

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 63

**QUALITE BY DESIGN (QBD) :
LA THEORIE DE LA NOUVELLE APPROCHE QBD
ET CAS PRATIQUE DE SA MISE EN APPLICATION
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed AIT BARKA

Né le 17 Septembre 1991 à Marrakech (Maroc)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : QbD – ICH – Anti-inflammatoire – Design space –
Industrie pharmaceutique.

JURY

Mr. M. BOUATIA

Professeur de Chimie-Analytique

Mr. Y. RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. R. NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

RAPPORTEUR

PRESIDENT

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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 ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNANOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik 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
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

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. BENSOUDA 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. BENSOUDA 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. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

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

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

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

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
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



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
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

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
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

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI 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. SABBAH 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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

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
 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

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 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

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

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

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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 Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
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

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

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
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*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
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

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

Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

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*

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



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

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

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie

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. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 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*

Avril 2013

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

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 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

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.



AOUT 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
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

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



Dédicaces

TOUTES LES LETTRES NE SAURAIENT
TROUVER LES MOTS QU'IL FAUT...

TOUS LES MOTS NE SAURAIENT EXPRIMER
LA GRATITUDE, L'AMOUR, LE RESPECT, LA
RECONNAISSANCE...

AUSSI, C'EST TOUT
SIMPLEMENT QUE

JE DÉDIE CETTE THÈSE

...

**A ALLAH, le tout puissant, par la volonté de qui
s'accomplit toute chose**

Au Prophète Mohammed Paix et Salut sur Lui

A ma chère Maman MALIKA et mon cher Papa LAHCEN,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Cette thèse est l'aboutissement de nombreuses années d'études en pharmacie, qui se sont ajoutées à d'autres, et pendant lesquelles vous m'avez toujours soutenu et encouragé.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance, l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez et de mon amour pour vous.

Puisse ALLAH, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A ma chère sœur Fatima-ezzahra et A mon cher frère Mehdi

Que ce travail soit pour vous une source d'inspiration, je vous exhorte à mieux faire.

Je vous aime.

A MA CHERE GRAND MERE « FATIMA »

(La miséricorde d'Allah sur toi)

Aucune dédicace ne saurait être assez Convaincante pour exprimer ce que vous méritez.

Vous m'avez quitté alors que j'étais en train de finaliser mon travail de thèse, Allah prédéterminé et il fait ce qu'il veut, mais je suis arrivé grâce à l'importance que vous aviez accordée à mon éducation, votre support et surtout votre grand amour ma chérie grand-mère.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Allah, le tout puissant, vous accepter dans son paradis.

Je t'aime.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE AHMED

J'aurais tant aimé que tu aies présent. Qu'Allah ait ton âme dans sa sainte miséricorde.

A MON CHER PROFESSEUR « RAHALI YOUNES »

Merci pour tout le soutien dont tu as fait preuve, la disponibilité et tes précieux conseils pour moi, qu'Allah te récompense.

À MON CHER ONCLE AHMED, SON EPOUSE ET SES FILLES

À MA GRAND MERE MES TANTES, MES CHERES ONCLES

LEURS EPOUX ET EPOUSES A MES CHERS COUSINS ET

COUSINES

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond mon amour et mon affection la plus sincère.

Ce travail et aussi À tous les membres de ma famille qui m'ont épaulée tout au long de mes études.

A MES CHERS ET ADORABLE AMIS :

Issam EL YAHYAOUY, Mohammed yacine UAKKAS, Nabil Rakass, Mounir AMEARAS, Abdeladim ABOUELFADL, Sabir ABOUELFADL, Ismail ELHARGHI, Anas CHOKRI, Nacer ELMESBAHI, Issam OURAJIM, Manar IBRAHIMI, Randa OUAFIQ, Sofia BOUKRIA, Imane AGOUZZAL, Sahar KABIL, Zakia OUHAN, Soukaina CHADLI, Sarah CHERIF MOUAKAT, ElKawtar Abouakil, Loubna AGOUZAL, Noufissa ALOUI, Zineb TIJANI, Ayoub ANNEJAR, Nassim ABAROU ... En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble, de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et qu'Allah, le tout puissant, vous protège et vous garde.

**A MES CHERS ET ADORABLE COLLEGUES DE MON EQUIPE
DES LABORATOIRES SUN PHARMACEUTICALS MOROCCO
LLC :**

**Fatima MALKI, Prasanta DAS, Nour EL Houda KHALIL, Meriem
ZAITER, Meriem ESSHAYMI, Khaoula SASSIOUI, Nissrine BAOU,
Hanae LABEFRIJ, Asmae RAHMOUNI, Mohamed Amine FAHMI,
Nabil RAKASS, Omar BENDRAZ, Marouane LAHMIDI, Mohammed
Yacine UAKKAS, Mounir Amearas, Imane hssayh, Oumaima
Aghmane, Abdelmotalib BAYACINE, Hamza Alaoui, Mohamed
BOUAALI, Abdelkaim HATIM, Mourad BENMOUSSA, Houda
ZEROUALI, Samia LISSER ...**

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde
tendresse et reconnaissance, je vous dédie ce travail et je vous
souhaite une vie pleine de bonheur, d'amour et de succès.

Qu'Allah, le tout puissant, vous Réalise vos souhaits, répond à
vos prières, vous protège et vous garde.

**À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ A
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS CEUX QUE J'AI OMIS
DE CITER**

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse

Mr. Mustapha BOUATIA

Professeur de chimie analytique

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, je vous en remercie très sincèrement.

Mes heures de cours sous votre responsabilité et mes travaux pratiques au sein du laboratoire de chimie Analytique de la faculté de médecine et de pharmacie de rabat resteront des moments hors du commun.

Recevez l'expression de ma plus grande estime à votre égard.

A notre maître et rapporteur de thèse

Mr. Younes RAHALI

Professeur de la pharmacie galénique

Je vous remercie profondément d'avoir accepté d'être mon maître de thèse et de m'avoir fait bénéficier de ton savoir et de tes expériences.

Merci pour le soutien, l'attention et le temps que tu m'as accordés tout au long de la réalisation de cette thèse.

Merci de rendre les séances des travaux pratiques de pharmacie galénique un vrai moment de plaisir et d'apprentissage, de graver en nous la notion du respect du temps grâce aux 15 minutes des examens très rapide de reflexe et en même temps stressants.

Soit assuré de mon total respect et ma gratitude la plus sincère.

A notre maître et juge de thèse

Mr. Jaouad EL HARTI

Professeur de chimie thérapeutique

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de cette thèse.

Merci également pour avoir fait naître en moi cet intérêt pour la Qualité par le biais de vos enseignements au sein du laboratoire de la chimie thérapeutique.

Recevez le témoignage de ma gratitude cher professeur.

A notre maître et juge de thèse

Mr. Rachid NEJJARI

Professeur de pharmacognosie

C'est pour moi un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.

Je vous remercie vivement pour votre disponibilité, la rigueur et les très belles séances de cours et travaux pratique au sein du laboratoire de la pharmacognosie

Veuillez trouver, chère Maître, le témoignage de ma grande Reconnaissance et de mon profond respect.

JE N'OUBLIE PAS DE REMERCIER VIVEMENT DOCTEUR ABALIL MOHAMMED. QUALIFID PERSON AND RESPONSIBLE PHARMACIST des Laboratoires CIPLA je ne le remercierai jamais assez pour son soutien, ses conseils judicieux et son aide précieuse, merci infiniment.

JE REMERCIE PAR LA MEME OCCASION DOCTEUR FATIMA MALKI, QUALIFID PERSON AND RESPONSIBLE PHARMACIST DES LABORATOIRE SUN PHARMACEUTICALS MOROCCO LLC pour son soutien, ces encouragements et sa confiance dans une atmosphère de professionnalisme et de confrérie. Merci beaucoup Docteur Fatima MALKI.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABBREVIATIONS

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ABS	: Absorbance
Abe	: Absorbance de la solution essai
Abgv	: Absorbance de la gélule vide
Abt	: Absorbance de la solution témoin
ACT	: pureté de l'étalon en %
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	: Curative Actions and Preventive Actions
CHC	: Consumer Health Care
CMA	: Critical Material Attributes
CPP	: Critical Process Attributes
CTD	: Common Technical Document
cGMPs	: current Good Manufacturing Practices
CQA	: Critical Quality Attributes
DS	: Design Space
DOSE	: dose du piroxicam (20mg/gel)
EMA	: European Medicines Agency
EP	: European Pharmacopeia
FDA	: Food and Drug Administration
F	: Formule
Fde	: facteur de dilution de l'essai

Fdt	: facteur de dilution du témoin
GMP	: Good Manufacturing Practices
GV	: Gélule Vide
ICH	: International Conference on Harmonisation
IVIVC	: In Vivo In Vitro Correlation
ISO	: International Standards Organisation
MA	: Material Attribute
NDA	: New Drug Application
NOR	: Normal Operating Range
OGD	: Office of Generics Drugs
PAT	: Process Analytical Technology
PP	: Process Parameters
PAR	: Proven Acceptable Range
PQS	: Pharmaceutical Quality System
PT	: Prise Témoin
QbD	: Quality by Design
QTPP	: Quality Target Product Profile
RD	: Recherche et Développement
RPM	: Rotation Par Minute
STD	: Standard
SDS	: Sodium Dodecyl Sulfate
USP	: United State Pharmacopeia

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: processus d'harmonisation suivi par l'ICH.....	24
Figure 2 : Système de « qualité par la conception » (France G., 2009).....	38
Figure 3: Modèle de diagramme pour la gestion du risque qualité proposé par l'ICH Q9	41
Figure 4: Applications du management du risque Qualité tout au long du cycle de vie du produit.....	42
Figure 5: Schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10.....	45
Figure 6: schéma illustrant le lien entre les ICH Q8, Q9, Q10 et le cycle de vie d'un médicament	47
Figure 7: la relation entre les GMPs et les ICH Q8, Q9 et Q10.....	52
Figure 8: étapes du développement d'un produit pharmaceutique appliquant le QbD	53
Figure 9: Interaction entre la gestion du risque qualité et le Quality by design.....	54
Figure 10: Evaluation de la criticité des CQA	63
Figure 11: Modèle de diagramme d'Ishikawa	64
Figure 12: interaction entre l'espace de connaissance, le design space, et l'espace de contrôle	66
Figure 13: Les niveaux de la stratégie de contrôle	69
Figure 14: Stratégie de contrôle, design space et PAT	69
Figure 15: Schéma représentant l'évolution des connaissances acquises dans le cadre d'une approche traditionnelle de validation	75
Figure 16: Schéma représentant l'évolution des connaissances acquises dans le cadre d'une approche de Vérification en Continu du Procédé	75
Figure 17: le processus de dissolution du principe actif.....	82
Figure 18: structure chimique du piroxicam	90

Figure 19: structure chimique du Laurylsulfate de sodium	93
Figure 20 : Appareil de dissolution Pharma-Test PTWS-1210	97
Figure 21 : la pompe péristaltique ISMATEC	98
Figure 22 : le collecteur de fractions PTFC 16	99
Figure 23 : le système de chauffage ultra-rapide de l'appareil de dissolution.....	100
Figure 24 : Bain d'eau en forme de U	101
Figure 25 : Spectrophotomètre UV/Visible : domaine visible 6300 et 6320D - domaine UV/visible 6305	101
Figure 26: Profil de dissolution du Médicament® avec les 3 formules (F1, F2 et F3) et avec une rotation de 50 rpm.....	103
Figure 27: Profil de dissolution du Médicament® avec les 3 formules (F1, F2 et F3) et avec une rotation de 75 rpm.....	103
Figure 28: Profil de dissolution du Médicament® avec les 3 formules (F1, F2 et F3) et avec une rotation de 100 rpm.	104
Figure 29 : Design Space de la nouvelle formulation à t = 30 min.....	104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: comparaison entre l'approche traditionnelle et l'approche QbD	73
Tableau 2: Système de classification biopharmaceutique (BCS)	88
Tableau 3: les CQA et leurs seuils limite	89
Tableau 4 : des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament® des différentes formules à 50 rpm.....	7
Tableau 5 : des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament® des différentes formules à 50 rpm.....	8
Tableau 6 : des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament® des différentes formules à 50 rpm.....	9

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1: Exemples de représentations de Design Space	6
ANNEXE 2: tableau des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament [®] aux différentes formules à 50 rpm.....	7
ANNEXE 3: tableau des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament [®] aux différentes formules avec 75 rpm	8
ANNEXE 4: tableau des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament [®] aux différentes formules avec 100 rpm	9
ANNEXE 5: tableaux des calculs.....	10
ANNEXE 6: FDS du Laurylsulfate de Sodium.....	19

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
1^{ère} PARTIE : LA THEORIE DE LA NOUVELLE APPROCHE DE LA QUALITE PAR LA CONCEPTION OU « QUALITY BY DESIGN »	4
I.Introduction	5
II. Bibliographie sur la Qualité et la Quality by design	5
1. La Qualité	5
2. Les phases de naissance d'un médicament.....	8
2.1. La phase de développement.....	8
2.1.1 Développement de la formule	9
2.1.2 Développement du procédé.....	9
2.2. La phase d'augmentation d'échelle (scale up).....	10
2.3. La phase de validation	11
2.4. La phase de production.....	12
3. Les guidelines de la FDA, de l'EMA et les recommandations ICH	14
3.1. Les guidelines de la FDA et de l'EMA	14
2.1.3 La Food and Drug Administration (FDA)	14
2.1.4 L'European Medicines Agency (EMA).....	18
3.2. Comparaison des guidelines de la FDA et de l'EMA	21
3.3. Les ICH : Q8, Q9 et Q10.....	22
2.1.5 ICH Q8 (R2): « Pharmaceutical Development ».....	27
a. Généralités	27

b. Composants du produit pharmaceutique	30
c. Produit pharmaceutique ou Produit Fini (PF).....	32
2.1.6 ICH Q9: « Quality Risk Management »:	38
2.1.7 ICH Q10: « Pharmaceutical Quality system »: (PQS).....	43
3.4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication Française (ANSM) et GMP Américaines...	48
4. Quality by design : généralités, outils, clés et gestion du risque qualité.....	53
5. Les aspects réglementaires du QbD	55
6. Caractéristiques du QbD	56
7. Les bénéfices de la méthode Quality by Design.....	57
7.1. Le développement	57
7.2. La production	57
7.3. La flexibilité réglementaire	58
8. Adoption du QbD par les industriels.....	58
III. Conseils pour la soumission d'une AMM selon l'approche QbD.....	60
IV. Démarche générale d'une mise en œuvre du QbD	60
1. Définition du QTPP (Quality Target Product Profile)	60
2. Définition des CQA (Critical Quality Attributes) et des CPP (Critical Process Parameters)	62
3. Analyse de risques renouvelée au fil du temps.....	64
4. Détermination du Design Space	65
5. Définition d'une stratégie de contrôle (Control Strategy).	67
6. Amélioration continue par la collecte de données.....	72

V. Comparaison entre l'approche traditionnelle et l'approche QbD	72
VI. Conclusion	76
2ème PARTIE : CAS PRATIQUE D'APPLICATION DE L'APPROCHE « QbD » DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	77
I.Introduction	78
II. Objectif	80
III. Matériels et Méthodes	80
1. Définition des Critical Quality Attributes (CQA)	80
1.1. La Dissolution.....	80
1.2. Facteurs intervenant dans la dissolution.....	83
a. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule	83
b. Facteurs liés à la formulation	86
c. Facteurs liés aux processus de fabrication	87
d. Comparaison des profils de dissolution in vitro	87
2. Echantillons d'analyse.....	89
3. Préparation du milieu de dissolution.....	95
4. Paramètres de dissolution.....	96
5. Profils de la dissolution.....	96
6. Temps alloué aux analyses	97
7. Equipements utilisé	97
IV. Résultats	103
1. Les profils de dissolution	103

2. Détermination du Design Space (DS)	104
V. Discussion	105
VI. Conclusion	106
VII. Perspectives	107
CONCLUSION GENERALE	108
RESUMES	
ANNEXES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	

INTRODUCTION GENERALE

Aujourd'hui les entreprises sont confrontées aux exigences de leurs clients qui souhaitent qu'elles mettent sur le marché des produits correspondant à leurs besoins, mais surtout à ceux des utilisateurs. Ces exigences peuvent être satisfaites en mettant en œuvre une organisation, correspondant à des moyens, qui réduira au maximum la non-qualité ou ce que l'on appelle communément les coûts non maîtrisés ou, parfois, les coûts cachés, correspondant à un travail mal fait ou non acceptable dans l'entreprise.

