques de procédés (Critical Process Parameters (CPP)).

Leur identification et l'établissement de la relation fonctionnelle entre eux et les attributs critiques de qualité sont primordiaux. La détermination des criticités des paramètres et attributs se fait par une évaluation du risque.

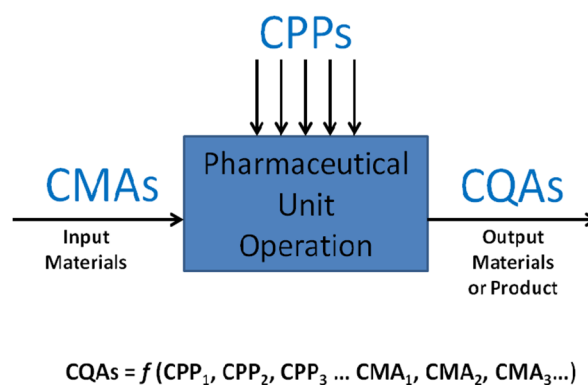


Figure 19 : Relation fonctionnelle entre CMA - CPP - CQA

5. Analyse de risques renouvelée au fil du temps

Afin d'appliquer une stratégie de contrôle sur le médicament, il est obligatoire d'évaluer les risques en identifiant les attributs de matériaux et les paramètres de procédés qui influencent l'attribut critique de qualité du médicament.

Ainsi, une stratégie de contrôle bien établie permettra de réduire le risque lié à ces attributs et paramètres, mais ne changera en rien leur criticité (ICH Q8 (R2), 2009), (ICH Q9, 2011). L'évaluation des risques permet l'identification des attributs de qualité et des paramètres de procédés. Les outils d'évaluation des risques les plus appropriés pour établir la stratégie de contrôle sont le diagramme d'Ishikawa et l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC).

L'AMDEC est un outil très utile permettant de sélectionner les variables (paramètres et les attributs) du diagramme d'Ishikawa les plus critiques dans l'optique de minimiser les risques associés (ICH Q9, 2011).

Les variables du diagramme d'Ishikawa sont classées et notées en fonction de :

- L'occurrence : L'occurrence est l'apparition d'une défaillance particulière liée à la variable.
- La gravité : La gravité concerne l'importance de l'effet de la variable.
- La détectabilité : La détectabilité est la probabilité que les contrôles détectent la cause d'une défaillance de la variable.

Le nombre prioritaire de risques (NPR) est utilisé pour identifier d'une manière quantitative les variables plus critiques. Le NPR est défini par la

multiplication des valeurs des notes de l'occurrence, de la gravité et de la détectabilité. Plus le NPR est grand, plus la variable est critique. Les variables ayant la plus grande criticité sont celles qui impactent le plus l'attribut critique de qualité. Ces variables seront choisies pour le plan d'expérience et la création de l'espace de conception.

6. Détermination du design space

Comprendre vos processus est la clé pour définir l'espace de conception. L'ICH Q8 définit l'espace de conception comme une «combinaison multidimensionnelle établie et interaction des attributs matériels et / ou des paramètres de processus démontrés pour garantir la qualité». Les paramètres de processus critiques (CPP) sont identifiés en déterminant dans quelle mesure une variation de processus peut affecter la qualité du produit.

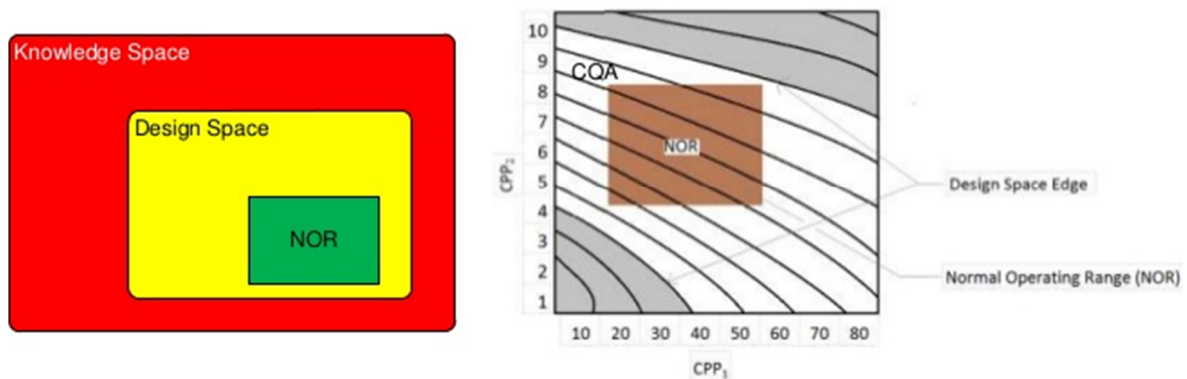


Figure 20 : Knowledge Space - Design Space - Normal Operating Range

Lorsque vous définissez votre espace de conception, vous pouvez anticiper les problèmes et planifier le contrôle du processus. Des données expérimentales réelles, l'expérience du produit ou des conseils sur la littérature peuvent être utilisés pour définir les extrêmes des ensembles de paramètres à affiner.

L'espace de conception est un élément important du QbD [72]. Il représente la haute compréhension des attributs critiques de matériaux et des paramètres critiques de procédés de fabrication.

Il est inclus dans l'espace de connaissance (domaine global expérimenté) et comprend l'espace de contrôle (domaine dans lequel le processus commercial sera exécuté et contrôlé). L'espace de conception est présenté dans la figure (21).

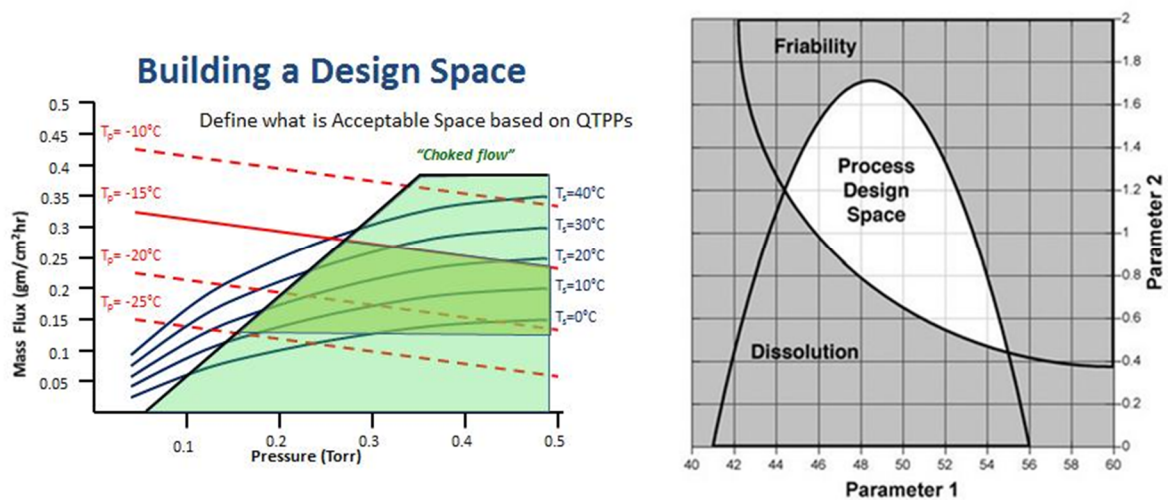


Figure 21: Le Design Space peut être établi au croisement de plusieurs propriétés

Les DS sont élaborés grâce aux résultats d'expériences. Leurs limites acceptées lors du projet de développement sont les plages acceptables prouvées (Proven acceptable range-PAR-) [73] : limite de l'espace dans lequel la qualité désirée du produit est assurée. Les PAR incluent les normal operating range (NOR) [74] qui sont les limites de l'espace de contrôle lors d'une production commerciale.

7. Définition d'une stratégie de contrôle

Basé sur l'espace de conception de processus, un espace de contrôle bien exécuté peut être défini. Cela vous permet de comprendre vos processus de manière à garantir la qualité du produit à partir de la variabilité connue du processus de production [75]. Cette approche disciplinée gardera vos processus de production complexes sous contrôle.

Pour illustrer le concept d'une étude d'espace de contrôle, pensez à un ensemble de données de produit de référence avec des points de données étroitement groupés qui représentent la sortie d'un contrôle strict processus.

Tracer le résultat de votre processus et le comparer à une telle référence donneront une indication claire si votre processus est en contrôle. Une technique pour aider à éviter une telle disparité est de mener une étude du DOE sur votre produit dans la phase de développement. L'effort gaspillé considérable peut être éliminé avec une telle approche que n'importe quel résultat négatif inattendu du manque de compréhension de l'espace de contrôle.

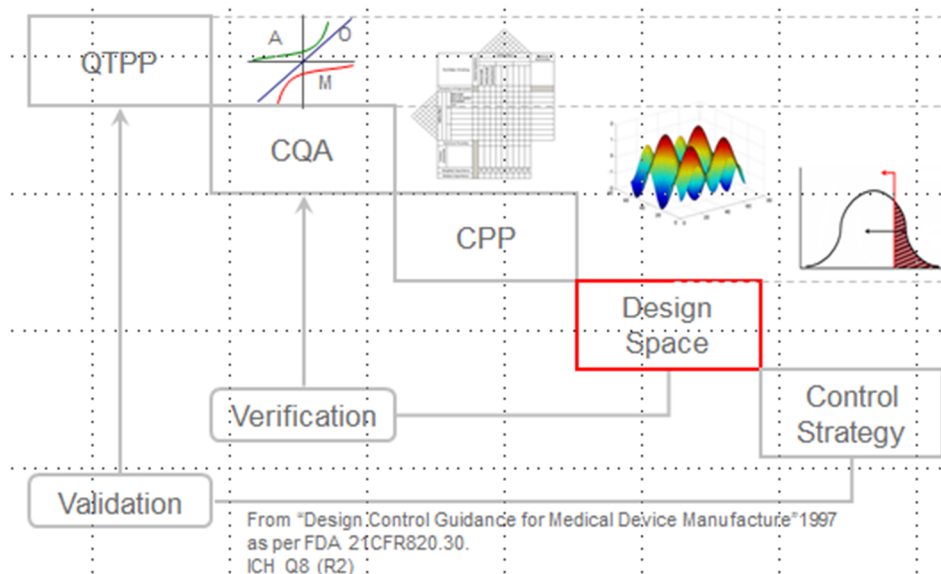


Figure 22 : Design control guidance

8. Amélioration continue par la collecte de données

Toutes les données recueillies durant le cycle de vie du produit constituent une base de connaissances scientifiques utilisable pour l'amélioration du procédé et la communication avec les agences réglementaires. Ces connaissances doivent être correctement gérées pour une exploitation optimale. Traditionnellement, ces données sont dans des rapports écrits (rapport papier), mais il est préférable d'opter pour un système informatisé de gestion de données.

La mise en œuvre du quality by design dans sa globalité permet aux entreprises d'accroître leurs connaissances scientifiques et de réaliser de nombreux gains, aussi bien financiers que réglementaires.

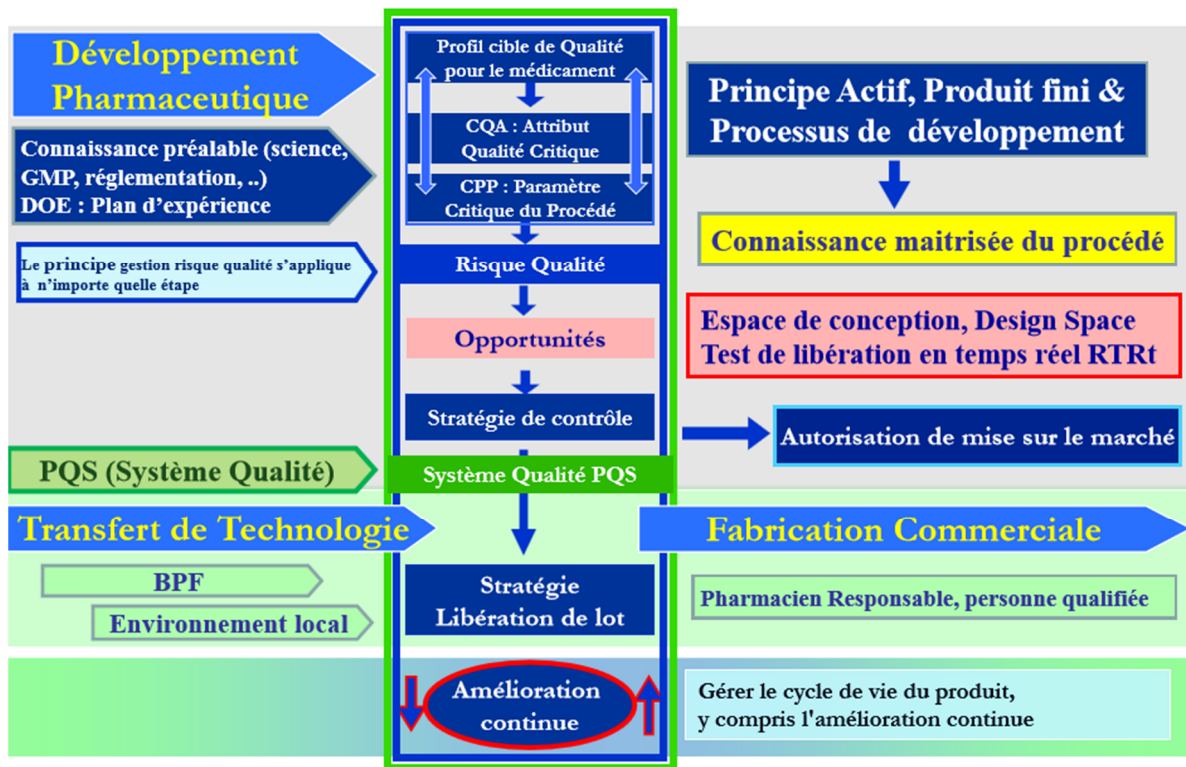


Figure 23: QbD depuis le profil cible du médicament jusqu'à la libération des lots

II. Application aux produits génériques :

Un processus en trois étapes. La caractérisation du produit, qui regroupe le QTPP et les CQA, intervient comme la première étape du processus QbD. En pratique, il s'agit de définir l'ensemble des caractéristiques qui déterminent l'activité thérapeutique (efficacité) et l'innocuité (sûreté) du produit après administration au patient.

Dans le cas de produits génériques, les caractéristiques recherchées et l'intervalle dans lequel chacune d'entre elles doit être maintenue pour satisfaire l'objectif thérapeutique sont essentiellement issus de connaissances antérieures (RLD, plateforme et littérature). Après classification au regard de leurs impacts potentiels sur l'efficacité et la sûreté, ces caractéristiques sont alors évaluées pour déterminer le risque (exposition & gravité) par rapport au patient. Cette évaluation du risque conduit à l'édition d'une liste priorisée de l'ensemble des CQA du produit considéré. La priorisation des CQA permet leur sélection comme référentiel de caractérisation du procédé, deuxième étape du QbD.

Pour chaque opération du procédé, les attributs matières et les paramètres procédé susceptibles d'avoir le plus d'impacts sur les CQA sont identifiés. Les attributs des matières entrantes sont identifiés et évalués au regard des attributs de la matière sortante et de la performance attendue de l'opération considérée.

La définition adéquate de l'ensemble des attributs des matières sortantes, formalisée par une cartographie rétrosynthétique, établit les liaisons interopérations du procédé et assure, selon la spécificité des CMA (déterminante ou contributive), l'atteinte finale des CQA. La QbD nécessite une approche séparant notamment les véritables paramètres du procédé, qui déterminent les

attributs des matières sortantes, des conditions opératoires qui, elles, déterminent l'obtention des paramètres du procédé dans l'intervalle défini.

Pour chaque opération, les paramètres critiques du procédé (CPP) sont identifiés. Par définition, un CPP est un paramètre qui impacte directement les attributs des matières sortantes qui, eux-mêmes, adressent collectivement les CQA du produit. À ce stade, les études de caractérisation sont initiées de manière à établir comment les paramètres du procédé, associés aux attributs des matières entrantes, impactent qualitativement et quantitativement les CQA.

La compréhension du procédé ainsi acquise fournit les éléments objectifs permettant d'apprécier les critères d'acceptation des matières et de définir les intervalles à l'intérieur desquels les paramètres du procédé doivent être maintenus pour assurer l'atteinte des CQA définis. La synthèse des résultats obtenus permet l'élaboration du « Design Space » produit, qui établit les relations entre les attributs matières & les paramètres du procédé au regard des CQA du produit.

Dans la dernière étape de la démarche QbD, sur la base du « Design Space », la gestion du risque procédé (QRM) consiste à identifier les situations de risque pour chaque CPP, analyser ces situations par rapport à leur probabilité de survenue, leur gravité et leur détectabilité pour établir leur niveau de risque. Si le niveau de risque est jugé acceptable, la valeur cible et l'intervalle opérationnel du paramètre procédé sont entérinés. Dans le cas contraire, les conditions opératoires (cible et/ou intervalle) sont ajustées et des moyens de maîtrise complémentaires sont mis en place.

Les déterminants du procédé étant connus (CMA & CPP), les choix technologiques sont alors effectués de manière à rendre compte des requis et des

modes de fonctionnement imposés aux équipements qui réaliseront l'exploitation du procédé industriel.

Point d'orgue de la démarche QbD [76], la stratégie de maîtrise est définie par la ligne directrice ICH Q10 comme étant « l'ensemble des contrôles prévus, issus de la compréhension actualisée du produit et du procédé, pour assurer la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les paramètres et les attributs liés à la substance active, aux matières et composants du produit fini, les utilités et les conditions opératoires des équipements, les inprocess controls (IPC), les spécifications du produit fini ainsi que les méthodes et les fréquences de surveillance associées aux contrôles».

La « Control Strategy » consiste, sur la base de la connaissance du produit et de la compréhension du procédé, intégrant l'analyse et l'évaluation du risque qualité, à définir l'ensemble des moyens de maîtrise nécessaires à garantir l'obtention des CQA du produit. Véritable synthèse de l'ensemble de l'approche QbD, la Control Strategy participe pour l'essentiel à la recevabilité du dossier d'enregistrement par les autorités d'évaluation de la partie CMC, cette dernière étant la plus critique au regard de l'autorisation finale.

Concernant les spécifications libératoires du principe actif et du produit fini ainsi que les critères d'acceptation des excipients, les fondements scientifiques et les multiples évaluations du risque qualité résultant de la caractérisation du produit et du procédé permettent une justification légitimée des choix. Les critères d'acceptation des produits intermédiaires nécessitent d'intégrer la combinatoire inhérente à l'utilisation d'un procédé mettant en œuvre un enchaînement d'opérations.