Le développement d'un médicament passe par plusieurs étapes: la découverte de la molécule active, les essais de laboratoires, les études sur l'animal, les essais cliniques et les enregistrements réglementaires. Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament.

Avant sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa pureté, sa stabilité et sa qualité.

Les laboratoires pharmaceutiques se doivent d'un point de vue éthique, de produire et de mettre sur le marché des médicaments d'un haut degré de qualité, ces obligations réglementaires et commerciales exigent de mettre en place un système d'assurance qualité à tous les niveaux de l'entreprise depuis le développement du médicament jusqu'à sa mise sur le marché.

Cette notion essentielle de la qualité découle la nécessité de mettre en place un système qualité très performant à travers ce qu'on appelle la qualité par la conception, cette dernière est effectuée en se basant sur des principes scientifiques afin d'établir la culpabilité et la respectabilité du produit et de son procédé afin d'assurer la conformité du médicament.

Les organismes de santé mondiale, afin d'établir des règles et des normes de qualité, ont pu proposer des approches de validation optimisant la qualité, la sécurité et même le coût des médicaments, bénéfiques à la fois aux patients acheteurs et aux organismes de l'industrie pharmaceutique.

La finalité est d'atteindre la qualité requise du produit, non pas par une valeur cible, mais par une plage de valeur dénommée Design Space (DS) : espace multifactoriel dans lequel les paramètres de production peuvent varier sans altérer la qualité du produit final.

Ce travail vient mettre le point sur la théorie de la nouvelle approche « Quality by Design » mettant en exergue ses différentes étapes d'application à partir d'une base scientifique de développement galénique et analytique en industrie pharmaceutique.

La seconde partie abordera plus particulièrement une étude de cas pratique réalisés au sein du laboratoire de recherche et développement de l'industrie pharmaceutique AFRIC-PHAR et des applications portant sur une forme orale (gélule) d'un anti-inflammatoire à base de Piroxicam.

Enfin, une description des résultats et des tendances actuelles d'adoption de cette approche par les industriels du médicament.

1^{ÈRE} PARTIE : LA THEORIE DE LA NOUVELLE APPROCHE DE LA QUALITE PAR LA CONCEPTION OU « QUALITY BY DESIGN »



I. Introduction

Le “quality by design” (QbD) est un outil de plus en plus souvent utilisé pour un développement focalisé et efficace des médicaments et peut amener de nouvelles approches telles que la libération en temps réel.

Initiée au début du siècle par la FDA et le comité de l’ICH, cette philosophie bouleverse la manière de travailler des équipes de recherche et développement, du process et des services réglementaires. À la fois logique et complexe, le QbD vise à mieux connaître les caractéristiques du produit et le procédé de fabrication en les explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques.

Cette approche permet donc d’identifier comment les « Attributs Qualité Produit » sont influencés par la mise en œuvre du process. Elle repose sur la culture scientifique et la gestion qualité et nécessite une approche multidisciplinaire.

Dans cette partie il sera évoqué le contexte bibliographique et historique marquant l’évolution de la La qualité du produit et son du procédé de fabrication, en détaillant les étapes de sa mise en place, ces caractéristiques techniques et réglementaires ainsi que organismes Européen, Américains et internationaux participant aux différents ouvrages régissant et cernant cette nouvelle approche (GMP, ICH, FDA ...).

II. Bibliographie sur la Qualité et la Quality by design

1. La Qualité

Tout d'abord donnons une définition de ce qu'est la qualité et la conception ainsi qu'une vision globale pourquoi faut-il donner une immense importance à la qualité.

Définition donnée par Larousse : la qualité correspond à la manière d'être bonne ou mauvaise de quelque chose. Définitions normalisées, de l'ISO (International Standard Organisation ou Organisation Internationale de Normalisation) qui ont fait l'objet d'un consensus international:

En 1982 : la qualité était « L'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins de l'utilisateur ».

En 1986, la qualité est « ensemble de propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites»

En 1994, la qualité est définie, selon la norme ISO 8402 v 1994 comme « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites ».

En 2000, la qualité est définie, selon la norme ISO 9000 v 2000 (annule et remplace la norme ISO 8402 v 1994) comme « aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ».

En 2005, la nouvelle version de la norme 9000 n'a pas changé la définition de la qualité (celle de la version 2000).

La qualité n'est donc pas la performance maximale, le luxe, le haut de gamme, mais c'est la réponse ajustée et économique à une (des) exigence(s), c'est-à-dire un besoin donné, qu'il soit exprimé ou implicite. Si nous ramenons le concept qualité à une entreprise, la notion de besoin peut s'appliquer à un client. La qualité d'un produit se définit comme un ensemble de composantes qui peuvent être :

- Objectives : partie technique (sécurité, fiabilité, durabilité, ...) : besoins implicites;
- Subjectives : partie perçue (conforme à l'attente, meilleur prix, ...) : besoins exprimés. En résumé, la qualité externe porte intérêt aux produits et la qualité interne aux processus.

Coûts de la Non Qualité

L'ensemble des dépenses engagées par l'entreprise pour faire face à ses défaillances :
Gisements de la NQ Gisements de la NQ : pour un même défaut :

- Il coûte 1DH s'il est constaté en production ;

- Il coûte 10 DH s'il est constaté dans l'entrepôt ;
- Il coûte 100 DH s'il est constaté chez le client.

Pertes en production Dépenses SAV (service après-vente)

Pertes sur stocks Retouches

Retour produit Rebut

Il est important de savoir que :

- La non qualité coûte plus chère que la qualité.
- La non qualité représente jusqu'à 25 à 30% du chiffre d'affaire (C.A.) des entreprises américaines et européennes.
- La non qualité peut excéder 50% du budget de fonctionnement pour des entreprises marocaines (en particulier dans les entreprises de services).
- Si la non qualité coûte 25 à 30% du C.A., une démarche qualité est estimée à 10% du C.A.

C'est en investissant dans les démarches qualité qu'on peut réduire les coûts du non qualité. Alors Pourquoi la qualité ?

La réponse pour cette question reste exhaustive de plusieurs arguments et modalités comme suit :

Avoir un avantage concurrentiel : les entreprises qui bénéficient, par exemple, d'une certification ou d'une autre reconnaissance officielle peuvent accéder dans de meilleures conditions au marché, car, cette reconnaissance leur permet de se différencier de leurs concurrents mieux que ne le fasse une action promotionnelle plus « classique ».

Viser la confiance des clients : confiance des clients actuels, que toute entreprise doit s'attacher à conserver durablement mais aussi confiance des clients futurs, pour lesquels la certification permet de passer sans encombre les premières étapes de la sélection ou de l'appel d'offres.

Préserver le savoir-faire : parfois détenu (le savoir-faire) de manière informelle par certaines personnes au sein de l'entreprise. Des sociétés, notamment celles qui ont à faire face à des taux élevés de rotation de personnel, ont dû formaliser leur savoir-faire afin d'intégrer dans les meilleures conditions (rapidité, efficacité) les nouvelles recrues, tout en assurant une bonne homogénéité de leurs prestations.

Motiver l'ensemble du personnel : la définition claire des activités du personnel permet de responsabiliser chacun, tout en améliorant la communication interne. Obtenir une meilleure rentabilité : une entreprise en démarche qualité est en mesure d'augmenter sa marge brute par des économies sur les coûts de non qualité, grâce notamment à une meilleure maîtrise de ses procédés.

Partager le même but : la mise en place d'un système qualité est un objectif mobilisateur susceptible de rassembler les énergies de tous les membres de la société.

Diminuer les recours clients : la prévention permet de détecter les défauts avant la sortie de l'entreprise afin que le client reçoive un produit ou service conforme à ses attentes. L'entreprise pourra voir diminuer les litiges et les impayés.

Satisfaire de nouvelles exigences des clients : dans une société développée, lorsque les besoins quantitatifs sont satisfaits pour l'essentiel, les utilisateurs, les consommateurs ou usagers deviennent de plus en plus exigeants quant à la qualité.

Garantir des performances : pour les équipements modernes très complexes et très coûteux (centrales nucléaires, systèmes spatiaux, systèmes d'armes, etc.), les impératifs de garantie de performance, fiabilité, sécurité d'emploi, etc., n'ont fait que croître, ainsi que les délais de développement et les coûts. [1]

2. Les phases de naissance d'un médicament

2.1. La phase de développement

Les études de développement d'un médicament sont réalisées afin d'établir que la forme pharmaceutique, la formulation et le procédé proposés permettent d'obtenir un produit performant. En général, les activités de développement peuvent être subdivisées en deux

parties majeures : le développement de la formule et le développement du procédé de fabrication.

2.1.1 Développement de la formule

Le développement de la formulation va fournir les informations de base concernant le principe actif (PA), la formulation et l'impact des matières premières ou des excipients sur le produit. Durant cette première phase, différentes informations vont être obtenues :

- ✓ les caractéristiques des composants de la formule, incluant toutes les informations physiques ou chimiques de base des principes actifs et des excipients ;
- ✓ le profil de formulation regroupant les caractéristiques physico-chimiques requises pour le produit, les études de compatibilité principe actif-excipients et l'effet de la formule sur la dissolution in vitro ;
- ✓ les effets des différentes variables de la formulation (propriétés physico-chimiques des matières premières, composition du produit fini, conditions opératoires, etc.) sur la biodisponibilité du produit ;
- ✓ les méthodes analytiques utilisées pour les différents contrôles ; les attributs et/ou les spécifications clefs du produit ;
- ✓ la formulation optimale. [2]

2.1.2 Développement du procédé

Dans la majorité des cas, la deuxième phase de développement concerne le procédé. Cependant, la formulation et le procédé peuvent être développés simultanément.

Le programme de développement du procédé a pour objectif de :

- ✓ mettre au point un procédé approprié respectant les spécifications du produit, les contraintes industrielles et les BPF ;
- ✓ identifier les paramètres clefs du procédé affectant les attributs du produit ;
- ✓ déterminer les spécifications en cours de fabrication et mettre au point les méthodes d'analyse ;

- ✓ identifier les potentiels équipements de fabrication. [5]

Afin d'atteindre ces objectifs, le développement du procédé peut suivre les étapes suivantes :

1. la conception
2. l'étude des paramètres du procédé
3. la caractérisation du procédé
4. la vérification du procédé

2.2. La phase d'augmentation d'échelle (scale up)

La phase de *scale up* correspond au processus d'augmentation de la taille de lot. En effet, il est généralement essentiel de réaliser des lots de taille croissante afin de transférer les résultats de l'échelle du laboratoire (phase de développement) à l'échelle industrielle dans les meilleures conditions. Pour cela, une étape faisant intervenir des lots pilotes va être mise en œuvre, à une échelle intermédiaire. Elle a pour but de réaliser une investigation plus approfondie du produit et du procédé, fournissant ainsi des informations prédictives sur le comportement du produit et du procédé à l'échelle de la production.

Cette étape permet également d'évaluer les résultats obtenus lors de la phase de développement, d'analyser les difficultés et les points critiques rencontrés concernant le procédé et les équipements, puis de réaliser les corrections et les améliorations nécessaires concernant le produit et le procédé, en vue de la production à grande échelle. [3;4]

Suite à cela, l'intervalle de valeurs pour chacun des paramètres va être ajusté et corrigé si besoin, ainsi que les limites des spécifications et les critères d'acceptation des contrôles en cours de production (*In Process Control* ou IPC) en vue d'assurer la qualité du produit fini.

La production de ces lots pilotes peut être considérée comme un « cran de sécurité » dans la réalisation du projet car elle fournit les informations permettant de prendre une décision sur la faisabilité du projet, à l'échelle de la production, sans perte de qualité. Dans le cas d'un avis favorable, la conception et la mise en place des installations adéquates, ou bien, la modification des installations déjà présentes pourront être réalisées, ce qui ne serait pas

possible, uniquement à partir des données de développement à l'échelle du laboratoire. En cas d'avis défavorable, cela évitera d'engager d'importantes sommes d'argent sur des essais réalisés, au stade de la production, sur des lots de taille plus importante. De plus, ces lots vont pouvoir être utilisés dans le cadre des études cliniques et permettront de fournir des échantillons pour le marketing. [4]

Concernant la taille des lots pilotes, elle doit représenter au moins 10 % de la taille du lot de production.

La réalisation de ces lots pilotes va donc permettre de constituer le lien entre la phase de développement et la production industrielle, grâce à l'optimisation du procédé de fabrication.[3]

La finalité de cette phase est de fournir aux autorités un schéma de validation du procédé (exigence réglementaire) comportant les éléments suivants :

- une description du procédé, avec les étapes critiques, ou les paramètres critiques, devant être suivis lors de la validation ;
- les spécifications du produit fini (tests à libération) ;
- les IPC avec leur critère d'acceptation ;
- les tests additionnels prévus ;
- le plan de prélèvement (où, quand et comment réaliser les prélèvements) ;
- le détail des méthodes analytiques ;
- la description des méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ; un délai indicatif pour la réalisation de la validation. [6]

2.3. La phase de validation

Durant cette étape, tous les éléments précédemment établis (paramètres, spécifications, contrôles, etc.) vont être appliqués, lors de la réalisation des lots à l'échelle finale avec les équipements prévus. En général, le nombre de lots réalisés lors de la validation est de trois, et leur taille est identique aux futurs lots commerciaux.

2.4. La phase de production

Tout au long de la phase de production commerciale du produit, un système permettant de suivre et de contrôler le comportement du procédé et la qualité du produit doit être mis en place. Pour cela, des Revues Qualité Produit (RQP), encore appelées PQR (*Product Quality Review*) ou APR (*Annual Product Review*), vont être rédigées. Ce document a pour objectif de vérifier la répétabilité du procédé, d'évaluer ses tendances, de mettre en évidence la nécessité de modifier certains éléments tels que les spécifications ou les contrôles, de revalider le procédé, et de favoriser la mise en place d'améliorations.

Selon les BPF, une RQP se compose au minimum de la revue des éléments suivants :

- Les matières premières et les articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement.
- Les contrôles en cours de fabrication les plus critiques et les résultats de contrôle des produits finis.
- Tous les lots non conformes aux spécifications établies, ainsi que les investigations correspondantes.
- Toutes les déviations significatives et les non-conformités, les investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse.
- Les variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement).
- Les résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance.
- tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes.
- la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements.