L'utilisation d'outils statistiques complexes pour rendre compte de la globalité des combinaisons ne fournit généralement que des résultats médiocres, d'autant plus que les outils d'évaluation du risque s'accommodent assez mal de cette combinatoire. La solution [77] à cette problématique réside dans la maîtrise des attributs matière de chaque intermédiaire du procédé.

Ainsi, d'étape en étape, sur l'ensemble du procédé, les transformations apportées à la matière conduisent à l'obtention des CQA recherchés. De même, cette démarche globale, fondée sur la science et le risque qualité, impose les critères pertinents de monitoring du procédé et les requis relatifs à la maîtrise des systèmes de production.

III. Comparaison QBD et QBT

1. Quality by test

La figure (24) montre un diagramme de contrôle de qualité simplifié dans le cadre réglementaire de qualité actuel (QbT). Dans ce système, la qualité des produits est assurée par le test des matières premières, la fabrication de substance médicamenteuse, un procédé de fabrication de produits pharmaceutiques fixes, des tests de matériaux en cours et des tests de produits finis.

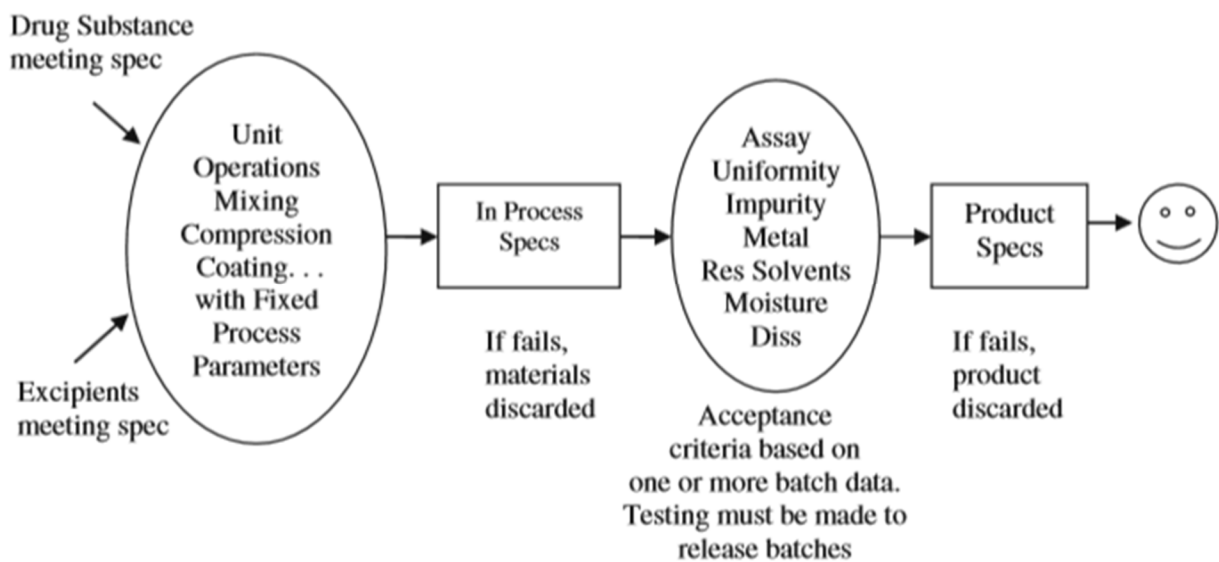


Figure 24: Un diagramme simplifié de contrôle qualité utilisant le QbT.

La qualité des matériaux, y compris les substances pharmaceutiques et les excipients, est contrôlée par des tests. Si elles répondent aux spécifications approuvées par le fabricant et approuvées par la FDA ou à d'autres des normes telles que USP pour la substance médicamenteuse ou des excipients, ils peuvent être utilisés pour la fabrication des produits.

En raison de l'incertitude quant à savoir si la spécification de la substance médicamenteuse seule est suffisante pour assurer la qualité, le processus de fabrication de la substance médicamenteuse est également étroitement contrôlé. Un changement au processus de fabrication de la substance médicamenteuse peut exiger que le fabricant du produit médicamenteux dépose des suppléments auprès de la FDA.

Les produits pharmaceutiques finis sont testés pour la qualité en évaluant s'ils répondent aux spécifications approuvées par le fabricant et approuvées par la FDA. Ils ne sont pas ignorés. Les causes de défaillance ne sont généralement pas bien comprises.

Les fabricants risquent des pertes continues du produit jusqu'à ce que les causes profondes de l'échec soient comprises et traitées ou que la FDA approuve les suppléments pour réviser (par exemple, élargir) les critères d'acceptation pour passer les lots ayant échoué auparavant.

Les spécifications typiques pour une forme posologique solide orale à libération immédiate, par exemple, comprennent le dosage, l'uniformité, les impuretés, l'humidité et la dissolution. Sous le paradigme actuel, cette précision est due au fait qu'elle n'est pas utilisée pour assurer la cohérence des processus de fabrication.

La spécification stricte a entraîné des rappels et des pénuries de médicaments [78]. Puisque quelques comprimés sur plusieurs millions sont testés, on s'attend généralement à ce que les fabricants de médicaments procèdent à de nombreux essais en cours, tels que l'uniformité du mélange, la dureté des comprimés, etc., afin de s'assurer que les résultats des essais en cours sont conformes aux essais en cours approuvés par la FDA Caractéristiques.

Les fabricants sont également autorisés à modifier les paramètres de fonctionnement spécifiés dans l'enregistrement de lot ou d'autres modifications de procédé sans remplir de suppléments avec la FDA [79-82]. En conséquence, la FDA a été submergée par le nombre de suppléments de chimie, de fabrication et de contrôle (CMC) déposés ces dernières années. Par exemple, en 2005 et 2006, le Bureau des médicaments génériques de la FDA a reçu plus de 3 000 CMC par an.

Cette combinaison d'étapes de fabrication fixes (et donc inflexibles) et un test approfondi est ce qui garantit la qualité sous le système traditionnel. La caractérisation limitée de la variabilité, la compréhension insuffisante pour identifier et quantifier les paramètres critiques du processus et la prudence des régulateurs conduisent à des spécifications rigides et inflexibles qui interdisent la libération de produits pouvant avoir des performances cliniques acceptables [83]. Des ressources importantes de l'industrie et de la FDA sont consacrées aux questions de débattement liées à la variabilité acceptable, au besoin de contrôles de tests supplémentaires et à l'établissement de critères d'acceptation des spécifications.

Souvent, ces débats sont concentrés sur les limites d'acceptation ou les aspects statistiques. Le conservatisme des examinateurs de la FDA découle du fait que les fabricants ne peuvent pas comprendre ni la substance médicamenteuse, les excipients et les processus de fabrication affectent la qualité de leurs produits ou ils ne partagent pas cette information avec les examinateurs de la FDA. Dans le cadre du système d'évaluation réglementaire traditionnel, tous les produits sont traités de la même manière sans tenir compte du risque pour le consommateur [84].

Cela a pour effet de placer trop de temps sur les produits à faible risque et, de façon plus significative, de retirer les ressources nécessaires de l'examen des produits à haut risque. Les évaluations de la CMC sur les formes posologiques complexes (produits à libération modifiée, topiques, transdermiques) ainsi que sur les médicaments à index thérapeutique étroit ne diffèrent que légèrement de celles des formes posologiques simples.

En outre, toutes les informations CMC dans les applications sont parfois évaluées de manière égale, sans différenciation de la criticité, ce qui nécessite des ressources intensives pour chaque application.

En résumé, la qualité et la performance des produits sont, dans le cadre traditionnel, principalement obtenues en limitant la flexibilité dans le processus de fabrication et les tests de produits finis.

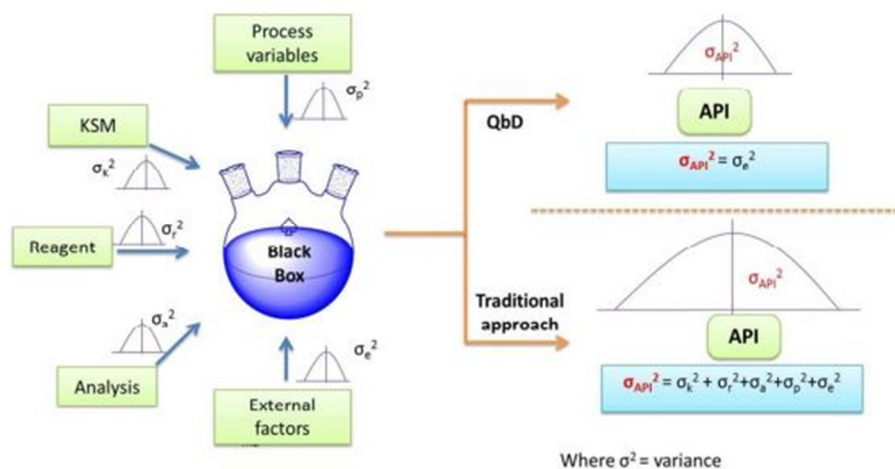


Figure 25 : Diverses sources de variation dans un processus

Le système actuel d'examen réglementaire accorde peu ou pas d'importance à la façon dont la conception d'un processus de fabrication efficace et efficient peut assurer la qualité du produit. En conséquence, les complexités de la mise à

l'échelle du procédé, en particulier pour les formes posologiques complexes, ne sont souvent pas reconnues.

Les spécifications des produits sont souvent dérivées des données d'essai d'un ou de plusieurs lots (souvent pas à l'échelle de la production), et la compréhension mécanique ne joue pas un rôle important dans ce processus.

Enfin, les exigences réglementaires contraignantes des suppléments imposés aux fabricants pour effectuer des modifications mineures et incrémentielles des processus de fabrication et des contrôles empêchent l'amélioration continue et les stratégies pour la mise en œuvre de l'assurance continue «en temps réel» de la qualité.

Aspect	Traditionnel	QbD
Développement pharmaceutique	Empirique : expérience de type univarié	Globale : expérience multivariée
Procédé manufacturier	Fixe	Ajustable à travers l'espace de conception
Procédé de contrôle	Test dans le procédé pour la libération, analyse hors ligne avec de longs temps d'attente pour la réponse	PAT utilisé pour le recueil d'informations en temps réel
Spécification du produit	Outils primaires de contrôle qualité basés sur les données de lots	Stratégie de contrôle qualité globalisée, basée sur la performance du produit désiré
Stratégie de contrôle	Test du produit intermédiaire ou final	Basé sur le risque, libération en temps réel
Gestion du cycle de vie du produit	Réactif aux problèmes, besoin de changements post-approbatoires	Amélioration continue permise dans le <i>Design Space</i>

Tableau 6 : Comparaison entre la méthode traditionnelle et le Quality by Design.

2. Bénéfice et inconvénients du quality by design

Une implémentation correcte de QbD peut potentiellement offrir trois avantages principaux pour le développement:

- Utilisation plus efficace du temps et des coûts de développement
- Capacité à respecter les directives et les attentes de la FDA en matière de soumission
- Réduction des temps d'approbation - et moins de requêtes - de la part de la FDA

De même, QbD peut potentiellement fournir des avantages significatifs dans la fabrication. Même après que votre médicament a obtenu l'approbation de la FDA, le test de routine de contrôle de la qualité peut détecter un résultat hors spécifications (OOS). Pour une entreprise qui n'utilise pas une approche QbD, un résultat OOS peut signifier une quête apparemment interminable pour trouver la cause première.

En l'absence de données fournies par QbD, les résultats des tests peuvent être suspects, les questions difficiles à répondre et les longs délais inévitables. Sans savoir où chercher, votre équipe peut recourir à une approche d'essai et d'erreur pour résoudre toutes les occurrences OOS. Un article récent [85] a présenté plusieurs scénarios qui pourraient entraîner une augmentation de 4 à 9 fois des tests pour éclaircir une enquête OOS - une perspective coûteuse et chronophage. L'impact d'une mauvaise qualité qui échappe à tout contrôle dans un événement OOS peut sois horrible.

"Pour les fabricants, il y a des coûts externes potentiellement énormes pour les lancements ou les approbations de produits retardés, ou des actions sévères

comme les décrets de consentement", note un rédacteur en chef d'un journal industriel, plus les coûts internes des matières premières gaspillées, d'investigation et d'assainissement [86].

Imaginez les dommages causés à votre marque par un tel événement. Pour ajouter une insulte supplémentaire, vous devrez peut-être dépenser énormément d'argent juste pour remettre votre produit sur le marché.

QbD minimise ces risques en mappant toutes les variables possibles des attributs et des processus du produit dans un espace de contrôle connu. Cela signifie que si des problèmes de qualité surviennent, votre équipe peut utiliser des méthodes spécifiques pour identifier rapidement les variables scientifiques les plus susceptibles de provoquer les problèmes.

Les avantages commerciaux peuvent être importants, notamment:

- Moins de lots perdus, coûtant généralement entre 250 et 500 000 \$ par lot
- Moins d'écarts de fabrication, ce qui permet d'économiser des centaines d'heures coûteuses et de 10 à 15 000 \$ par écart
- Une mise sur le marché plus rapide et un approvisionnement plus fiable, chaque jour sur le marché pouvant représenter 100 000 \$ (ou plus)
- Moins d'inspections des sites de fabrication
- Un retour sur investissement multiplié par des économies de coûts et une augmentation des revenus [87].

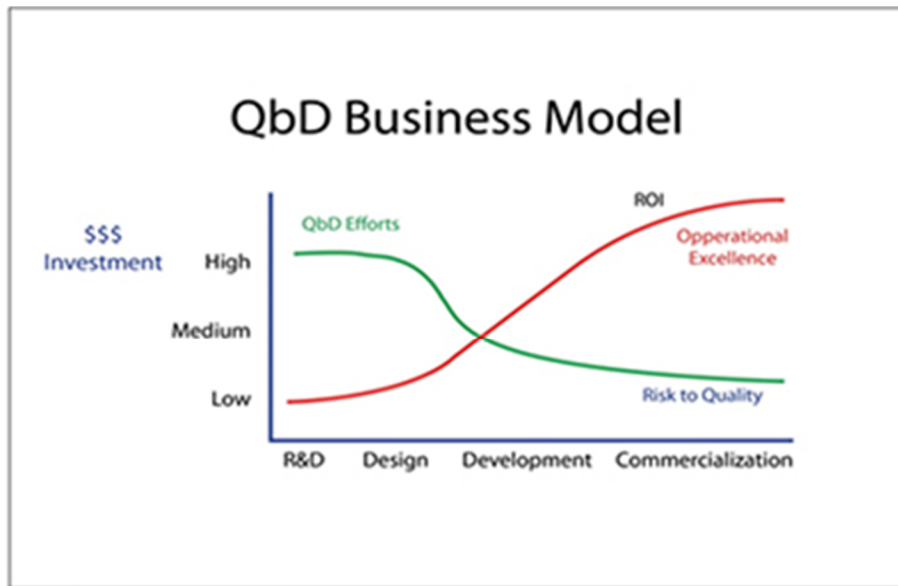


Figure 26 : La conception de la qualité à l'avant se traduit par un risque plus faible à la commercialisation

Bien que les aspects positifs du QbD soient souvent mis en avant, cette démarche a aussi des inconvénients. Le tableau (8) présente les avantages et inconvénients, reliés à l'utilisation de la méthode QbD pour les industries et les autorités réglementaires.

	Avantages	Inconvénients
Industrie pharmaceutique	<ul style="list-style-type: none"> • Assure une meilleure conception des produits avec moins de problèmes lors de la fabrication. • Permet la réduction des coûts manufacturiers, car moins de pertes et de rejets. • Permet une meilleure compréhension de comment les principes actifs et excipients affectent le procédé pharmaceutique. • Accroît la flexibilité du procédé de fabrication. • Construit une connaissance scientifique de base pour les produits. • Permet la réduction des temps de production grâce à des mesures en ligne donnant un résultat immédiat. • Permet la prévention des rejets grâce à une utilisation directe du résultat pour une prévention ou correction des erreurs, ou plus tôt en cas de dérive. 	<ul style="list-style-type: none"> • Requier la coopération parmi une multitude d'équipes, de l'équipe de Recherche et Développement à la production, en passant par le contrôle qualité et les affaires réglementaires. • Nécessite un travail de longue haleine. • Nécessite des connaissances scientifiques. • Nécessite des personnes responsables de l'étude ayant une formation en QbD. • Nécessite un investissement financier conséquent.
Autorités réglementaires	<ul style="list-style-type: none"> • Assure que les décisions sont prises sur des bases scientifiques et non sur des informations. • Fournit une meilleure coordination pour la révision, la conformité et l'inspection. • Améliore les informations dans les soumissions réglementaires. • Fournit plus de flexibilité dans la prise de décisions. • Permet des approbations plus rapides. • Améliore l'interaction avec les entreprises. 	<ul style="list-style-type: none"> • Requier la réalisation de session d'informations, de formations pour promouvoir le QbD. • Requier la rédaction de rapports pour expliquer la démarche pas-à-pas. • Requier la coopération des entreprises, car le QbD est une démarche volontaire.

Tableau 7: Avantages et inconvénients de l'application du concept du QbD.

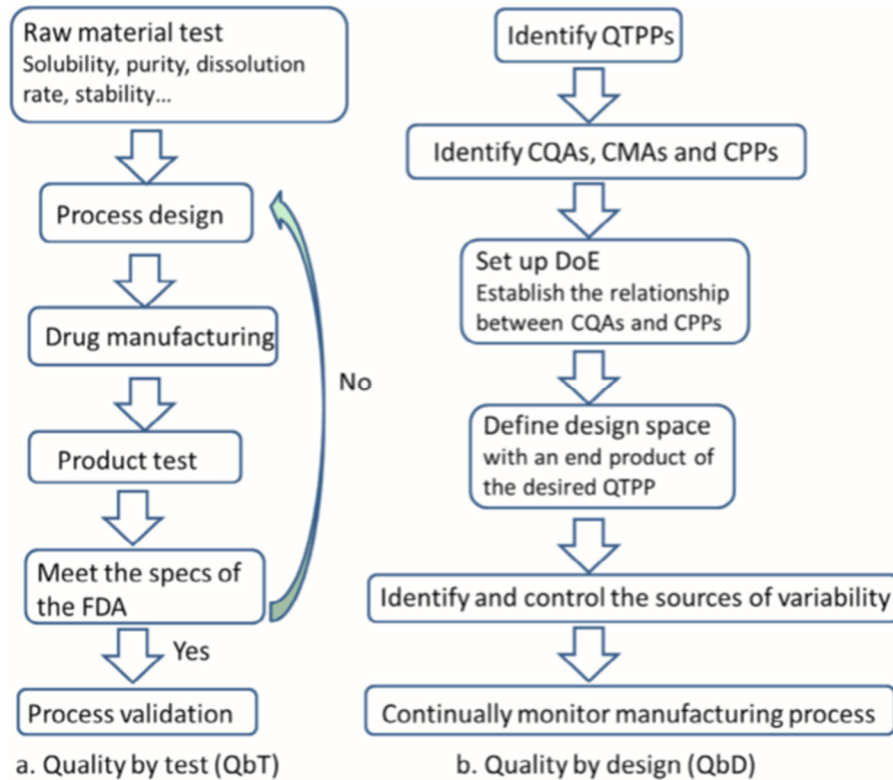


Figure 27: Récapitulatif des différences entre la mise en oeuvre du QbT et du QbD.