- les engagements pris après mise sur le marché, dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations.
- le statut de qualification des principaux équipements et utilités tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc.
- les contrats et/ou cahiers des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

Tous ces éléments sont des indicateurs de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du produit. Ils seront analysés, commentés et expliqués afin d'identifier les mesures correctives et/ou préventives à mettre en place.

Les RQP doivent normalement être rédigées chaque année, pour chaque produit, et tenir compte des revues précédentes. Tous les lots doivent être pris en compte, y compris les lots rejetés ou détruits. Si le nombre de lots produits dans l'année est trop faible, induisant un manque de données, il est possible de réaliser une RQP sur une durée de plus d'un an. Cependant, cela n'est pas autorisé réglementairement dans tous les pays.

En conclusion, la revue qualité produit est une opération importante d'un point de vue réglementaire, mais également, d'un point de vue qualité et amélioration puisqu'elle permet :

- D'évaluer la maîtrise des procédés (robustesse, capacité) en mettant en évidence les tendances et les dérives.
- D'identifier les axes d'amélioration et les actions correctives et préventives à mettre en œuvre, en ce qui concerne le produit, le procédé, la formulation, les méthodes analytiques, etc.
- De s'assurer de la maîtrise des changements.

3. Les guidelines de la FDA, de l'EMA et les recommandations ICH [7]

3.1. Les guidelines de la FDA et de l'EMA

2.1.3 La Food and Drug Administration (FDA)

En Juin 1906, une nouvelle loi concernant les aliments et les médicaments est promulguée par le président Théodore ROOSEVELT : the Food and Drug Act. Cette loi fût la base de la création de l'actuelle Food and Drug Administration (FDA), appelée à l'époque The bureau of Chemistry. Ce nom évoluera en Food, Drug, and Insecticide Administration en Juillet 1927, lorsque les fonctions de recherche non réglementaire du bureau sont transférées dans un autre service du département. Ce n'est qu'en Juillet 1930, qu'elle obtiendra son nom actuel.

La FDA est une agence du Ministère de la Santé et des Services sociaux aux Etats-Unis. Elle est en charge de protéger et de promouvoir la santé publique à travers la réglementation et le contrôle de la sécurité alimentaire, des produits issus du tabac, des compléments alimentaires, des médicaments sur prescription ou en vente libre, des vaccins, des produits biopharmaceutiques, des transfusions sanguines, des dispositifs médicaux, des dispositifs émettant des radiations électromagnétiques, et des produits vétérinaires. [8]

La FDA est également l'autorité réglementaire en charge d'inspecter et d'évaluer la validation des procédés pharmaceutiques réalisée par les industriels.

En Novembre 2008, la FDA publie une version préliminaire de la guideline sur la validation des procédés Process Validation : General Principles and Practices, dont la version finale fut éditée en Janvier 2011. Ce document vient remplacer la directive Guideline on General Principles of Process Validation de 1987.

La mise en place de la nouvelle directive a été initiée suite à la demande de différents industriels désirant que la FDA clarifie ses attentes sur le sujet. De plus, la directive de 1987 renfermait certaines lacunes au regard de l'expérience acquise et de l'évolution actuelle de l'industrie.

L'ancienne directive définissait la validation des procédés comme « l'établissement de la preuve documentée permettant de fournir un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique permet de produire de manière systématique un produit conforme à ses spécifications prédéterminées et à ses caractéristiques qualité ». Depuis 1987, cette définition fût généralement interprétée comme :

- L'établissement de procédures définies et contrôlées pour la fabrication du produit;
- La vérification de l'efficacité du procédé grâce à la production d'un certain nombre de lots consécutifs conformes, en général trois.
- L'assurance d'une production constante grâce à la mise en place de contrôles.
- La revalidation périodique du procédé afin de confirmer la régularité des opérations de production et de prouver que le procédé n'a pas dérivé.

L'un des « défauts » de cette approche est qu'elle s'appuie fortement sur la capacité du fabricant à dupliquer le processus de façon cohérente et identique sans pour autant définir, comprendre ou contrôler les paramètres critiques. De plus, cette approche ne tient pas compte de la variabilité des « inputs » et de leur impact sur le procédé. La revalidation périodique peut également poser un problème dans le sens où si une défaillance survient lors d'une revalidation, faut-il remettre en question la conformité des lots produits et libérés avant cette revalidation ? Tout ceci a donc participé à la révision de la directive de 1987.

La nouvelle directive Process Validation : General Principles and Practices s'appuie sur les textes suivants :

- la directive de 1987
- les ICH Q8, Q9 et Q10
- les cGMP
- la publication de la FDA intitulée Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach

Suite à cette révision, la validation des procédés a été redéfinie comme « le recueil et l'évaluation de données, de la phase de Process Design jusqu'à la production commerciale, établissant la preuve scientifique que le procédé est capable de produire de manière systématique un produit de qualité ». [9]

Cette nouvelle définition place la validation des procédés comme un élément intervenant tout au long du cycle de vie du médicament, contrairement à la définition de 1987 qui caractérisait la validation comme un événement ponctuel. De plus, la FDA encourage l'utilisation de nouveaux concepts de développement, de la maîtrise du risque qualité et des systèmes qualité, à chaque étape de la vie du médicament.

La nouvelle démarche de validation des procédés, introduite par la FDA, implique la réalisation de différentes activités au sein de trois grandes étapes :

- Process Design : définit le procédé de fabrication, sur les bases des connaissances acquises durant les phases de développement et d'industrialisation ;
- Process Qualification : détermine si le procédé de fabrication est reproductible ;
- Continued Process Verification : vérifie de façon continue que le procédé reste sous contrôle pendant la production de routine.

La première étape, le Process Design, a pour but de définir, de manière détaillée, un procédé approprié dont les paramètres critiques et les sources de variabilité seront sous contrôle lors de la production de routine, permettant ainsi d'obtenir un produit possédant tous ces attributs qualité. Cette étape permet de recueillir et de construire une base d'informations concernant le procédé à travers les études de développement et d'industrialisation. Les sources de variabilité vont être identifiées et comprises, et de ce fait, leurs impacts sur la qualité du produit vont être déterminés. Ces sources de variabilité pourront faire l'objet d'une analyse de risque (ICH Q9) afin de les maîtriser. Les paramètres critiques vont également être identifiés durant cette étape. Pour cela, les paramètres vont être analysés afin de comprendre leurs relations, leurs interactions, ainsi que leur comportement lors des phases de changement d'échelle. Afin de faciliter ces études et les prédictions relatives à la performance du procédé, des outils tels que des simulations sur ordinateur peuvent être utilisés. De plus, cela permet

d'anticiper et d'éviter certains problèmes lors de la phase de production à l'échelle commerciale.

Une fois identifiées, les sources de variation ainsi que les paramètres critiques vont conduire à la mise en place d'une stratégie de contrôle du procédé. Les contrôles vont consister à analyser les matières et à suivre les équipements aux moments clés du procédé. Une analyse de risque pourra être mise en place pour déterminer le type et le niveau des différents contrôles.

L'objectif de la phase de Process Qualification est de confirmer que le procédé, établi à l'étape précédente, est applicable à l'échelle commerciale et de façon reproductible. Cette phase requiert la qualification préalable des locaux, des systèmes et des équipements. Suite à cela, la qualification de la performance du procédé (Process Performance Qualification) peut débiter. Afin de réaliser cette phase, un protocole spécifiant les conditions de fabrication, les contrôles, les tests à réaliser, les résultats attendus, etc., devra être rédigé et approuvé. Les résultats obtenus seront réunis dans un rapport qui statuera sur la reproductibilité, la fiabilité et l'état de contrôle du procédé. La directive fournit les éléments principaux devant être retrouvés dans le protocole et dans le rapport. La réussite de cette étape est primordiale puisqu'elle conditionne le début de commercialisation du produit.

La dernière phase, concernant la vérification continue du procédé (Continued Process Verification), s'applique à la production en routine du médicament. Elle a pour but de s'assurer que le procédé reste sous contrôle et ne dérive pas par rapport à son état validé. Pour cela, des données relatives au produit et au procédé seront recueillies puis analysées selon des méthodes statistiques. Ce traitement de données a deux objectifs. Le premier est de détecter les variations du procédé afin de les étudier, d'en trouver la cause et de les maîtriser. En effet, certaines sources de variations n'ont pas pu être détectées lors de la phase de développement ou encore parce que le procédé n'a pas été en contact avec ces sources de variations. Le second est d'améliorer, d'optimiser le procédé en modifiant certains éléments du procédé ou du produit comme, par exemple, les conditions opératoires, les contrôles, les matières premières, etc. Tout changement devra être préalablement justifié et approuvé, afin de s'assurer que la qualité du produit n'en sera pas affectée.

Cette directive insiste sur l'importance de la documentation permettant de garder une trace de ce qui a été fait, à la fois au niveau réglementaire mais également dans le cadre du partage d'informations tout au long de ce processus, facilitant ainsi son déroulement. La mise en place d'une équipe projet performante comportant des experts est également un élément primordial à la réussite de la validation des procédés.

En conclusion, ce nouveau document fournit les bases permettant d'obtenir un procédé constant, un produit de qualité et une sécurité pour le patient, tout ceci grâce à une meilleure technique de développement, et à une compréhension et un suivi du procédé de fabrication plus complets.

2.1.4 L'European Medicines Agency (EMA)

L'Agence Européenne du Médicament a été créée en 1995 sous le nom de *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*. Ce n'est qu'en 2004 qu'elle devint l'EMA.

Le but de l'EMA est de protéger et de promouvoir la santé publique et animale, à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire, destinés à être utilisés dans l'Union Européenne.

Ses principales missions vont être :

- l'évaluation des demandes de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain et vétérinaire.
- la coordination du système de pharmacovigilance des médicaments dans l'Union Européenne.
- la coordination des inspections afin de vérifier la bonne application des différents référentiels réglementaires (BPF, BPL, BPP, BPD et BPC).

La nouvelle directive concernant la validation des procédés *Guideline on Process Validation* a été publiée en Mars 2012, remplaçant ainsi la directive précédente *Note for Guidance on Process Validation*. L'objet de cette révision est de s'accorder avec l'évolution des nouvelles technologies et de prendre en compte les éléments des ICH Q8, Q9 et Q10 ainsi que certains nouveaux aspects des BPF. En effet, l'EMA a voulu intégrer dans ce document le

concept de *Continuous Process Verification*, c'est-à-dire une approche alternative et améliorée (« *enhanced approach* ») de l'approche classique de validation, grâce à un suivi et à une amélioration en continu du procédé (« *continual improvement* »).

Dans ce texte, l'EMA définit la validation de procédé comme « la preuve documentée que le procédé, effectué à l'intérieur des paramètres établis, peut permettre de façon efficace et reproductible de produire un médicament conforme aux spécifications et aux attributs de qualité prédéterminés ». Par rapport à la FDA, cette définition se rapproche plus de celle de 1987 puisqu'elle n'intègre pas clairement la notion de cycle de vie du médicament. Cela peut se comprendre dans le sens où la directive de l'EMA considère toujours l'approche classique de validation des procédés comme une des approches possibles de la validation. Cependant, il est clairement dit que la validation de procédé ne doit plus être vue comme un événement isolé et qu'une approche « *lifecycle* » peut être appliquée.

Selon la directive [10], les industriels peuvent valider un procédé selon trois possibilités:

- l'approche traditionnelle
- l'approche de vérification en continu : *Continuous Process Verification*
- l'approche hybride

Dans le cas de **l'approche traditionnelle**, les données relatives à la validation du procédé ne sont pas forcément disponibles lors de la soumission du dossier d'enregistrement. Néanmoins, il est indispensable de communiquer le schéma de validation qui sera suivi lors de la l'étape de validation. Celui-ci doit comporter différents éléments tels que la description du procédé de fabrication, les tests à effectuer ainsi que leurs critères d'acceptation, le plan de prélèvements, etc. L'ensemble de ces informations, devant être renseignées et justifiées, figure dans l'annexe 1 : *Process validation scheme* de la directive.

Il est souligné que la validation de procédés doit se focaliser sur la stratégie de contrôle, incluant notamment, les paramètres critiques du procédé. En effet, elle va permettre de démontrer qu'un produit de qualité désirée est bien obtenu suite à la réalisation du procédé.

Lors de la phase de validation, le nombre de lots étudiés dépendra de la variabilité du procédé, de sa complexité ainsi que de celle du produit, et de l'expérience du fabricant. Cependant, la notion des trois lots consécutifs est toujours évoquée dans cette directive.

Le texte évoque également les méthodes non-standards de fabrication comme la stérilisation ou les procédés aseptiques où toutes les informations concernant la validation doivent être fournies avant la soumission du dossier.

La deuxième **approche de vérification en continu** est introduite comme une méthode alternative à la validation de procédé traditionnelle. Cette approche s'appuie sur des connaissances scientifiques et sur l'analyse des risques en temps réel. Afin de supporter la vérification en continu des procédés, il est indispensable de posséder suffisamment de connaissances du procédé et du produit. Pour cela, il est indiqué que les données concernant les attributs qualités, les paramètres, etc. doivent être collectées, et que les tendances des *Critical Quality Attributes* (CQA) et des *Critical Process Parameters* (CPP) doivent être analysées. De plus, toutes ces données devront faire l'objet d'un suivi et d'un contrôle renforcé lors des premiers lots commerciaux. Cette stratégie de vérification en continu du procédé doit être renseignée dans le dossier d'enregistrement afin de démontrer sa faisabilité et sa pertinence sur les bases des données obtenues en laboratoire ou à l'échelle pilote. En ce qui concerne le nombre de lots de validation, la notion des trois lots n'est pas mentionnée.

Il est dit que le nombre de lots doit être défini selon la complexité et la variabilité du procédé et l'expérience du fabricant.

La *Continuous Process Verification* peut être introduite à n'importe quel moment du cycle de vie d'un produit : lors de la production des premiers lots commerciaux, lors de revalidations, ou encore à tout autre moment du cycle afin de permettre l'amélioration continue.

La troisième possibilité de validation évoquée dans cette directive est une **approche hybride** se traduisant par un « mélange » des deux approches précédentes. En effet, il peut être nécessaire de les appliquer alternativement à des étapes différentes du procédé de fabrication. Cependant, cette succession tour à tour des deux méthodes doit être clairement détaillée et justifiée dans le dossier d'enregistrement.

Enfin, un dernier paragraphe développe la *Continued Process Verification* correspondant à la phase de suivi du procédé et de la qualité du produit, afin de s'assurer de leur maîtrise lors de la production de routine. Pour cela, les tendances de certaines données

(attributs qualité des matières premières, du produit fini, paramètres du procédé, etc.), les non-conformités, les défauts et tous les autres éléments de feedback apportant des informations sur la qualité du produit vont être analysées. Ceci donne la possibilité d'identifier et de mettre en place des changements améliorant la qualité du produit et/ou la performance du procédé.

Il faut faire attention à ne pas confondre la *Continuous Process Verification* et la *Continued Process Verification* dont les dénominations sont très proches. En effet, la *Continuous Process Verification* correspond à une approche de validation au cours de laquelle la performance du procédé de fabrication va être continuellement contrôlée et évaluée. La *Continued Process Verification* va elle se dérouler uniquement durant la phase de production de routine afin de fournir la preuve documentée que le procédé reste sous contrôle. C'est un processus cumulatif effectué sur plusieurs lots et qui fait partie de la *Continuous Process Verification*.