3. Bénéfices et freins pour l'industrie des génériques

Pour l'industrie des génériques, les bénéfices attendus de la mise en œuvre du QbD sont nombreux: meilleure assurance de la qualité du produit, meilleure robustesse du procédé, diminution des déviations & rejets, optimisation du coût des matières, plus grande facilité des changements après approbation et possibilité de mise en œuvre d'un système qualité efficient d'exploitation.

Dans le cas des dossiers objets de transfert de propriété, le service client est grandement amélioré. L'intégration de la connaissance du produit et de la compréhension du procédé apporte une valeur supérieure au client en facilitant l'approbation par les autorités réglementaires des futurs transferts technologiques et des changements intervenant après approbation.

En revanche, l'application de la démarche QbD par l'industrie des génériques présente, outre les challenges généraux d'implémentation [88], des challenges spécifiques induits par l'environnement économique [89], notamment en ce qui concerne la compatibilité avec le requis commercial d'être le premier à enregistrer aux US.

L'absence d'harmonisation entre les trois grands marchés pharmaceutiques nécessite un alignement réglementaire global souvent délicat, difficulté qui vient s'ajouter à l'intégration de la validation des procédés selon la nouvelle approche US, la faible disponibilité des principes actifs en phase initiale et la représentativité des excipients.

Consciente des difficultés soulevées par l'application du QbD par l'industrie des génériques, la FDA encourage fortement l'intégration de la démarche, notamment en publiant des exemples applicatifs [90,91] destinés à réduire la confusion et les nombreuses controverses suscitées par le QbD. Dans le même temps, la FDA souhaite que le QbD ne se limite pas aux formes posologiques standard mais soit étendu aux produits plus complexes, notamment les immunosuppresseurs.

À ce jour, la plupart des sociétés ayant adopté le QbD pour le développement de leurs produits génériques témoignent des bénéfices apportés par la meilleure compréhension du produit et du procédé permettant une sélection pertinente des études de développement ainsi qu'une prédisposition pour l'enregistrement des modifications réalisées postapprobation. Néanmoins, seule une harmonisation réglementaire incitative permettra l'adoption généralisée de l'approche QbD par l'industrie des génériques.

IV. Aspects réglementaires :

1. Les procédures de mise sur le marché

1.1. NDA – BLA

Les laboratoires pharmaceutiques souhaitant commercialiser leurs produits hors Union Européenne doivent à nouveau déposer des dossiers de demande d'enregistrement auprès des autorités nationales des pays concernés. Par exemple : Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, Kosheisho (Pharmaceutical and Medical Device Agency, PMDA) pour le Japon.

Afin de faciliter l'enregistrement dans ces pays, un processus d'harmonisation mondiale de la réglementation régissant le développement et l'enregistrement des médicaments a été mis en œuvre: ICH.

Aux Etats-Unis, la candidature du nouveau médicament ou « New Drug Application » (NDA) ou « Biologic License Application » (BLA) est le moyen par lequel la FDA approuve un nouveau médicament pour être commercialisé sur le marché américain.

Pour obtenir cette autorisation, le fabricant soumet dans un seul dossier toutes les données et les analyses des essais cliniques et des essais non-cliniques, les descriptions relatives à la fabrication, ainsi que les procédures. Une NDA/BLA doit donner suffisamment d'informations, de données et d'analyses pour permettre à la FDA d'arriver à plusieurs décisions majeures, à savoir :

- si le médicament présente une sécurité et efficacité pour les usages auxquels il est destiné, et si ses bénéfices l'emportent sur les risques ;
- si l'étiquetage du médicament est approprié, et si ce n'est pas le cas, ce qu'il doit contenir ;

- si les méthodes utilisées pour la fabrication et les contrôles utilisés pour maintenir la qualité du médicament sont adéquats pour préserver l'identité du médicament, sa qualité et sa pureté.

1.2. AMM

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser¹. Cette procédure existe tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, pour laquelle existe généralement une agence et une procédure distincte (en France : l'ANSES).

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un produit de santé — médicament, produit d'analyse, etc. —, il doit présenter un dossier auprès de l'autorité compétente concernée. L'AMM est délivrée soit par les autorités nationales compétentes (telles que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) pour la Belgique, Swissmedic pour la Suisse) en cas de procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle, soit par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en cas de procédure centralisée. Aux États-Unis, les demandes sont à formuler auprès de la Food and Drug Administration (FDA).

Pour chaque indication, on évaluera son efficacité thérapeutique mise en regard du médicament et de la maladie. Ceci est généralement désigné par « rapport bénéfice/risque ».

Un retrait d'AMM peut être demandé en cas de découverte d'effets indésirables à long terme dans le cadre d'une pharmacovigilance qui entraîneraient une balance bénéfice-risque défavorable.

1.2.1. CTD M3

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou l'ANSM ou la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis. Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ou NDA (New Drug Application) /BLA (Biologic license Application) pour les Etats Unis qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Aujourd'hui ce dossier est rédigé dans un format standardisé: le format CTD (Common Technical Document).

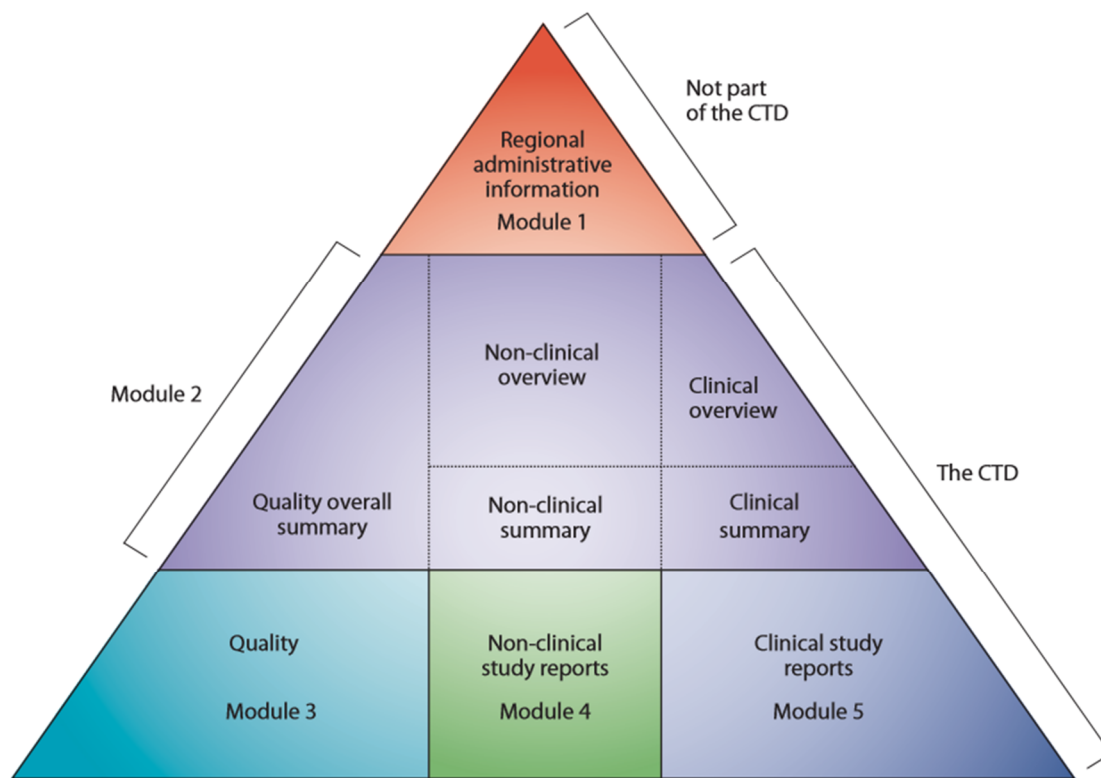
Le CTD = Common Technical Document est un format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament par exemple.

Comme son nom l'indique ("document technique commun"), le CTD a pour principal intérêt d'être commun à la plupart des autorités de santé dans le monde (en tout cas les plus importantes : Europe, USA et Japon) pour la soumission d'un dossier de demande d'AMM. Le CTD a été mis au point par l'Agence européenne du médicament EMA, son équivalent américain la FDA (Food and Drug Administration) et japonais (le ministère de la santé, du travail et du bien-être). Il est géré par l'ICH : International Conference of Harmonization, qui harmonise certaines parties de la réglementation des médicaments.

Aujourd'hui le format CTD a remplacé l'ancien format NTA en Europe et est obligatoirement utilisé pour une nouvelle demande d'AMM dans un pays européen.

Principes généraux : Le format CTD se compose en 5 modules.

- Le module 1 est administratif et ne fait pas vraiment partie du CTD car il est spécifique à chaque région (Europe, USA, ...).
- Le module 2 regroupe les Résumés des modules 3, 4 et 5.
- Le module 3 est le module Qualité. On y trouve le procédé de fabrication de la substance active en 3.2.S et le procédé de fabrication du produit fini en 3.2.P.
- Le module 4 contient les informations pré-cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal.
- Le module 5 contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme. Cela concerne principalement les données des études cliniques.



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Figure 28: Le triangle CTD

Le dossier d'AMM décrit à la fois la fabrication de la substance active, la fabrication du produit fini, les études non-cliniques et cliniques. En Europe, il existe deux types de procédures de demande d'AMM : les procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres de la Communauté européenne, et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un Etat membre.

1.2.2. Procédures communautaires

Depuis 1965, un long travail d'harmonisation des législations pharmaceutiques des pays de la Communauté européenne a abouti à l'élaboration de nouvelles procédures d'octroi d'AMM pour l'enregistrement des

médicaments. L'accès au marché communautaire est, depuis le 1er janvier 1998, soumis soit à la procédure centralisée (définie dans le règlement n°2309/93/CEE modifiée par le règlement n°726/2004/CEE), soit à la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE) et depuis octobre 2005 à la procédure décentralisée (prévue dans la directive 2004/27/CE).

- la procédure centralisée (obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, les produits nouveaux ayant notamment pour objet le cancer, pour les médicaments ayant le statut de médicament orphelin, ainsi que, depuis le 20 mai 2008, les médicaments des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, et optionnelle pour les nouvelles substances actives) : le laboratoire dépose son dossier de demande d'enregistrement à l'EMA. Une seule évaluation du dossier est effectuée au sein de l'EMA. Si l'autorisation est octroyée, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'Union Européenne.

- la procédure de reconnaissance mutuelle : le laboratoire dépose son dossier dans l'un des Etats membres. Si l'autorisation est accordée, elle peut être étendue aux autres Etats membres par une procédure dite de reconnaissance mutuelle.

- la procédure décentralisée : le laboratoire dépose son dossier simultanément dans tous les Etats membres. L'évaluation est menée par un Etat choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps. L'utilisation des procédures communautaires se généralise car depuis le 1er janvier 1998, l'enregistrement

d'un médicament international (dans plus d'un pays de la Communauté européenne) doit obligatoirement passer par l'une ou l'autre de ces procédures.

L'accord visant à rassembler toutes les informations sur la qualité, la sécurité et l'efficacité dans un format commun (appelé CTD - Common Technical Document) a révolutionné les processus d'examen réglementaire, conduit à une soumission électronique harmonisée qui a permis la mise en œuvre de bonnes pratiques d'examen. Pour les industries, il est devenu inutile de reformater l'information pour la soumettre aux différentes autorités de réglementation de l'ICH.

Le CTD est organisé en cinq modules. Le module 1 est spécifique à une région et les modules 2, 3, 4 et 5 sont destinés à être communs à toutes les régions. En juillet 2003, le CTD est devenu le format obligatoire pour les nouvelles demandes de médicaments dans l'UE et au Japon, et le format de choix fortement recommandé pour les NDA soumis à la FDA, aux États-Unis.

1.2.3. Conseils pour la soumission d'une AMM en adoptant la QbD

Il faut tout d'abord, lors de la réunion de préparation de la soumission (pre-submission meeting), prévenir les autorités de santé que le développement pharmaceutique comporte des aspects QbD. Pendant la rédaction du dossier pharmaceutique, il est utile d'avoir en tête les recommandations suivantes.

Il faut détailler de manière très explicite l'approche QbD dans les sections S.2 et P.2 du Module 3. Il est recommandé d'utiliser le « D80 Critical Assessment Report » comme guide à la rédaction des sections qualité [92]. Il convient impérativement d'utiliser la terminologie ICH. Un point très important

est de documenter en détail comment l'analyse de risque a été effectuée, car cette étape est jugée comme fondamentale par les autorités compétentes.

Concernant la description du procédé, il faut décrire les paramètres critiques et les paramètres non critiques. Il convient d'être très clair dans la rédaction, d'insérer des figures, des graphes, des représentations très claires de chaque design space. Enfin, ne pas oublier de représenter les normal operating ranges.

2. Les documents réglementaires de la QbD

Les principaux documents réglementaires abordant la thématique du QbD, qui font référence à l'heure actuelle en Europe et aux États-Unis, sont résumés ici.

Citons les trois piliers que sont ICH Q8 (développement pharmaceutique des produits finis) [66], ICH Q9 (gestion du risque qualité) [67] et ICH Q10 (système qualité pharmaceutique) [68]. Cet ensemble est complété par ICH Q11 (développement et fabrication des principes actifs) [69] qui a été publié à la mi-mai 2012.

En janvier 2011 a été publiée une guideline de la Food and Drug Administration (FDA) qui concerne la validation des procédés [93]. Une guideline sur le même sujet a été remise à jour récemment par l'EMA (European Medicines Agency) [94], et est en phase de commentaire jusqu'à octobre 2012. Toujours dans l'actualité réglementaire, il est important de signaler que depuis avril 2011 l'EMA et la FDA ont initié un programme pilote conjoint, et ce pour une durée de trois ans.

Ce programme s'adresse aux industriels qui souhaitent déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM/ NDA) ou une variation de type II pour une nouvelle entité chimique.

Par ailleurs, et ceci va intéresser les fabricants de médicaments génériques, à partir de janvier 2013 il sera vivement conseillé de soumettre des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis (NDA) en utilisant le QbD. D'ailleurs, l'Office of Generics Drugs (OGD) a publié des exemples de dossier à cet effet, qui peuvent servir de base de travail [95,96].

Il existe au niveau européen un groupe de travail appelé Process Analytical Technology (PAT) team, qui a pour but de favoriser le dialogue entre les assesseurs qualité, les inspecteurs et les industriels dans le cadre du QbD. Le groupe de travail PAT organise des cours et édite des recommandations sous forme de position papier. À noter qu'il est possible d'organiser une réunion avec le groupe PAT pour discuter de manière générale des aspects QbD.

Les firmes pharmaceutiques ont aussi la possibilité de poser des questions précises concernant les aspects QbD de leurs projets lors d'une réunion de type « avis scientifique » (scientific advice).



Les concepts de QbD dans les nouvelles lignes directrices de l'ICH, ICH Q8 (R2), aideront l'industrie à réussir le développement de produits et à accélérer l'approbation réglementaire. Une stratégie de développement de produit réussie nécessite une compréhension approfondie des principes QbD et des outils pour établir la stratégie QbD. La stratégie de développement de produits scientifiques est basée sur les risques et réalisée avec l'aide de QbD. La conception d'expériences, d'outils d'évaluation des risques et de PAT sont les principaux outils pour l'établissement des principes de QbD. L'établissement d'un espace de conception par QbD offre une possibilité de flexibilité dans la construction d'un espace de conception plus significatif.

Les changements de produit et de processus peuvent être mieux gérés avec QbD. Les fabricants peuvent exécuter certaines modifications sans déposer de suppléments d'approbation préalable et peuvent simplement informer l'autorité de réglementation dans les rapports annuels. La fuite économique et de ressources dues à des exigences de validation exhaustives peut être considérablement réduite. L'application des principes QbD peut transformer le processus réglementaire de chimie, de fabrication et de contrôle en une évaluation scientifique basée sur les risques.

Parce que le QbD pharmaceutique nécessite des ressources considérables (temps, argent, personnel, expertise, etc.) pour être mis en œuvre, il a pris de l'ampleur au départ chez les grandes sociétés pharmaceutiques (97). Mais QbD est maintenant en hausse parmi les entreprises avant-gardistes de toutes tailles, en particulier à mesure que les connaissances, la technologie et les outils requis deviennent plus établis et largement disponibles. Malgré les efforts qu'elle et d'autres ont déjà déployés pour mieux comprendre la qualité pharmaceutique,

Woodcock est d'avis qu'il reste encore du travail à faire dans le domaine de la QbD.

"En fait, nous avons défini la qualité d'un produit pharmaceutique il y a longtemps : l'aptitude à l'emploi", a déclaré Woodcock dans un article de Pharmaceutical Online (98). "Il délivre les propriétés décrites sur l'étiquette et n'est pas contaminé. Mais l'autre pièce est, quelle est la qualité dans la fabrication ? Et c'est vraiment ce sur quoi nous nous concentrons. À l'heure actuelle, une grande partie de l'industrie fournit des produits de qualité en gaspillant jusqu'à 35% de ce qui est produit et nous ne croyons pas que cela équivaut à une fabrication de qualité. Nous avons longuement étudié cette question avec l'industrie dans un processus très ouvert : «Quelles mesures pourrions-nous utiliser pour mesurer la qualité de vos processus de fabrication?

Mais ce que nous savons, c'est que la FDA, l'EMA et d'autres autorités de réglementation clés appuient une approche fondée sur le risque et l'inclusion des principes QbD dans le développement et la production de médicaments. La QbD fait également l'objet d'un examen approfondi dans les derniers documents d'orientation sur la qualité de l'ICH, Q8 à Q11, couvrant chacun différents aspects du concept.

Alors que certaines questions sont toujours posées, la QbD est clairement là pour rester.



Résumés

Résumé

Titre : Quality by Design: Nouvelle approche pharmaceutique.

Auteur : RHARS Amal.

Rapporteur : Pr. Bouchra MEDDAH.

Mots clés: Implémentation - Qualité – Harmonisation. – ICH – QbD.