En conclusion, la nouvelle directive de l'EMA se différencie de la précédente par :

- la formalisation du concept de « *lifecycle* » pour la validation des procédés ;
- l'alignement avec les ICH Q8, Q9 et Q10 ;
- l'accent mis sur les méthodes non-standards de fabrication ;
- une flexibilité dans les approches de validation utilisables : traditionnelle, CPV ou une combinaison des deux. [11]

3.2. Comparaison des guidelines de la FDA et de l'EMA

La mise en parallèle des deux directives fait ressortir des points communs. Tout d'abord, la FDA et l'EMA intègrent dans les pratiques de validation l'évaluation du risque qualité, l'utilisation d'un système qualité efficace et le concept du cycle de vie du médicament. L'accent est également mis sur la *Continued Process Verification* qui permet de procurer une confiance en un procédé valide, de façon continue, au travers de l'analyse des données obtenues avant et après la libération du produit. Ensuite, les deux guidelines reconnaissent l'utilisation de nouvelles technologies aidant à la validation comme, par exemple, la *Process Analytical Technology* (PAT). Enfin, y sont détaillés les éléments

permettant de mieux comprendre les attentes des autorités réglementaires sur ce qui doit constituer l'exercice de validation.

Bien qu'il y ait des similarités entre les deux textes, il est clair que le document de l'EMA n'est pas analogue à celui de la FDA, et qu'il existe d'importantes différences. En comparaison, la *Guideline on Process Validation* émanant de l'EMA est un peu plus difficile à lire et reste générale dans son contenu. En effet, malgré l'intégration de la vérification en continu des procédés, la directive reste floue sur de nombreux aspects et ne décrit pas les différentes étapes de cette nouvelle approche, contrairement à ce qui est fait par la FDA. Les fabricants qui ont la volonté de changer leur approche de validation vont donc avoir tendance à se référer au document de la FDA qui fournit des informations plus précises.

Là où la notion des trois lots de validation n'apparaît plus dans la directive de la FDA, elle se retrouve à deux reprises dans le document de l'EMA. Enfin, l'utilisation de méthodes statistiques tout au long de la validation n'est pas mise en avant par l'EMA. Malgré toutes ces différences, les directives de l'EMA et de la FDA ont des perceptions de la validation des procédés allant dans le même sens : la validation n'est plus un simple évènement survenant à un moment précis dans la vie du médicament. [9;10]

3.3. Les ICH : Q8, Q9 et Q10

Dans les années 1990, Joseph M. Juran élaborait une approche nouvelle ayant pour but de planifier et d'intégrer la qualité dans la conception pour favoriser l'innovation et réduire les coûts dus à la non-qualité. Ces concepts par exemple furent appliqués de longue date dans l'industrie automobile.

La planification s'applique au cycle de vie du produit, se destine à une cible qui fut désignée à la même époque comme le client par la série des normes ISO 9000, et l'innovation est requise pour en adapter les modifications nécessaires dans un processus d'amélioration continue.

Ce n'est que plus tardivement, à l'initiative de la FDA de 2003 - reprise par la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), que furent communiqués ces mêmes objectifs pour l'industrie pharmaceutique du 21^{ème} siècle, avec pour cible le patient.

Le titre complet de l'ICH est International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

L'harmonisation des exigences réglementaires fut initiée par la Communauté Européenne dans les années 1980, dans le but de développer un marché unique des produits pharmaceutiques.

Le succès obtenu en Europe démontra qu'une harmonisation était réalisable. Au même moment, des discussions bilatérales avaient lieu entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis sur des possibilités d'harmonisation. L'ICH fut officielle en Avril 1990 (International Conference on Harmonization, 2010). [12]

L'ICH est composée de groupes d'experts provenant d'organisations réglementaires, d'associations industrielles de l'Europe, du Japon, des Etats-Unis et d'observateurs notamment de l'OMS, du Canada et de l'EFTA (European Free Trade Association composée de l'Islande, du Liechtenstein, de la Norvège et de la Suisse).

Les étapes indiquées dans la **Figure 1** ci-dessous décrivent le processus initial d'harmonisation de l'ICH. [13]

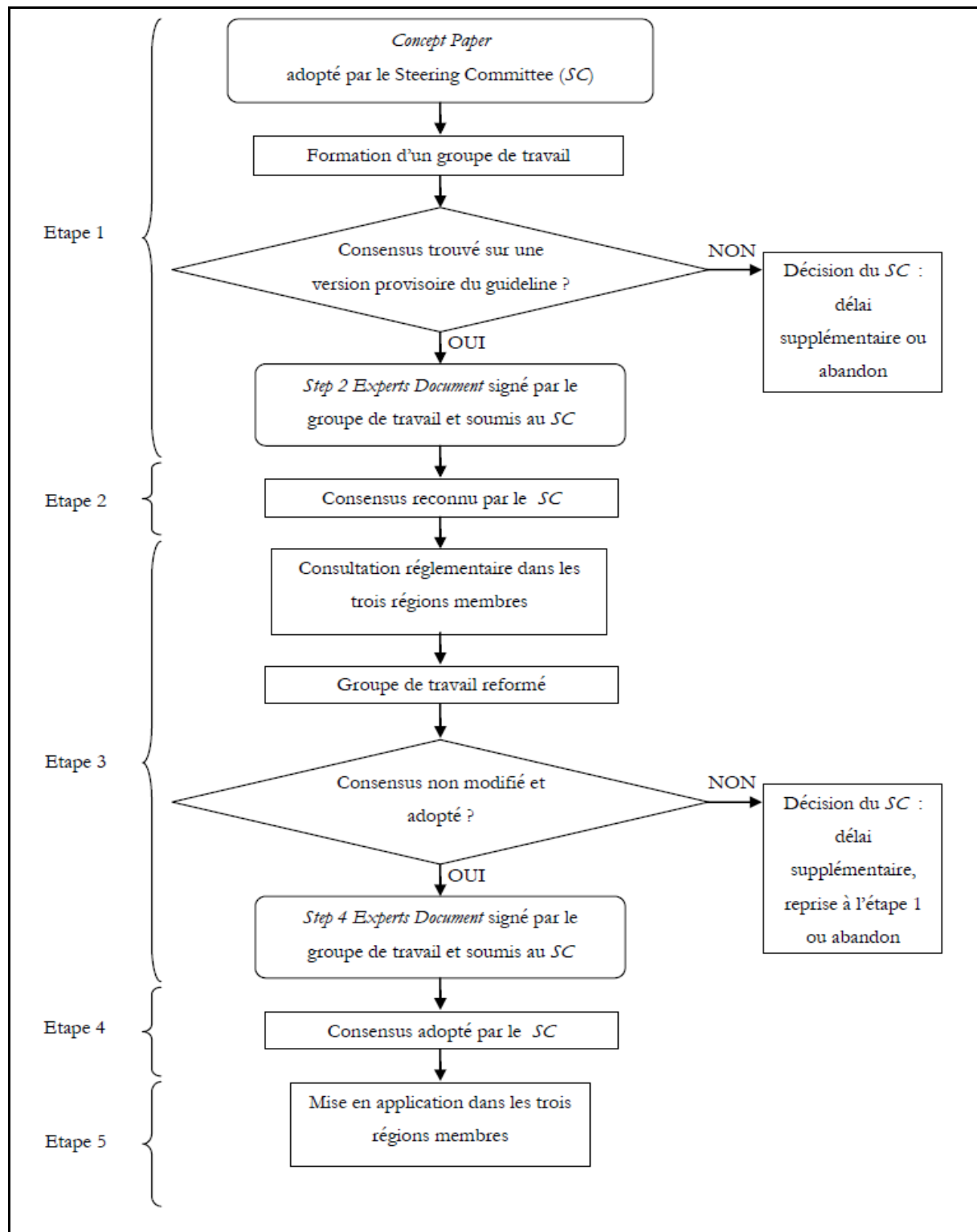


Figure 1: processus d'harmonisation suivi par l'ICH

Avant l'implémentation de l'ICH, les industries rencontraient de nombreuses difficultés dans le dépôt de dossiers pour la mise sur le marché de produits pour différents pays, à cause de différences réglementaires. Le but est donc d'utiliser les ressources de manière plus économique et de réduire les délais de développement et de disponibilité des nouveaux produits, tout en maintenant la qualité, la sécurité, l'efficacité et les obligations réglementaires. Le périmètre des activités est limité à l'enregistrement dans l'Europe, le Japon et les Etats-Unis (zones majeures de développement de nouveaux produits).

L'ICH fournit des guides spécifiques, élaborés par des groupes de travail d'experts (Experts Working Group). Les guides sont destinés directement aux industries, et sont classés en 4 catégories :

- **Qualité (Q)**, relatif aux principes actifs et aux produits finis ;
- **Sécurité (S)**, relatif aux études précliniques in-vitro et in-vivo ;
- **Efficacité (E)**, relatif aux études cliniques sur l'Homme ;
- **Multidisciplinaire (M)**, où des experts de plusieurs disciplines collaborent dans le développement de guides qui ne sont pas relatifs à une des catégories précédentes.

La vision principale de l'ICH est de développer un système de qualité pharmaceutique harmonisé applicable tout au long du cycle de vie du produit, basé sur une approche intégrant la gestion du risque qualité et la science.

Cette initiative est à l'origine de ce qu'on appelle les 4 pieds de la chaise des documents ICH Q8 à ICH Q11 :

- **Q8, Développement Pharmaceutique**
- **Q9, Gestion du Risque Qualité**
- **Q10, Système Qualité Pharmaceutique**
- **Q11, développement et fabrication de substances médicamenteuses**

Comme base solide dans la mise en œuvre de cette nouvelle approche étendue applicable aux produits pharmaceutiques.

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.

En 2002, la FDA lance une nouvelle initiative pour améliorer et moderniser les règlements de qualité pharmaceutique pour les médicaments humains.

Les objectifs principaux sont :

- d'encourager l'adoption de nouvelles avancées technologiques par l'industrie pharmaceutique.
- de faciliter la mise en œuvre des systèmes de qualité.
- d'encourager la mise en place d'une gestion de risque, à la fois pour l'industrie et les organismes régulateurs, sur des domaines critiques.

Le résultat final de cette initiative est un rapport publié en septembre 2004 intitulé « Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach ».

Afin de standardiser la Qualité et de promouvoir l'harmonisation de ses règlements, l'autorité réglementaire de l'ICH crée, en 2003, des groupes de travail pour développer un système de qualité pharmaceutique.

Ce système est basé sur une approche scientifique et un management du risque qualité. Ainsi sont publiées, à partir de 2004, les recommandations Q8, Q9 et Q10 centrées sur le

développement pharmaceutique, la mise en œuvre de la gestion des risques qualité et l'amélioration continue.

2.1.5 ICH Q8 (R2): « Pharmaceutical Development »: [14]

a. Généralités

La présente directive 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.

L'ICH Q8 (R2) se décline en deux parties complémentaires.

La première partie décrit le contenu suggéré de la section 3.2.P.8 d'une soumission réglementaire au format CTD.

Cette section fournit l'occasion d'exposer les connaissances acquises, par l'application d'approches scientifiques, au cours du développement d'un produit et de son procédé de fabrication. Elle indique également les domaines, où la démonstration d'une meilleure compréhension des sciences pharmaceutiques et de la fabrication peut créer une base pour des approches réglementaires flexibles. Le degré de flexibilité réglementaire est basé sur le niveau de connaissance scientifique appropriée fournie.

La seconde partie de cette recommandation apporte de nouvelles précisions sur la façon de mettre en pratique les principaux concepts de l'ICH Q8, notamment par l'application du Quality by Design. Il décrit et définit les outils clés du QbD tel que le Quality Target Product profile (QTPP), les Critical Quality Attributes (CQA) et le Design Space (DS).

Enfin, elle apporte des indications sur la manière d'utiliser les éléments du QbD dans la section 3.2.P.2, relative au développement pharmaceutique du CTD.

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.

Ce document (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2009) aborde le principe de « qualité par la conception » (Quality by design). Ce principe n'est pas entièrement nouveau : la qualité doit être conçue et construite dans le produit et le procédé de fabrication, et non seulement testée. Les caractéristiques du produit et du procédé doivent être scientifiquement conçues pour atteindre les exigences de qualité requises. Les attributs qualités critiques (CQAs) doivent être identifiés et contrôlés avec :

- les CQAs du principe actif et des excipients conçus pour délivrer un produit de qualité requise
- la sélection d'un procédé de fabrication approprié
- une stratégie de contrôle identifiée
- l'évaluation systématique, la compréhension et l'amélioration de la formulation et du procédé, avec l'identification et l'évaluation des inter-relations des attributs du matériel et des paramètres du procédé qui peuvent avoir un impact sur les CQAs du produit
- l'utilisation d'une compréhension améliorée du procédé et la gestion du risque par la qualité pour établir une stratégie de contrôle appropriée
- l'amélioration continue et l'innovation par le cycle de vie du produit

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 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.

On encourage l'ajout de tableaux sommaires et de graphiques pour clarifier les renseignements et faciliter l'examen.

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. 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.

b. Composants du produit pharmaceutique

Substance médicamenteuse (API) :

Les propriétés physico-chimiques et biologiques de la substance pharmaceutique qui peuvent avoir une incidence sur l'efficacité du produit pharmaceutique et sa manufacturabilité, ou qui ont spécifiquement été intégrées lors de la mise au point de la substance pharmaceutique [par exemple : propriétés du produit à l'état solide], devraient être

déterminées et examinées. Parmi les exemples de propriétés physicochimiques et biologiques qu'il faudrait peut-être examiner, mentionnons la solubilité, la teneur en eau, la dimension de la particule, les paramètres de cristallisation, l'activité biologique et la perméabilité. Ces propriétés pourraient être interdépendantes et devoir être examinées ensemble.

Pour évaluer l'effet potentiel des propriétés physico-chimiques d'une substance pharmaceutique sur l'efficacité du produit pharmaceutique, il peut se révéler nécessaire d'effectuer des études sur le produit pharmaceutique. Par exemple, la directive Q6A de

l'ICH, intitulée *Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation des nouvelles substances et des nouveaux produits médicamenteux : substances chimiques* décrit certains des cas où des études sur les produit pharmaceutiques sont recommandées (p. ex. diagrammes décisionnels nos 3 et 4 [partie 2]). Cette approche s'applique également à la directive Q6B de l'ICH, intitulée *Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie*. Les données découlant des études sur l'effet potentiel des propriétés des substances pharmaceutiques sur l'efficacité des médicaments peuvent être utilisées, s'il y a lieu, pour justifier des éléments des spécifications des substances pharmaceutiques (3.2.S.4.5).

La compatibilité de la substance pharmaceutique avec les excipients énumérés dans la section 3.2.P.1 devrait être évaluée. Il faudrait également évaluer la compatibilité des diverses substances pharmaceutiques dans le cas des produits qui contiennent plus d'une de ces substances.

Excipients :

Les excipients choisis, leur concentration et les caractéristiques qui peuvent avoir une incidence sur l'efficacité du produit pharmaceutique (p. ex. : stabilité, biodisponibilité) ou sa manufacturabilité devraient être examinés dans le contexte de la fonction respective de chaque excipient. L'examen devrait porter sur toutes les substances utilisées dans la fabrication du produit pharmaceutique, qu'elles fassent partie intégrante du produit fini ou non (p. ex. : adjuvants de fabrication). Il faudrait établir la compatibilité des excipients entre eux, si ce facteur est pertinent (par exemple la combinaison d'agents de conservation dans une solution en contenant deux). Il faudrait en outre démontrer la capacité des excipients (p. ex. :

antioxydants, agents favorisant la pénétration, délirants, agents de contrôle de la libération du produit) de remplir leur rôle et d'être efficaces tout au long de la durée de conservation du produit pharmaceutique. Les données sur l'efficacité de l'excipient peuvent être utilisées, au besoin, pour justifier le choix de l'excipient et les caractéristiques liées à sa qualité, et pour appuyer la justification des spécifications du produit pharmaceutique (3.2.P.5.6).