L'objectif de ce travail est de présenter le concept de la qualité pharmaceutique dès la conception (QbD) et décrire ses objectifs. Les éléments de QbD comprennent: un profil de produit cible de la qualité (QTPP) qui identifie les attributs critiques de la qualité (CQA) du produit médicamenteux; l'identification des attributs matériels critiques (CMA); la conception et la compréhension des processus par l'identification des paramètres de processus critiques (CPP), une stratégie de contrôle qui comprend des spécifications pour la ou les substances médicamenteuses, les excipients et le produit pharmaceutique fini ainsi que des contrôles pour chaque étape du procédé de fabrication, la capacité de processus et l'amélioration continue. Les outils et les études de QbD incluent les connaissances préalables, l'évaluation des risques, les modèles mécanistiques, la conception d'expériences (DoE), l'analyse de données et la technologie analytique de processus (PAT). Nous concluons que même après l'implémentation des concepts de QbD par l'industrie pharmaceutique, le succès du dialogue et du partenariat entre l'industrie et les organismes de réglementation sera la clé d'une mise en œuvre réussie du QbD.

Abstract

Title: Quality by Design: New pharmaceutical approach.

Author: RHARS Amal.

Rapporteur: Pr. Bouchra MEDDAH.

Keywords: Implementation - Quality – Harmonization - ICH – QbD.

The objective of this work is to present the concept of Quality by Design (QbD) and describe its objectives. The QbD elements include: a quality target product profile (QTPP) that identifies the critical quality attributes (CQA) of the drug product; the identification of critical material attributes (CMA); the design and understanding of processes through the identification of Critical Process Parameters (CPP), a control strategy that includes specifications for the drug substance(s), excipients, and the final drug product as well as controls for each step of the manufacturing process, process capability and continuous improvement. QbD tools and studies include prior knowledge, risk assessment, mechanistic models, design of experiments (DoE), data analysis and process analytical technology (PAT). We conclude that even after the pharmaceutical industry implements QbD concepts, only a successful dialogue and partnership between industry and regulators will be key to successful QbD implementation.

ملخص

العنوان: تصميم الجودة: نهج صيدلاني جديد.

المؤلفة: غرس أمال

المشرفة: د.مداح بشرى

الكلمات الأساسية: التنفيذ - الجودة - التوفيق - ICH - QbD

الهدف من هذا العمل هو توضيح مفهوم تصميم الجودة (QbD) ووصف أهدافه. تتضمن عناصر(QbD): ملف تعريف جودة المنتج المستهدف (QTPP) الذي يحدد السمات الحرجة للجودة (CQA) للدواء، تحديد السمات الحرجة للأدوات (CMA) ، تصميم وفهم العمليات من خلال تحديد المعلومات الحرجة للعملية الصناعية (CPP) ، استراتيجية السيطرة ويشمل ذلك مواصفات المادة أو المواد الفعالة ، السواغات، المنتجات الصيدلانية النهائية، ضوابط كل خطوة من عملية التصنيع وقدرتها والتطوير المستمر.

وتشمل أدوات ودراسات (QbD) المعرفة المسبقة، تقييم المخاطر، النماذج الآلية، تصميم التجارب (DoE)، تحليل البيانات والتكنولوجيا التحليلية للعملية الصناعية (PAT). نخلص إلى أنه حتى بعد قيام مصانع الأدوية بتنفيذ مفاهيم تصميم الجودة (QbD)، فقط الحوار المثمر والشراكة الفعالة بين مصانع الأدوية والهيئات التنظيمية هما مفتاح التنفيذ الناجح ل(QbD).



Annexe

Quality Target Product Profil # 0 (initial)		
objet	valeur	commentaire
1. Description générale		
Nom du produit	xxxxxxx	
Forme pharmaceutique	Comprimé	
Classe thérapeutique	Anti-inflammatoire	
Pays de commercialisation	France, USA	
2. Généralité : produit fini		
2.1. Aspect		
Forme	Ovale	
Couleur	Blanc	
Odeur	Inodore	
Sécabilité	Sécable en deux	
2.2. Dosage		
Teneur en PA	200 mg	
2.3. Profil clinique		
Indication thérapeutique		
Pharmacologie / pharmacocinétique		
Contre indication		
2.4. Conditionnement		
Conditionnement primaire	Blister, 9 alvéoles	
Conditionnement secondaire	Boite en carton rectangulaire, 2 blisters par boite	
3. Spécifications principe actif		
Aspect	Poudre blanche inodore	
Solubilité		
Taille de grain	Ø 10 à 50 µm	
4. Spécifications excipients		
4.1. excipient X		
Teneur		
Fonction		
Aspect		Handbook of pharmaceutical excipients
5. Spécifications conditionnement		
6. Spécifications produit fini		



Références

- [1]. Delvosalle, C. (2002). *La qualité : des concepts à la pratique* (Vol. 5). Pyramides, p137-154.
- [2]. Daubé, M. (2014). *D'ICH Q8 `a Q10 : la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité*. Sciences pharmaceutiques.
- [3]. LANDRIEU, C. (Novembre 2011). La description de procédé: un outil clef pour la formalisation de la connaissance. *Industrie Pharma*, N°59.
- [4]. Vercruyse, J. (19 February 2015). La qualité grâce à une gestion efficace des processus.
- [5]. J. Woodcock. *The concept of pharmaceutical quality*. *Am. Pharm. Rev.* Nov/Dec 2004:pp. 1–3.
- [6]. M. N. Nasr. *Implementation of quality by design (QbD): status, challenges, and next steps*. FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4241s1_6.ppt (accessed 11/21/2007).
- [7]. L. X. Yu. *Implementation of quality-by-design: OGD initiatives*. FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4241s1_8.ppt (accessed 11/21/2007).
- [8]. ISPE PQLI. *Draft PQLI summary update report*. http://www.ispe.org/cs/pqli_product_quality_lifecycle_implementation_/draft_pqli_summary_update_report (accessed 11/21/2007).
- [9]. W. P. Ganzer, J. A. Materna, M. B. Mitchell, and L. K. Wall. *Current thoughts on critical process parameters and API synthesis*. *Pharm. Technology*. 46–66 (2005), July.
- [10]. M. Glodek, S. Liebowitz, R. McCarthy, et al. *Process robustness: A PQRI white paper*. *Pharm. Eng.* 1–11 (2006), Nov/Dec.

- [11]. Juran JM. Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services. New York: The Free Press; 1992.
- [12]. Woodcock J. The concept of pharmaceutical quality. *Am Pharm Rev* 2004; 1–3.
- [13]. U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q8 (2) Pharmaceutical Development. 2009
- [14]. U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q9 Quality Risk Management. 2006.
- [15]. U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q10 pharmaceutical quality system. 2009.
- [16]. U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q8, Q9, and Q10 questions and answers. 2011.
- [17]. ICH Quality Implementation Working Group. Points to consider. ICH-endorsed guide for ICH Q8/Q9/Q10 implementation. 2011.
- [18]. U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q11 development and manufacture of drug substance. 2012.
- [19]. U. S. Food and Drug Administration. FDA-EMA parallel assessment of Quality-By-Design elements of marketing applications. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365524.htm>. Accessed 16 Nov 2013
- [20]. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *PharmRes*.2008;25:781–91.
- [21]. Lionberger R, Lee S, Lee L, Raw A, Yu LX. Quality by design: concepts for ANDAs. *AAPS J*. 2008;10:268–76.
- [22]. Raw AS, Lionberger R, Yu LX. Pharmaceutical equivalence by design for generic drugs: modified-release products. *Pharm Res*. 2011;28:1445–53.
- [23]. Rathore AS, Winkle H. Quality by design for biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*. 2009;27:26–34.

- [24]. Waginger, E. (2006). The history of the international society of commodity science and technology.
- [25]. Chandrupatla, T. R. (2008). Quality concepts.
- [26]. Juozas Ruževičius. Changements de paradigme du management de la qualité. *International Business: Innovations, Psychology, Economics* 2013, Vol. 4, No 1 (6), pp. 33–44
- [27]. F. F. Reichheld, W. E. Sasser . (1990). Zero defections: quality comes to services.
- [28]. Reichheld, F. F. (1994). Loyalty and the renaissance of the marketing.
- [29]. F. F. Reichheld, P. Scheffer . (2000). E-Loyalty.
- [30]. Ferreboeuf, C. (2000). Qualité en conception.
- [31]. J. M. Juran (1998) – Juran’s Quality Handbook
- [32]. Food & Drug Administration. Pharmaceutical current good manufacturing practices (cGMPs) for the 21st century – a riskbased approach. 2002.
- [33]. International Conference on Harmonization (ICH). Guidance for industry: Q8 (R2) pharmaceutical development, ICH harmonised tripartite guideline, step 4. 2009.
- [34]. Lawrence X. Yu, Gregory Amidon, Mansoor A. Khan, Stephen W. Hoag, James Polli, G. K. Raju, and Janet Woodcock. (24 March 2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. American Association of Pharmaceutical.
- [35]. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), et al. PAT guidance for industry – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance. 2004.
- [36]. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: tablet scoring: nomenclature, labeling, and data for evaluation. 2013.
- [37]. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle. January, 2011.
- [38]. U. S. Food and Drug Administration. Summary Minutes of the Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology. July 26, 2011.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM272111.pdf>. Accessed 13 Aug 2013.