Les données à l'appui de l'innocuité des excipients, s'il y a lieu, devraient faire l'objet de renvois recoupés (3.2.P.4.6).

c. Produit pharmaceutique ou Produit Fini (PF)

Mise au point de la formulation :

Il faudrait fournir un résumé décrivant la mise au point de la formulation, y compris la liste des caractéristiques qui sont d'une importance capitale pour la qualité du produit pharmaceutique, compte tenu de l'utilisation prévue et de la voie d'administration du produit. Les données découlant des études expérimentales officielles peuvent être utiles pour déterminer les variables clés ou interdépendantes qui pourraient être importantes pour assurer la qualité du produit pharmaceutique.

Le résumé devrait souligner l'évolution de la mise au point de la formulation, à partir du concept initial jusqu'à la version finale du produit. Il devrait également tenir compte du choix des composants du produit pharmaceutique (p. ex. : propriétés de la substance pharmaceutique, excipients, système récipient-fermeture et tout dispositif posologique pertinent), du procédé de fabrication, et, s'il y a lieu, des données obtenues dans le cadre de la mise au point de produits pharmaceutiques semblables.

Le tableau récapitulatif des excipients compris dans la formule de lot (3.2.P.3.2), le cas échéant, devrait être justifié dans cette section de la demande; cette justification peut souvent être basée sur l'expérience acquise durant la mise au point ou la fabrication du produit.

Il faudrait fournir un résumé des formulations utilisées dans le cadre des essais cliniques d'innocuité et d'efficacité, de même que dans le cadre des études de biodisponibilité ou de bioéquivalence pertinentes. Il faudrait décrire clairement les différences entre les formulations commerciales proposées et les formulations utilisées pour obtenir les lots destinés aux études

cliniques pivots et les lots primaires destinés aux études de stabilité, et fournir les raisons expliquant ces différences.

Il faudrait résumer les données des études comparatives in vitro (p. ex. : de dissolution) ou des études comparatives in vivo (p. ex. : de bioéquivalence) qui relient les formulations servant aux essais cliniques aux formulations commerciales proposées décrites dans la section 3.2.P.1, et indiquer l'étude pertinente (renvoi au numéro de l'étude). Lorsque des efforts ont été faits pour établir une corrélation entre les études in

vitro et in vivo, les résultats de ces études, de même que des renvois à ces études (par leur numéro), devraient être fournis. L'établissement d'une corrélation peut faciliter la sélection de critères appropriés d'acceptation concernant la dissolution, et peut éventuellement réduire la nécessité de réaliser d'autres études de bioéquivalence par suite de changements au produit ou au procédé de fabrication du produit.

Toute caractéristique particulière de la conception du produit pharmaceutique (p. ex. : trait de coupe du comprimé, excédent de remplissage, mesure anticontrefaçon pouvant avoir un effet sur le produit) devrait être indiquée et justifiée.

Surtitrage :

En général, le recours au surtitrage d'une substance pharmaceutique pour compenser les pertes en cours de fabrication ou la durée limitée de conservation du produit, ou pour prolonger la durée de conservation du produit, est découragé.

Tout surtitrage dans la fabrication du produit pharmaceutique, que ce soit dans le produit final ou non, devrait être justifié, compte tenu de l'innocuité et de l'efficacité du produit.

Il faudrait fournir des renseignements sur 1) l'importance du surtitrage, 2) la raison du surtitrage (p. ex. : compenser les pertes en cours de fabrication, prévues et documentées) et 3) la raison de l'importance du surtitrage. Le surtitrage devrait être inclus dans la quantité de substance pharmaceutique indiquée dans la formule des lots (3.2.P.3.2).

Propriétés physico-chimiques et biologiques :

Il faudrait déterminer et commenter les propriétés physico-chimiques et biologiques du produit qui influent sur son innocuité, son efficacité ou sa manufacturabilité, notamment les effets physiologiques de la substance pharmaceutique et les caractéristiques de sa formulation. Les études pourraient comprendre, par exemple, l'élaboration d'un test sur la fraction respirable d'un produit inhalé. De la même manière, les données à l'appui de la sélection d'un test de dissolution par opposition à un test désagréation, ou de tout autre moyen d'assurer la libération du produit pharmaceutique, et les données concernant l'élaboration et la pertinence du test retenu pourraient être fournies dans cette section.

Voir également la directive Q6A de l'ICH, intitulée *Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation des nouvelles substances et des nouveaux produits médicamenteux : substances chimiques*; diagrammes décisionnels no 4 (partie 3) et no 7 (partie 1) ou la directive Q6B de l'ICH, intitulée *Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie*. Les commentaires devraient renvoyer aux données pertinentes concernant la stabilité, indiquées dans la section 3.2.P.8.3.

Élaboration des procédés de fabrication :

Le choix, la surveillance et l'amélioration des procédés de fabrication décrits dans la section 3.2.P.3.3 (c.-à-d. dans le cas des lots de production commerciale) devraient faire l'objet d'explications. Il est important d'examiner les caractéristiques essentielles de la formulation, de même que les autres procédés de fabrication possibles, afin d'expliquer les raisons à l'origine du choix du procédé de fabrication et de confirmer la pertinence des composants. Il faudrait commenter le caractère approprié de l'équipement utilisé pour les produits visés. Les études d'élaboration des procédés devraient servir de fondement à l'amélioration, à la validation et à la vérification continue des procédés (s'il y a lieu), de même qu'aux exigences liées au contrôle des procédés. Ces études devraient, s'il y a lieu, traiter des caractéristiques microbiologiques, de même que des caractéristiques physiques et chimiques. Les données découlant des études d'élaboration des procédés peuvent être utilisées, au besoin, pour justifier les spécifications du produit pharmaceutique (3.2.P.5.6).

Il faudrait avoir recours au programme d'élaboration des procédés de fabrication ou au programme d'amélioration des procédés pour déterminer les paramètres critiques des procédés qui devraient faire l'objet d'une surveillance ou d'un contrôle (p. ex. paramètres de la granulation) pour assurer la qualité visée du produit.

Dans le cas des produits devant être stériles, il faudrait choisir une méthode appropriée de stérilisation du produit pharmaceutique et du matériel d'emballage primaire, et justifier le choix.

Il faudrait commenter les différences majeures entre, d'une part, les procédés de fabrication utilisés pour produire les lots destinés aux études cliniques pivots (innocuité, efficacité, biodisponibilité, bioéquivalence) ou les lots primaires destinés aux études de stabilité et, d'autre part, le procédé décrit dans la section 3.2.P.3.3. Les commentaires devraient résumer l'incidence des différences sur l'efficacité, la manufacturabilité et la qualité du produit. L'information devrait être présentée de manière à faciliter l'établissement d'un lien entre les procédés et les données d'analyse des lots correspondants (3.2.P.5.4). Elle devrait comprendre, par exemple, 1) les données d'identification (p. ex. : numéro de lot) et l'utilisation des lots produits (p. ex. : numéro de lot de l'étude de bioéquivalence), 2) l'établissement de fabrication, 3) la taille du lot et 4) toute différence importante concernant l'équipement (p. ex. : différences concernant la conception, le principe de fonctionnement, la taille).

Afin d'assurer une certaine souplesse en vue de l'amélioration future des procédés, il serait utile, au moment de décrire l'élaboration du procédé de fabrication, d'indiquer les systèmes de mesure servant surveiller les caractéristiques essentielles ou les résultats finals des procédés. La collecte de données de surveillance du procédé lors de l'élaboration du procédé de fabrication peut fournir des renseignements utiles pour améliorer la compréhension du procédé. Il faudrait décrire les mesures de contrôle des procédés qui permettent d'adapter le procédé pour assurer la surveillance de toutes les caractéristiques essentielles.

On peut fournir une évaluation de la capacité du procédé de produire d'une manière fiable un produit dont la qualité correspond à celle visée (p. ex. : le rendement du procédé de

fabrication dans différentes conditions de fonctionnement, à différentes échelles ou avec différents équipements). La compréhension de la robustesse du procédé peut être utile dans le cadre de l'appréciation et de la réduction des risques (voir le glossaire de la directive ICH Q9 *Gestion des risques liés à la qualité* pour les définitions), et peut faciliter l'amélioration de la fabrication et des procédés futurs, en particulier si on utilise parallèlement des outils de gestion des risques (ICH Q9 *Gestion des risques liés à la qualité*).

Contenant et dispositif de fermeture :

Il faudrait commenter et justifier le choix du système récipient-fermeture pour le produit commercial (décrit dans la section 3.2.P.7). Il faudrait tenir compte de l'utilisation prévue du produit pharmaceutique et de la pertinence du système récipient-fermeture pour l'entreposage et le transport (expédition) du produit, y compris le récipient pour l'entreposage et l'expédition de produits pharmaceutiques en vrac, s'il y a lieu.

Le choix du matériel d'emballage primaire devrait être justifié. En l'occurrence, il faudrait décrire les études réalisées en vue de démontrer l'intégrité du récipient et de la fermeture. Il faudrait examiner l'interaction possible entre le produit et le récipient ou l'étiquette.

Le matériel d'emballage primaire devrait être choisi en fonction de certains facteurs, notamment le choix de matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la forme pharmaceutique (y compris la sorption au contact du récipient et les fuites) et la sécurité des matériaux de construction. Il faudrait justifier le choix du matériel d'emballage secondaire, s'il y a lieu.

Si un dispositif-doseur est utilisé (p. ex. : pipette compte-gouttes, stylo-injecteur, inhalateur à poudre sèche), il est important de démontrer qu'une dose reproductible et exacte du produit est fournie dans des conditions d'essai qui, dans la mesure du possible, simulent l'utilisation du produit.

Caractéristiques microbiologiques :

Il faudrait, s'il y a lieu, commenter les caractéristiques microbiologiques du produit pharmaceutique dans cette section (3.2.P.2.5). Les commentaires devraient notamment traiter des éléments suivants :

- Les raisons à l'appui de la décision d'effectuer ou de ne pas effectuer le dénombrement des microorganismes dans le cas des produits pharmaceutiques non stériles
- La sélection et l'efficacité des agents de conservation dans les produits contenant un agent antimicrobien ou l'efficacité antimicrobienne des produits qui sont intrinsèquement antimicrobiens
- Dans le cas des produits stériles, l'intégrité du système récipient-fermeture au regard de la prévention de la contamination microbienne

Bien que l'analyse chimique visant à déterminer la teneur de l'agent de conservation soit normalement prévue dans la spécification du produit pharmaceutique, l'efficacité de l'agent de conservation antimicrobien devrait être démontrée durant la mise au point du produit. Il faudrait recourir à un essai sur l'efficacité de l'agent de conservation antimicrobien pour démontrer que la concentration la plus faible spécifiée de l'agent antimicrobien détruit effectivement les microorganismes. Il faudrait justifier la concentration utilisée sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité, de manière à ce qu'on utilise la concentration minimale de l'agent de conservation permettant d'assurer le niveau d'efficacité requis tout au long de la durée de conservation visée du produit. S'il y a lieu, on devrait réaliser durant la mise au point du produit un test de provocation dans des conditions d'essai qui, dans la mesure du possible, simulent l'utilisation du produit par le patient, puis documenter l'essai dans cette section.

Compatibilité :

Il faudrait commenter la compatibilité du produit pharmaceutique avec les diluants de reconstitution (p. ex. : précipitation, stabilité) pour fournir l'information pertinente à l'appui de l'étiquetage. Cette information devrait comprendre la durée de conservation recommandée, à la température d'entreposage recommandée et aux concentrations extrêmes probables. De la

même manière, il faudrait peut-être fournir des commentaires concernant le mélange ou la dilution de produits avant leur administration (p. ex. : produit ajouté aux récipients contenant des produits pour perfusion de grand volume).

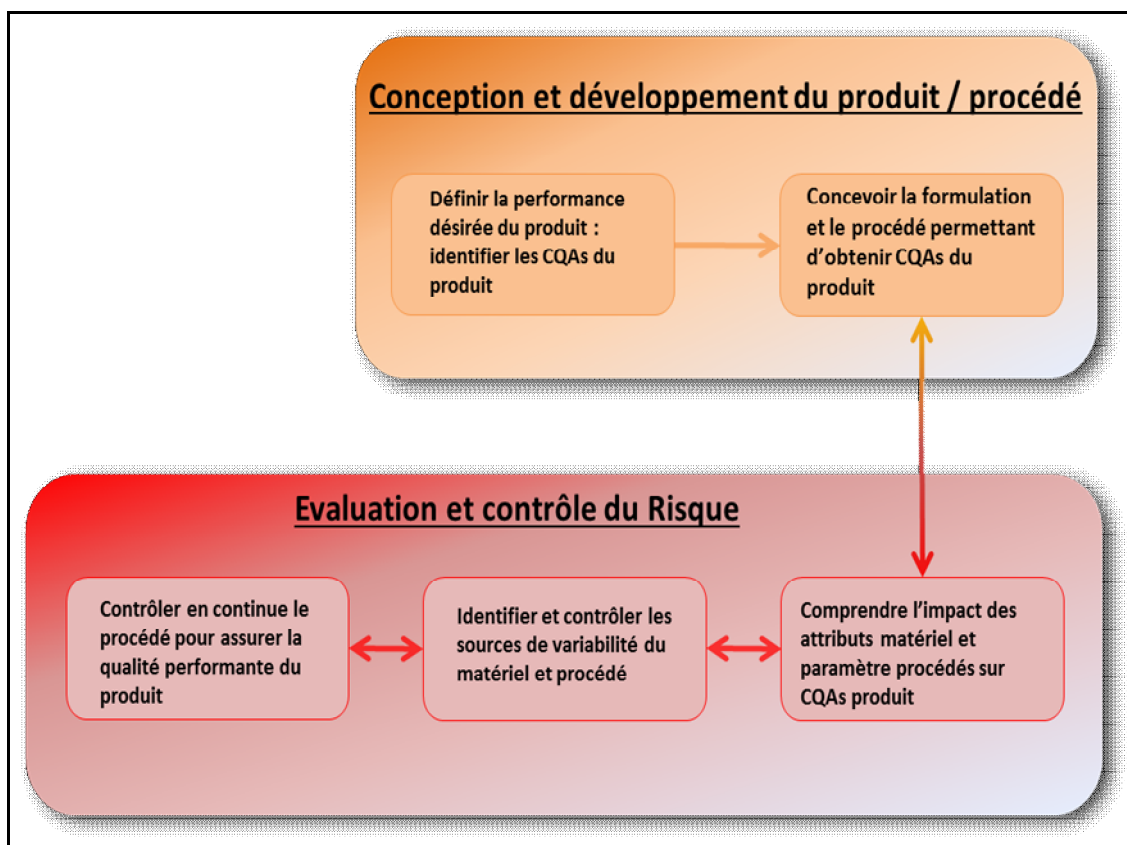


Figure 2 : Système de « qualité par la conception » (France G., 2009)

2.1.6 ICH Q9: « Quality Risk Management »:

Définition :

La norme NF EN 61508, définit le risque comme étant « La combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité ».

Le risque est la prise en compte d'une exposition à un danger, un préjudice ou autre événement dommageable, inhérent à une situation ou une activité.

L'ICH Q9 propose également une définition de la notion de risque : «The combination of the Probability of occurrence of harm and the severity of that harm ». Autrement dit, le risque est la combinaison de la probabilité d'apparition d'un danger et de sévérité de ses conséquences.[15]

Ces définitions permettent d'identifier deux caractéristiques supplémentaires et essentielles de la notion de risque, à savoir :

- la fréquence d'apparition du risque (ou occurrence).
- la gravité de ses conséquences.

La complexité de cette notion entraîne des perceptions très différentes selon les individus, selon les entreprises, en fonction de leurs domaines d'activité et du contexte dans lequel ils évoluent.

Des efforts ont donc été réalisés pour essayer de définir une classification commune des risques, permettant aux entreprises d'identifier et d'analyser leurs risques, et permettant au personnel de domaines variés de disposer d'un référentiel commun pour échanger.

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. [15]

La recommandation ICH Q9 fournit des directives sur une approche systématique de la gestion du risque qualité, facilitant le respect des BPF et autres exigences en matière de qualité.

Les deux principes de base de cette gestion du risque qualité sont les suivants :

- l'évaluation du risque qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques.
- le niveau d'effort, de formalité et de documentation doit être proportionnel au niveau de risque.

Ainsi l'ICH Q9 propose trois principales étapes à la gestion du risque qualité : l'estimation du risque, son contrôle et sa révision.

Principes de gestion des risques liés à la qualité :

Voici deux des principes fondamentaux de la gestion des risques liés à la qualité :

- L'évaluation des risques liés à la qualité devrait être basée sur des données scientifiques et être reliée, en bout de ligne, à la protection du patient;
- L'intensité des efforts, le caractère officiel et la documentation du processus de gestion des risques liés à la qualité devraient être fonction du niveau de risque.

Processus général de gestion des risques liés à la qualité :

La gestion des risques liés à la qualité est un processus systématique d'appréciation, de maîtrise ou contrôle, de communication et de surveillance des risques liés à la qualité des produits pharmaceutiques (médicamenteux) tout au long du cycle de vie du produit.

Un modèle de gestion des risques liés à la qualité est présenté dans le diagramme ci-après (**figure 3**).

D'autres modèles pourraient également être utilisés. L'accent mis sur chacune des composantes du modèle peut varier d'un cas à l'autre, mais un procédé robuste doit prévoir l'examen de tous les éléments selon un niveau de détail qui dépend du risque en question.

L'ICH Q9 définit la gestion du risque qualité comme « un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la revue des risques liés à la qualité d'un produit à travers le cycle de vie de ce produit ».

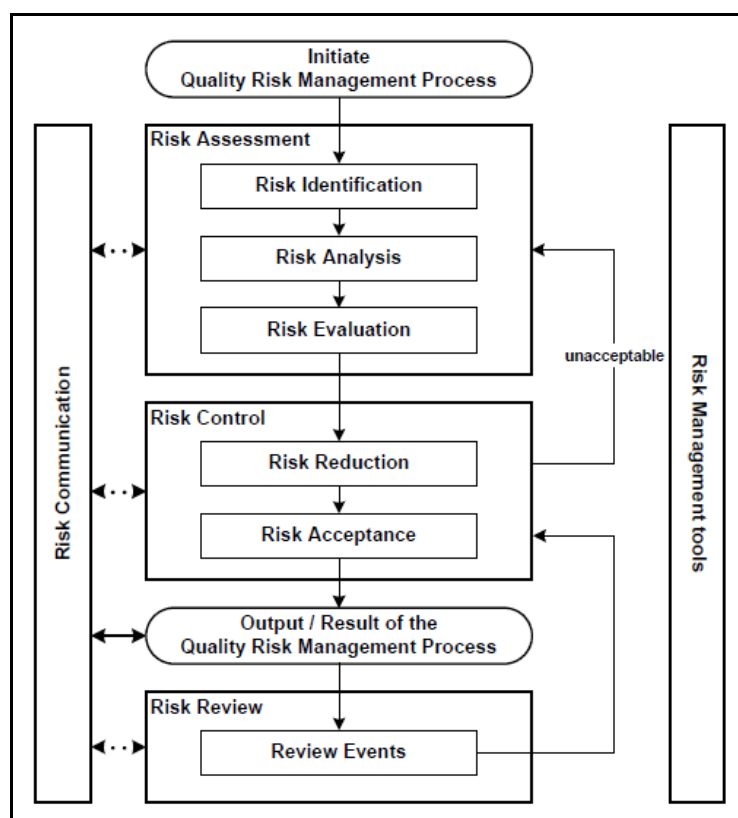


Figure 3: Modèle de diagramme pour la gestion du risque qualité proposé par l'ICH Q9

Lancement du processus de gestion des risques liés à la qualité :

Le management du risque Qualité est un processus d'identification, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques atteignant la qualité des médicaments tout au long de leur cycle de vie comme est présenté ci-dessous (**Figure 4**).

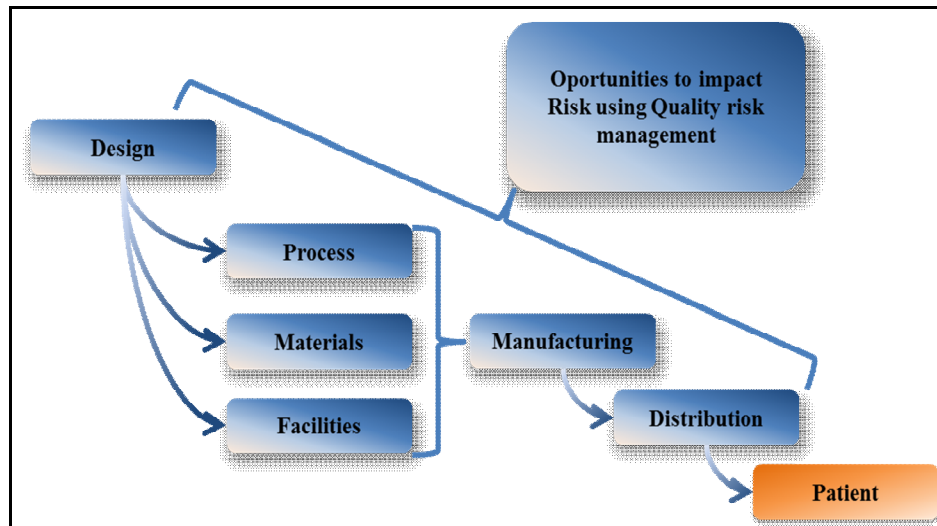


Figure 4: Applications du management du risque Qualité tout au long du cycle de vie du produit

Il est régi par deux principes essentiels : l'évaluation du risque Qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et doit avoir pour finalité la protection du patient, le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus de management du risque Qualité doit être proportionnel au niveau de risque. [16]

La gestion des risques liés à la qualité devrait comprendre des processus systématiques visant à coordonner, faciliter et améliorer la prise de décisions fondées sur la science dans le cadre de la gestion des risques.

Les mesures suivantes peuvent éventuellement être prises lorsqu'il s'agit de lancer et de planifier un processus de gestion des risques liés à la qualité :

- Définir le problème et/ou le danger, y compris les hypothèses pertinentes quant au risque potentiel

- Rassembler l'information de base et/ou les données sur le danger, le préjudice ou l'effet potentiel sur la santé humaine dans le contexte de l'appréciation des risques
- Désigner un leader et déterminer les ressources nécessaires
- Établir un échéancier, les produits à livrer et le niveau approprié de prise de décision dans le cadre du processus de gestion des risques [16]

2.1.7 ICH Q10: « Pharmaceutical Quality system »: (PQS)

Généralités :

La recommandation ICH Q10 décrit un modèle de système de gestion de la qualité efficace, destiné à l'industrie pharmaceutique et connu sous le nom de système de qualité pharmaceutique.

La compréhension et l'application de ce document permet de lier étroitement les activités de développement et de production pharmaceutique et d'augmenter l'innovation et l'amélioration continue de la qualité d'un produit.

L'ICH Q10 décrit un modèle pour un SQP efficace applicable aux industries du médicament. Ce modèle est basé sur :

- Les concepts qualité des normes ISO
- Les bonnes pratiques de fabrication
- L'ICH Q8 « Pharmaceutical Development »
- L'ICH Q9 « Quality Risk Management »

Il est aussi applicable à l'ensemble du cycle de vie du médicament. Son but est de favoriser d'une part l'innovation et l'amélioration continue, et d'autre part de renforcer le lien entre les activités de développement et de production. Ainsi, l'implémentation de l'ICH Q10 doit permettre :

- D'assurer la réalisation du produit afin de le mettre à disposition du patient, des professionnels de santé et des autorités réglementaires et ce dans un intérêt de santé publique.

- D'établir et maintenir un bon niveau de contrôle des systèmes afin d'avoir des procédés fiables et performants.
- De faciliter l'amélioration continue afin de pouvoir fournir en permanence un produit de qualité et d'améliorer l'efficacité des processus.

« La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent être claires et convenablement structurées et, ce afin de faciliter la compréhension partagée et une application cohérente [17] ».

La politique qualité doit permettre de définir les orientations et les objectifs généraux en matière de qualité fixés par la direction. Le système qualité, quant à lui, est l'ensemble des moyens organisés en vue de réaliser ces objectifs. Parmi ces moyens, on citera la documentation qui joue un rôle fondamental dans l'atteinte de l'objective qualité. Elle doit être claire et bien structurée.

L'ICH Q10 recommande la rédaction d'une manuelle qualité qui décrit les principes du SQP de l'entreprise.

« Le manuel Qualité - ou tout autre approche documentaire équivalente - doit être mis en place et décrire le système qualité pharmaceutique [18] ».

Ce document doit comprendre :

- La politique Qualité
- Une description de la portée du système qualité
- L'identification des processus du système qualité, leurs séquences, liens et interdépendances. Des cartographies ou logigrammes sont des outils de visualisation utiles et peuvent être utilisés pour faciliter la vision globale du système qualité
- Les responsabilités du management

L'ICH Q10 va venir compléter les GMP existantes, en s'attachant à décrire les éléments spécifiques d'un système qualité et les responsabilités de chacun dans l'élaboration et le maintien de la performance d'un tel système. Le processus général en dessous (cf. **Figure 5**)



Figure 5: Schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10

Comme évoqué précédemment, le PQS couvre l'ensemble du cycle de vie du produit incluant les phases de :

- développement pharmaceutique
- transfert technologique (du développement à la production et/ou entre différents sites)
- exploitation commerciale
- arrêt du produit

La directive introduit quatre éléments fondamentaux permettant d'asseoir un système qualité performant et sans lesquels ce système ne serait pas viable. Il s'agit de posséder :

- un système de suivi et de contrôle de la qualité du produit et de la performance du procédé ;
- un système de CAPA (actions correctives et préventives) ;
- un système de gestion des changements ;

- un système de revue du management de la qualité du produit et de la performance du procédé.

Chacun de ces 4 piliers sera appliqué à l'ensemble du cycle de vie du produit afin de pouvoir identifier les axes d'amélioration.

L'ensemble de ce système va s'appuyer sur des outils et des processus qui vont fournir les moyens d'atteindre les objectifs ; ce sont la gestion des connaissances (Knowledge Management) et la gestion des risques qualité (Quality Risk Management) (ICH Q9). Leur utilisation va donc rendre possible la mise en place et le bon fonctionnement d'un PQS au sein d'une industrie pharmaceutique. [19]

Les applications :

L'ICH Q10 va faciliter l'amélioration en continu de la qualité, tout au long du cycle de vie du produit. Il encourage ainsi l'industrie à améliorer les procédés de fabrication afin de réduire les variations indésirables, pour obtenir un produit de qualité de manière plus constante et améliorer la robustesse et l'efficacité du procédé.

De plus, il encourage une culture de la prévention, assurant ainsi que les actions nécessaires seront prises avant qu'un problème ne survienne.

La mise en place d'un système qualité efficace, tel que présenté dans l'ICH Q10, va être un gage de garantie lors des inspections réglementaires, et ainsi les faciliter. Un site possédant un PQS sera considéré à plus faible risque qu'un autre site « non PQS » puisqu'il est capable de :

- identifier ce qui est critique au regard de la qualité
- établir les contrôles nécessaires et appropriés
- évaluer et diminuer le risque de défauts de qualité
- mettre en place régulièrement des changements nécessaires afin d'éviter des défauts futurs
- avoir un système robuste de surveillance et de réévaluation

D'un point de vue économique, la mise en œuvre de la directive Q10 possède certains avantages financiers. Du fait de l'amélioration de la qualité et de la performance des procédés, une réduction des coûts concernant les rejets, les retraitements, les investigations, etc. est constatée. Des gains vont également pouvoir être réalisés sur le coût de préparation et/ou d'examen de certaines soumissions réglementaires.

L'ICH Q10 s'attache également à fournir un système qualité facilitant la mise en place des ICH Q8 et Q9, rendant ainsi possible la réalisation de l'ensemble des bénéfices portés par les différents concepts contenus dans ces deux directives. **La Figure 6** illustre les interactions entre ces trois ICH et le cycle de vie d'un médicament.

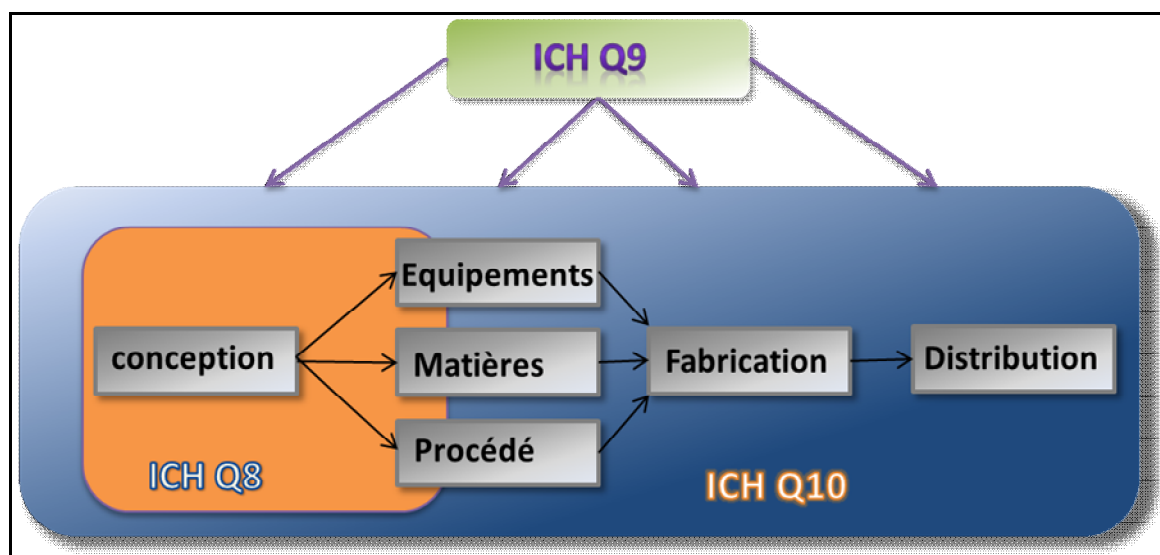


Figure 6: schéma illustrant le lien entre les ICH Q8, Q9, Q10 et le cycle de vie d'un médicament

Un tel système fait naître un maillage de la qualité plus étroit qu'auparavant, grâce à une gestion solide et à un engagement continu envers la qualité.