- [39]. U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: immediate release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation. 1995.
- [40]. U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: modified release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation. 1997.
- [41]. U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: CMC postapproval manufacturing changes to be documented in annual reports. 2014.
- [42]. F. Philippoz, R. Dennett. Le “quality by design” : un guide pour débiter. STP PHARMA PRATIQUES - volume 22 - N° 4 - juillet-août 2012
- [43]. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Q8 pharmaceutical development, US Department of Health and Human Service. (FDA, Rockville, MD, May 2006).
- [44]. FDA CDER. Draft guidance for industry and review staff. Target product profile—a strategic development process tool. Mar., 2007.
- [45]. FDA CDER. Guidance for industry. Pharmaceutical development. May 2006.
- [46]. L. X. Yu, A. Raw R. Lionberger, et al. U.S. FDA Question-based review for generic drugs: a new pharmaceutical quality assessment system. J. of Generic Med. 4:239–248 (2007).
- [47]. ISPE PQLI. Draft PQLI summary update report. http://www.ispe.org/cs/pqli_product_quality_lifecycle_implementation_/draft_pqli_summary_update_report (accessed 11/21/2007).
- [48]. FDA Office of Generic Drugs. Model quality overall summary for an extended release capsule. Available at http://www.fda.gov/cder/OGD/QbR/OGD_Model_QOS_ER_Capsule.pdf. (accessed 11/21/2007).

- [49]. FDA Office of Generic Drugs. Model quality overall summary for an immediate release tablet. http://www.fda.gov/cder/OGD/QbR/OGD_Model_QOS_IR_Tablet.pdf (accessed 11/21/2007).
- [50]. C. Potter, R. Beerbohm A. Coups, et al. A guide to EFPIA 's Mock P.2 document. *Pharm. Technology Europe*. 18:39–44 (2006).
- [51]. Lawrence X. Yu, 1, Gregory Amidon, 2 Mansoor A. Khan, 1 Stephen W. Hoag, 3 James Polli, 3 G. K. Raju, 4, 5 and Janet Woodcock 1. (24 March 2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. American Association of Pharmaceutical.
- [52]. C. Tong, S. S. D-Souza, J. E. Parker, and T. Mirza. Commentary on AAPS workshop dissolution testing for the twenty-first century: Linking critical quality attributes and critical process parameters to clinically relevant dissolution. *Pharm. Res.* 24:1603–1607 (2007).
- [53]. R. Nosal. PQLI-criticality. ISPE PQLI Berlin Conference. Sept. 2007.
- [54]. ICH. Draft consensus guideline: pharmaceutical development annex to Q8. Available at: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4349.pdf> (accessed 11/21/2007).
- [55]. J. Berridge. ICH Q8 & Q9 (+Q10) defined and undefined: gaps and opportunities. ISPE PQLI Washington Conference. June 2007.
- [56]. R. A. Reed. A quality by design approach to dissolution based on the biopharmaceutical classification system. DIA Annual Meeting, June 2005.
- [57]. A. J. Hlinak, K. Kuriyan, K. R. Morris, G. W. Reklaitis, and P. K. Basu. Understanding critical material properties for solid dosage form design. *J. Pharm. Innovation*. 1:12–17 (2006).
- [58]. FDA CDER. Draft guidance for industry. Q8 pharmaceutical development, version 4.3 (draft), Nov. 2004.
- [59]. T. Parks. A science and risk-based approach for establishing critical process parameters and critical intermediate quality attributes. Available at: [http://www.pharmachemicalireland.ie/Sectors/IPCMF/IPCMFDoclib4.nsf/wvICCNLP/2E3576E6D5211C69802570BC004BA9F8/\\$File/12+-+CPP+Poster.ppt](http://www.pharmachemicalireland.ie/Sectors/IPCMF/IPCMFDoclib4.nsf/wvICCNLP/2E3576E6D5211C69802570BC004BA9F8/$File/12+-+CPP+Poster.ppt). (accessed 11/21/2007).

- [60]. R. Nosal. Industry perspective of risk-based CMC assessment under QbD. AAPS Annual Meeting, Oct. 2006.
- [61]. K. R. Morris. Risked-based development and CMC question-based review: Asking the right questions for process understanding, control and filing. FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/2004-4052S1_12_Morris.ppt (accessed 11/21/2007).
- [62]. Jaiprakash N. Sangshetti a, Mrinmayee Deshpande a, Zahid Zaheer a, Devanand B. Shinde b, Rohidas Arote c,* (2017). Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*.
- [63]. Robert A. Lionberger,¹ Sau Lawrence Lee,¹ LaiMing Lee,¹ Andre Raw,¹ and Lawrence X. Yu^{1,2}. (2008, June). Quality by Design: Concepts for ANDAs. *The AAPS Journal, Vol. 10*.
- [64]. FDA CDER. Guidance for industry: PAT-a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. Sept. 2004.
- [65]. Kiran, D. (2017). Total Quality Management: Key Concepts and Case Studies. *BSP Books Pvt. Ltd.*
- [66]. Santé Canada Développement Pharmaceutique Ligne directrice ICH thème Q8(R2). *Ministre Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016 (16-101390-659)*
- [67]. Santé Canada Gestion des risques liés à la qualité Ligne directrice ICH thème Q9. *Ministre Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016 (16-100155-230)*
- [68]. Santé Canada Système de qualité pharmaceutique Ligne directrice ICH thème Q10. *Ministre Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016 (16-101419-273)*
- [69]. Santé Canada Mise au point et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques) Ligne directrice ICH thème Q11. *Ministre Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016 (16-100199-626)*

- [70]. Anurag S Rathore, Helen Winkle. (2009). Quality by design for biopharmaceuticals . Nature America, Inc.
- [71]. Thakker K. et Gray V. Meeting Report: AAPS Workshop on the Role of Dissolution in QbD and Drug Product Life Cycle, [Revue] // Dissolution Technologies. - 2008. - 3 : Vol. 15.
- [72]. Caire M. Application du « Quality by Design » dans un centre de développement industriel [Livre]. - 2011.
- [73]. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CMV), Office of Regulatory Affairs (ORA). Guidance for Industry, PAT_A framwork for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance; september 2004. FDA U.S. Food and drug Administration. [En ligne] [Citation : 1 juin 2010.] <http://www.fda.gov/>.
- [74]. ICH. Implementation of ICH Q8, Q9, Q10_How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle; october 2010. ISPE ingeneering pharmaceutical innovation. [En ligne] [Citation : 16 décembre 2010.] <http://www.ispe.org/>.
- [75]. DPT Laboratories, Ltd. WHAT IS QUALITY BY DESIGN (QbD) – AND WHY SHOULD YOU CARE? 1.866.CALL.DPT (225.5378) 2013. www.DPTLABS.com
- [76]. ISPE - Product Realization using Quality by Design (QbD): Concepts and Principles - 2011.
- [77]. Une application aux produits génériques. . (2013, Octobre). Industrie Pharma.
- [78]. M. Nasr. Risk-based CMC review paradigm. Advisory committee for pharmaceutical science meeting, July 20–21, 2004.
- [79]. Food and Drug Administration CDER. Guidance for industry: Immediate release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing, and

controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation (November 1995).

- [80].** Food and Drug Administration CDER. Guidance for industry: Modified release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation (September 1997).
- [81].** Food and Drug Administration CDER. Guidance for industry: Nonsterile semisolid dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation (May 1997).
- [82].** Food and Drug Administration CDER. Guidance for industry: Changes to an approved NDA or ANDA (April 2004).
- [83].** J. Woodcock. The concept of pharmaceutical quality. *Am. Pharm. Rev.* November–December, 1–3, 2004.
- [84].** Food and Drug Administration Office of Generic Drugs White Paper on Question-based Review. <http://www.fda.gov/cder/OGD/QbR.htm>.
- [85].** John G. Lanese, “OOS: The Last Resort,” *Pharmaceutical Formulation and Quality*, June/July 2011, p30.
- [86].** Agnes Shanley, “From the Editor: The Cost of Poor Quality, Too High a Price?” *Pharmaceutical Manufacturing*, March 2012.
- [87].** Bill Schmidt, “Implementing Quality by Design: Are You Ready, or Not?” www.pharmaqbd.com, 4 August 2010.
- [88].** FDA - Understanding Challenges to Quality by Design - 2009.
- [89].** Wechsler J. Generic Drugs Face Regulatory and Scientific Challenges. *BioPharm Intl.* (8) 2013.
- [90].** FDA - Quality by Design for ANDAs : An Example for Modified Release Dosage Forms - 2011.

- [91]. FDA - Quality by Design for ANDAs : An Example for Immediate-Release Dosage Forms - 2012.
- [92]. Guidance document on the content of the rapporteur D80 Critical assessment report.
- [93]. Guidance for industry, Process validation: general principles and practices. - January 2011, revision 1.
- [94]. Draft guideline on process validation. - EMA/CHMP/CVMP/ QWP/70278/2012-rev1.
- [95]. Quality by design for ANDAs: an example for modified release dosage forms, December 2011.
- [96]. Quality by design for ANDAs: an example for immediate release dosage forms, January 2010.
- [97]. Is Quality by Design Just for Big Pharma? <https://www.mastercontrol.com/gxp-lifeline/quality-by-design-just-for-big-pharma>. Accessed October 23, 2017.
- [98]. Janet Woodcock's Quality Agenda at CDER <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/janet-woodcock-s-quality-agenda-at-cder-0001>. Accessed October 23, 2017.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

تصميم الجودة: نهج صيدلاني جديد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرف

الآنسة: أمال غرس

المولودة في: 29 نونبر 1993 بالدار البيضاء

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التنفيذ - الجودة - التوفيق - ICH - QbD.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: بدر الدين ليموني

أستاذ في علم الطفيليات

مشرف

السيدة: بشرى مداح

أستاذة في علم الصيدلة

أعضاء

السيد: ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيد: محمد معيوط

أستاذ في قانون الصيدلة