3.4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication Française (ANSM) et GMP Américaines

BPF :

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) françaises ont été mises en place en 1978. Il s'agit d'un texte réglementaire opposable issu des Good Manufacturing Practices (GMP) européennes transposées en droit français.

Ces bonnes pratiques sont la référentielle qualité appliquée par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), et comportent l'ensemble des exigences minimales à respecter afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Elles sont utilisées aussi bien lors des inspections réglementaires que lors de demandes d'autorisation de fabrication. Leur application est obligatoire pour tous les médicaments fabriqués en France ou importés vers la France.

Les GMP européennes sont un guide sur les principes et lignes directrices de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elles ont été établies en Europe et sont composées de 3 parties :

- Part I: Basic Requirements for Medicinal Products
- Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
- Part III : GMP related documents

Actuellement, la version applicable des BPF est publiée sur le site de l'ANSM depuis Février 2016 suite à la décision du directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons à la partie I des BPF qui est constituée de 9 Chapitres :

- Chapitre 1 : Système Qualité Pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et Matériel
- Chapitre 4 : Documentation

- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la Qualité
- Chapitre 7 : Activités Externalisées
- Chapitre 8 : Réclamation et Rappels de Médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspections

A ces 9 chapitres généraux, s'ajoutent 19 lignes directrices qui donnent des informations complémentaires sur des exigences liées aux différentes activités.

Un chapitre entier des BPF « Chapitre 4 » décrit les attentes réglementaires en termes de documentation d'un établissement pharmaceutique. Ce chapitre définit le principe d'une bonne documentation ainsi que le rôle qu'elle doit jouer au sein du système d'assurance de la qualité. Il présente les documents nécessaires aux activités de production pharmaceutique, leur composition, ainsi que les exigences relatives à la création, le contrôle et l'archivage de ces documents.

GMP Américaines :

Comme en Europe les Etats unis ont conçu un programme similaire aux bonnes pratiques de fabrications européennes intitulées : « Code of Federal Regulations, Title 21, part 211, contenant 11 chapitres », les règlements de cette partie contiennent les bonnes pratiques de fabrication courant minimum pour la préparation de produits pharmaceutiques pour l'administration aux êtres humains ou les animaux.

Ainsi ces chapitres décrivent qu'il doit y avoir une unité de contrôle de la qualité qui a la responsabilité et l'autorité d'approuver ou rejeter tous les composants, les contenants de produits de la drogue, des fermetures, des matériaux en cours de fabrication, les matériaux d'emballage, l'étiquetage et les produits pharmaceutiques, et le pouvoir d'examiner les dossiers de production pour assurer qu'aucune erreur ont eu lieu ou, si des erreurs se sont produites, qu'elles ont été entièrement étudiées. Le contrôle de la qualité est responsable d'approuver ou de rejeter les produits pharmaceutiques fabriqués, transformés, emballés ou détenus sous

contrat par une autre société. Néanmoins ne décrit pas de manière spécifique la validation de procédé.

Ainsi en août 2002 la FDA a annoncé une nouvelle initiative importante nommée « Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century », afin d'améliorer et de moderniser la réglementation de la fabrication pharmaceutique et la qualité du produit et d'apporter une mise au point du 21^{ème} siècle à cette responsabilité cruciale et avait comme objectif d'encourager l'adoption de nouvelles technologies dans la fabrication pharmaceutique, aussi bien que la mise en œuvre de la gestion des risques et des outils et concepts du système qualité.

Cette révision est basée sur une approche du « cycle de vie », qui se concentre scientifiquement sur des pratiques de conception, de qualification (robustesse) et de vérification du procédé.

L'approche du cycle de vie construit la validation de procédé en trois étapes: la conception, la qualification et la vérification en continu du procédé.

Cette directive est aussi en adéquation avec les documents fournis par la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) comme l'ICH Q8: Développement Pharmaceutique (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2009), l'ICH Q9: Gestion des Risques Qualité (ICH harmonised Tripartite Guideline, 2005) et l'ICH Q10: Système de Qualité Pharmaceutique (ICH Harmonised tripartite Guideline, 2008).

Cette directive mise-à-jour précise la définition de la validation du procédé de fabrication (Food and Drug Administration, 2009) comme étant la collection et l'évaluation de données, de l'étape de conception du procédé jusqu'à l'étape de production, qui établit la preuve scientifique que le procédé est capable de délivrer des produits de qualité, ainsi que les conditions de Qualité, sécurité, et efficacité ont été conçues ou construites dans le produit. En insistant que la qualité du produit ne peut être assurée uniquement sur le contrôle du produit fini, chaque étape du procédé devant être contrôlée pour garantir les caractéristiques et les attributs qualité du produit.

Aux fins de cette orientation La validation du procédé implique une série d'activités qui se déroulent au cours du cycle de vie du produit et processus. Ce guide décrit les activités de validation de processus en trois étapes :

- **Étape 1** : Processus de conception: Le processus de fabrication commerciale est défini au cours de cette étape basée sur les connaissances acquises par le développement et les activités de l'échelle.
- **Étape 2** : Processus de qualification: Au cours de cette étape, la conception processus est évaluée pour déterminer si le procédé est capable de fabrication commerciale reproductible.
- **Étape 3** : Vérification en continue du processus: l'assurance en cours est acquise au cours de la production de routine que le processus reste dans un état de contrôle. Ce guide décrit les activités typiques de chaque étape, mais dans la pratique, certaines activités peuvent se produire en plusieurs étapes.

Les caractéristiques de cette nouvelle approche par le cycle de vie du produit sont :

- Un haut degré de confiance dans la performance du procédé de fabrication avant commercialisation du produit.
- La connaissance des sources de variation, la détection de leur présence et le degré de variation, la compréhension des impacts des variations sur le procédé et sur le produit et les risques associés.
- Une stratégie de contrôle appropriée pour obtenir un procédé de fabrication basé sur la connaissance et la compréhension.
- Une connaissance scientifique de chaque étape.
- Un état de contrôle du procédé tout au long de la vie de celui-ci.
- Une vérification continue du procédé.

Ce document insiste également sur la nécessité de posséder des compétences internes pour l'analyse statistique des données (dont celles recueillies sur les lots commerciaux) ayant pour objectif la vérification continue et la maîtrise du procédé et des dérives. Elle conseille de

prendre en considération l'expérience obtenue des procédés ou produits similaires. De la même manière, elle recommande de répertorier les erreurs des opérateurs dans le but de mesurer la qualité de leur formation.

Relation entre les GMPs et les ICH Q8, Q9, Q10 :

La complémentarité des données contenues dans les guides GMP et ICH (**Figure 7**) 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.

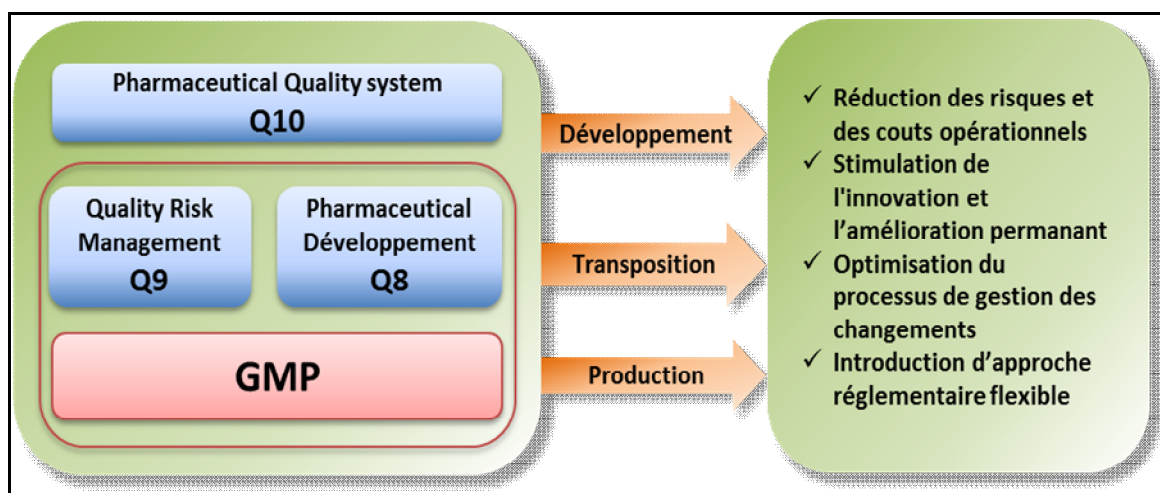


Figure 7: la relation entre les GMPs et les ICH Q8, Q9 et Q10

4. Quality by design : généralités, outils, clés et gestion du risque qualité

Selon la définition de l'ICH Q8, le quality by design peut se traduire comme « une approche systématique au développement, basée sur la science et la gestion du risque qualité, qui débute par des objectifs prédéterminés et souligne la compréhension du produit, du procédé de fabrication et du processus de contrôle ». Un développement de produit selon le QbD doit contenir au minimum la définition du Quality Target Product Profile (QTPP), l'identification des critical quality attributes (CQA) et des paramètres les influençant, ainsi que la stratégie de contrôle associée au procédé de fabrication (3). En prenant en compte le cycle de vie d'un produit on peut alors déterminer schématiquement les étapes d'un développement de produit pharmaceutique selon le QbD (**Figure 8**).

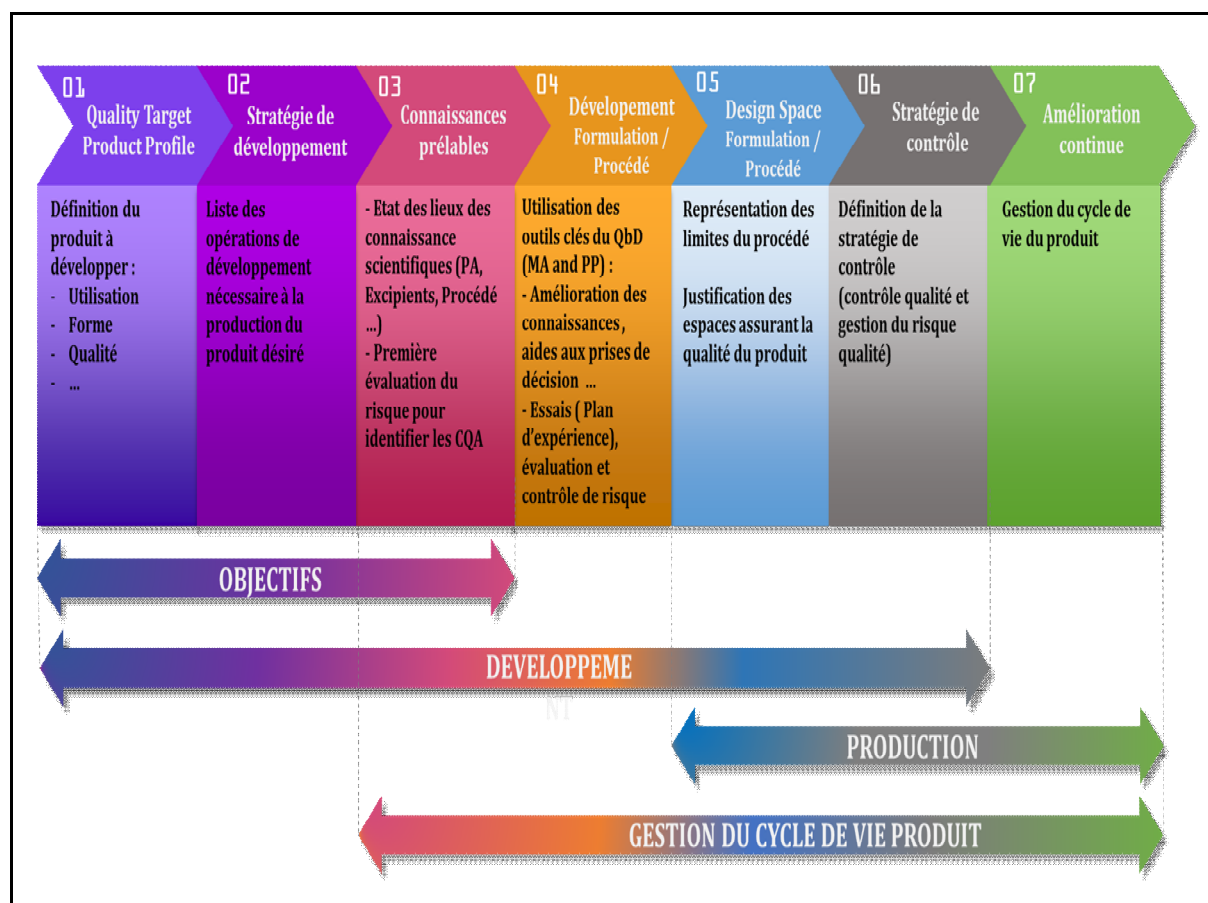


Figure 8: étapes du développement d'un produit pharmaceutique appliquant le QbD

Chacune de ces étapes doit être abordée d'un point de vue de la gestion du risque qualité afin de permettre l'augmentation des connaissances et une meilleure maîtrise du produit et de son procédé, sans générer une somme de travail disproportionnée.

Cette gestion passe par l'utilisation de méthodes qualité et statistiques plus ou moins complexes.

Basé sur ce modèle de diagramme vertical et inspiré d'une présentation de Bruce Davis [20], je propose le schéma suivant, intégrant les outils du *Quality by design* appliqué à la gestion du risque (**Figure 9**)

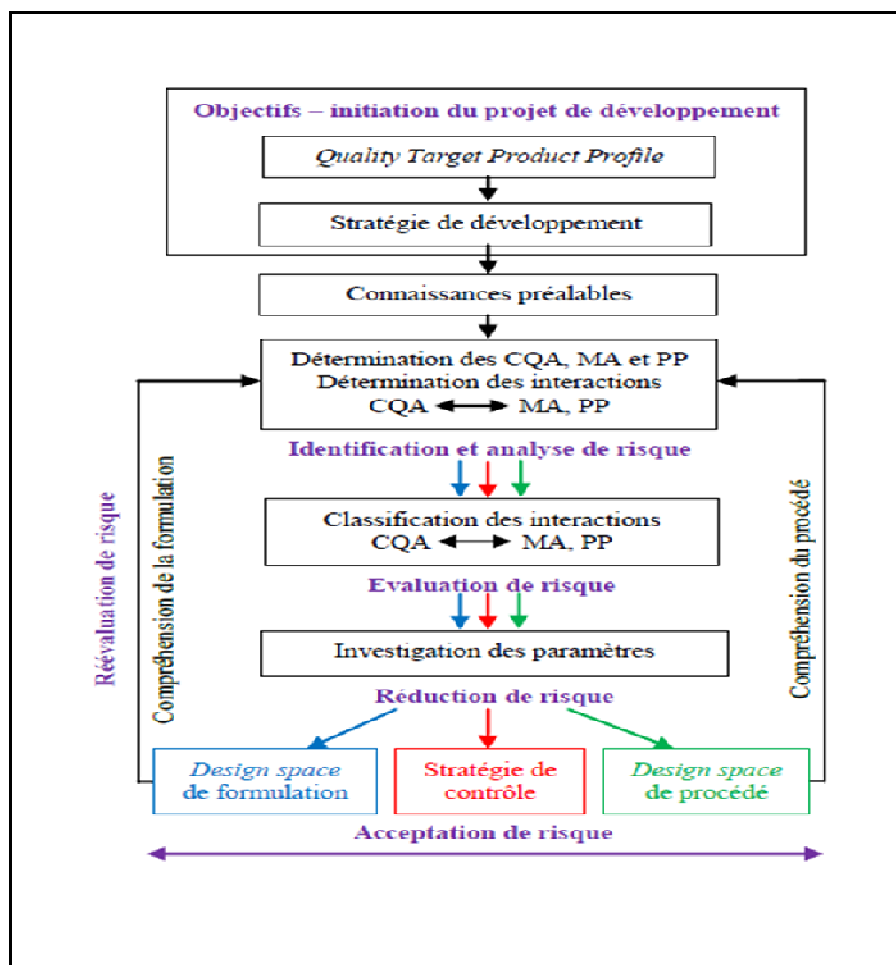


Figure 9: Interaction entre la gestion du risque qualité et le Quality by design

Après l'établissement d'un premier QTPP, le développement pharmaceutique, selon la philosophie du QbD, utilise à son commencement la gestion du risque qualité associé aux connaissances préalables. Ces connaissances sont répertoriées dans la littérature ou acquises par l'entreprise, ou de façon individuelle, à travers diverses expériences.

Grâce à ce savoir, des propositions de formulations et de procédés sont élaborées et les listes initiales des critical quality attributes (CQA), material attributes (MA) et process parameters (PP) sont établies.

5. Les aspects réglementaires du QbD [21] [22]

Les principaux documents réglementaires abordant la thématique du QbD, qui font référence à l'heure actuelle en Europe et aux États-Unis, sont résumés en trois piliers qui sont ICH Q8 (développement pharmaceutique des produits finis), ICH Q9 (gestion du risque qualité) et ICH Q10 (système qualité pharmaceutique). Cet ensemble est complété par ICH Q11 (développement et fabrication des principes actifs) qui a été publié en mai 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.

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 ».

6. Caractéristiques du QbD [23]

Tout d'abord il est important d'indiquer que le QbD est un outil de développement axé sur le développement efficace des médicaments.

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 le QbD peut être appliqué aux petites molécules tout comme aux produits biologiques, qui sont des produits beaucoup plus complexes.

Le 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.

Le 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 le QbD peut être mis en place et revu à toutes les étapes du cycle de vie du médicament.

Le QbD peut être implémenté au tout début du développement d'un médicament, lors des premières phases cliniques, ou beaucoup plus tard, après la commercialisation du médicament.

Dans tous les cas, le QbD est fortement encouragé par les autorités de santé, aux États-Unis comme en Europe.

7. Les bénéfices de la méthode Quality by Design

Les bénéfices d'un développement pharmaceutique selon la méthode du Quality by Design sont nombreux. Ils peuvent être classés en trois catégories (non exhaustives) :

- ✓ l'augmentation de l'efficacité du développement.
- ✓ l'amélioration de la production.
- ✓ les propositions de flexibilités réglementaires.

7.1. Le développement :

La mise en place d'un développement de produit par le quality by design peut, initialement, augmenter le temps de développement. Cependant, il ne faut pas voir cet inconvénient comme tel, mais plutôt comme une nouvelle façon de travailler permettant d'établir un procédé plus robuste et mieux contrôlé. Une meilleure gestion des moyens à mettre en oeuvre au cours du développement permet également une optimisation des plannings et du temps de travail et donc un gain de temps par la suite. De plus, le QbD nécessite un travail collectif et multidisciplinaire. La communication entre les diverses équipes de développement, de production, de contrôle et réglementaire augmente l'efficacité des différentes phases du projet.

7.2. La production :

En production les coûts de non qualité ainsi que le temps de production sont réduits grâce aux outils permettant une libération en temps réel : diminution de l'attente des résultats d'analyses sur produit fini, diminution des lots finaux rejetés.

En cas de problème lors d'une production en routine (ou de réclamation), les données scientifiques et toutes les connaissances enregistrées au cours du développement sont utilisées pour déterminer rapidement la cause et ainsi réduire le temps des investigations.

Enfin, le QbD suggère des études approfondies de transposition, introduisant de ce fait des facilités pour les entreprises à changer d'échelle de production, voire de site de production.

7.3. La flexibilité réglementaire :

La démonstration et la justification d'un procédé basé sur la gestion du risque qualité et les connaissances scientifiques peut permettre certaines flexibilités réglementaires comme, par exemple, faciliter les décisions des autorités à approuver un dossier de soumission.

Il est écrit dans la recommandation **ICH Q8** que « **travailler à l'intérieur d'un design space n'est pas considéré comme un changement** ». Cela suggère :

- une réduction des dossiers de soumissions en post-approbation.
- la possibilité d'améliorer un procédé de fabrication, à l'intérieur d'un design space décrit et approuvé dans le dossier, sans revue supplémentaire par les autorités réglementaires.

8. Adoption du QbD par les industriels

Novo Nordisk a débuté la mise en place du QbD dès 2008 et développe désormais ses nouveaux produits selon ses principes. Tout comme d'autres laboratoires, à l'instar de Sanofi-Aventis.

Une intégration qui s'accompagne aussi d'un changement des habitudes. Ainsi, les études scientifiques doivent être davantage justifiées. « L'utilisation plus systématique des outils d'analyse du risque et une approche plus rationnelle du développement des produits sont une évolution importante », indique George Daste (Sanofi Aventis).

Certains acteurs soulignent également la difficulté de passer d'un paradigme empirique à une approche prospective basée sur le risque. Pour autant, beaucoup s'aperçoivent aussi que les idées véhiculées par le QbD ne sont pas si nouvelles et qu'ils faisaient du QbD sans le savoir, un peu à la manière de Monsieur Jourdain.

L'initiative ne fait alors que consolider des choses qui étaient déjà plus ou moins en place. « Notre division Équipement travaille depuis un certain nombre d'années sur des

standards qui ressemblent beaucoup à ceux du QbD pour les nouveaux médicaments », corrobore Michael Schousboe, responsable senior Quality by Design Manager de Novo Nordisk.

Au niveau de l'ingénierie également, le QbD est un mélange de nouveauté et de continuité : « Le QbD intervient à deux niveaux dans l'ingénierie. Le premier réside dans l'installation d'instruments analytiques en ligne (PAT) qui vont permettre d'effectuer des mesures objectives en ligne, précise Jean-François Dulière, expert chez Technip dans l'Unité Business Sciences de la Vie, spécialisé dans les procédés et technologies pharmaceutiques.

Ce sera, par exemple, une mesure proche infrarouge, une chromatographie, une CPG. Cette instrumentation en ligne permet de maîtriser l'Espace de Design qui a été défini lors du développement du produit ». Elle permet aussi de diminuer le nombre de tests en laboratoire, au profit de tests réalisés plus en amont, directement sur le process.

Le QbD suppose en outre la mise en place d'automatismes qui vont permettre d'adapter les conséquences d'un changement à l'étape A sur l'étape B. « Par ailleurs, en ingénierie pure, le QbD rend aussi nécessaire la maîtrise du design, au moyen de revues de conception de process, d'implantation : s'assurer que la qualité sera atteinte grâce au design de l'unité, des équipements, de leur organisation, du piping. Mais ce travail est déjà réalisé depuis de nombreuses années dans le cadre de la démarche ISO 9001 », poursuit Jean-François Dulière. En revanche, la véritable nouveauté du QbD se situe sans contexte au niveau humain et organisationnel. Pour donner confiance aux autorités de régulation sur la maîtrise du procédé et bénéficier de la flexibilité réglementaire qu'offre le Design Space, les entreprises pharmaceutiques doivent désormais miser sur la transparence et la communication envers les autorités. Ce qui n'était pas forcément le cas jusqu'à présent. Au sein même des usines, le QbD implique également une réorganisation totale, afin de mettre en relation forte des services qui ne collaboraient pas étroitement auparavant, à savoir les équipes de R&D, de l'analytique, les ingénieristes, les services réglementaires et administratifs.

Mais au final, est-ce alors plus aisé pour les grands ou pour les petits laboratoires de mettre en place le QbD ? La question est loin d'être tranchée. Pour certains, les ressources humaines et financières seraient à l'avantage des grands groupes, qui peuvent davantage

disposer d'équipes pluridisciplinaires et de moyens techniques. Pour d'autres au contraire, le facteur humain l'emporte et la taille et l'inertie des gros laboratoires joueraient en leur défaveur. Quoi qu'il en soit, bien que la mise en place du QbD mobilise du temps et de l'énergie, il y a fort à parier qu'il deviendra la norme d'ici quelques années seulement. C'est aussi une question de compétitivité.

III. Conseils pour la soumission d'une AMM selon l'approche 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 [24].

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.

IV. Démarche générale d'une mise en œuvre du QbD

1. Définition du QTPP (Quality Target Product Profile)

Le Quality Target Product Profile (QTPP), comme défini dans l'ICH Q8, est un résumé prospectif des caractéristiques qualité du produit qui doivent idéalement être satisfaites pour

assurer la qualité souhaitée au regard de la sûreté et de l'efficacité du produit administré. Formant les bases du développement du produit, le QTPP résume la connaissance que l'on a du produit, en ce qui concerne la formulation (dosage et excipients), la description chimique ou biochimique de la molécule active, les critères de qualité attendus (stérilité, pureté, stabilité, etc.), la population ciblée, les données toxicologiques et cliniques disponibles, les principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, le mécanisme d'action, la voie et le mode d'administration, la posologie envisagée, la nature et les particularités du conditionnement primaire, la durée de péremption souhaitée, ainsi que toutes autres données nécessaires à la bonne connaissance du produit. Le QTPP va donc permettre de faire ressortir les éléments essentiels (Attributs Qualité du Produit) qui permettront d'assurer l'efficacité, la sûreté et la qualité attendues du produit.

Cette première étape de caractérisation, permet d'adapter le développement de la substance active et de la formulation galénique à la complexité et à la spécificité du produit.

[25]

Les facteurs à considérer pour le profil cible de qualité du produit sont notamment :

- l'utilisation prévue en milieu clinique, la voie d'administration, la forme posologique et
- les modes d'administration du médicament.
- la concentration.
- le contenant et dispositif de fermeture.
- la libération de la fraction thérapeutique et les attributs qui ont une incidence sur les
- caractéristiques pharmacocinétiques (p. ex. : dissolution, propriétés aérodynamiques) correspondant à la forme posologique du produit pharmaceutique mis au point.

- les critères de qualité du produit pharmacologique (p. ex. : stérilité, pureté, stabilité et libération du médicament) appropriés pour le produit destiné à la commercialisation.

2. Définition des CQA (Critical Quality Attributes) et des CPP (Critical Process Parameters)

C'est-à-dire les attributs qualité et les paramètres du procédé qui sont critiques.

Les CQA sont définis 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 de l'ICH Q8).

Les critical quality attributes sont associés à une propriété relative à la qualité du produit fini lui-même ou à celle d'intermédiaire(s) de fabrication.

Sur la base de l'ensemble des Attributs Qualité du Produit fourni par le QTPP, il va être possible d'établir les relations potentielles entre ces attributs et leurs impacts sur l'efficacité et la sûreté du produit. Cette évaluation, scientifiquement fondée, permet d'identifier les Attributs Qualité Critiques (CQA). Un CQA est une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique devant se trouver à l'intérieur d'une limite, d'une gamme ou d'une distribution appropriée, afin d'assurer la qualité désirée du produit. [26] Les CQA concernent le produit mais aussi le principe actif, les excipients ou encore les produits intermédiaires.

Les CQA seront ensuite soumis à une analyse de risque (ICH Q9) conduisant à l'édition d'une liste priorisée des CQA en fonction de leur impact sur la qualité, la sûreté et l'innocuité du produit, en cas de variation. Les CQA ayant l'impact le plus important et qui devront être suivis par la suite, vont alors être identifiés.

La liste des CQA ainsi que leur valeur ou intervalle pourront être modifiés en fonction des connaissances acquises sur le produit et le procédé de fabrication, tout au long de la phase de développement. Ces CQA vont guider la suite du développement du produit et du procédé.

Exemple de CQA :

Pour une forme orale solide telle qu'un comprimé, les CQA sont typiquement l'uniformité de teneur, la dissolution, la friabilité...

Si le procédé de fabrication établi requiert une forme granulée intermédiaire, la liste de CQA inclura, par exemple, la distribution granulométrique.

Les CQA doivent être classés en fonction de leur criticité vis-à-vis de la qualité du produit et de son impact sur la sécurité du patient.

Une solution, afin d'évaluer et prioriser la criticité de ces CQA, est de mettre en place une échelle d'évaluation de risque, basée sur la sévérité ou l'incertitude de leur impact sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit (Figure 10).

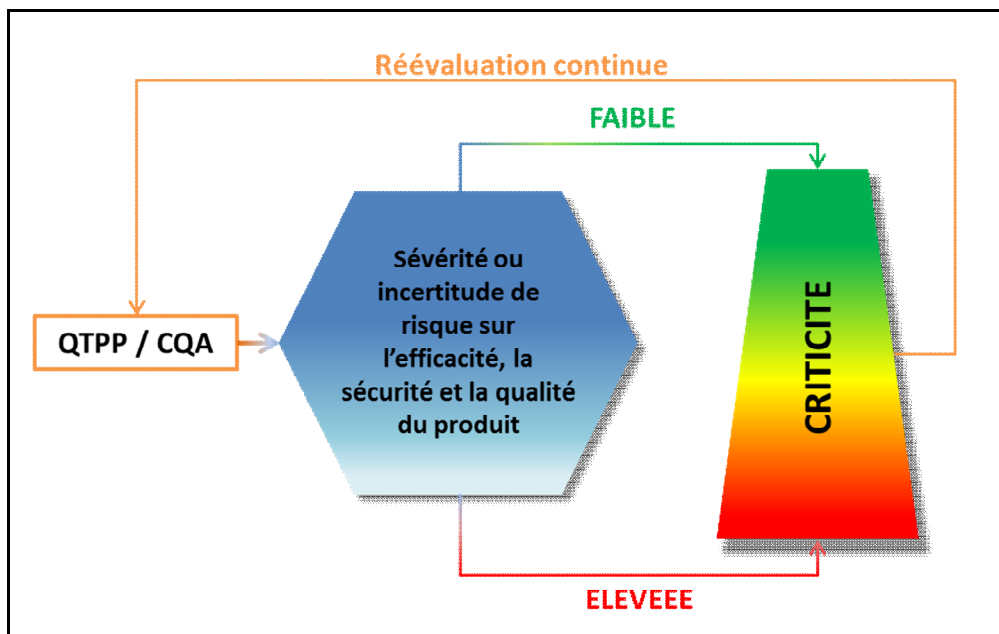


Figure 10: Evaluation de la criticité des CQA

Les critical quality attributes, facteurs premiers de l'assurance de la qualité du produit, sont sous l'influence de variables spécifiques qui sont les material attributes et les process parameters. L'identification de ces paramètres et l'établissement de la relation fonctionnelle entre eux et les CQA est primordiale.

La détermination primaire de ces paramètres doit être la plus exhaustive possible et sera complétée au cours du développement par l'apport de nouvelles connaissances.

L'outil qualité le plus approprié est le diagramme d'Ishikawa. (Figure 11)

Le diagramme d'Ishikawa ou diagramme en arêtes de poisson est généralement issu d'un brainstorming et a pour objectif de recueillir les causes aboutissant à des effets de manière méthodique.

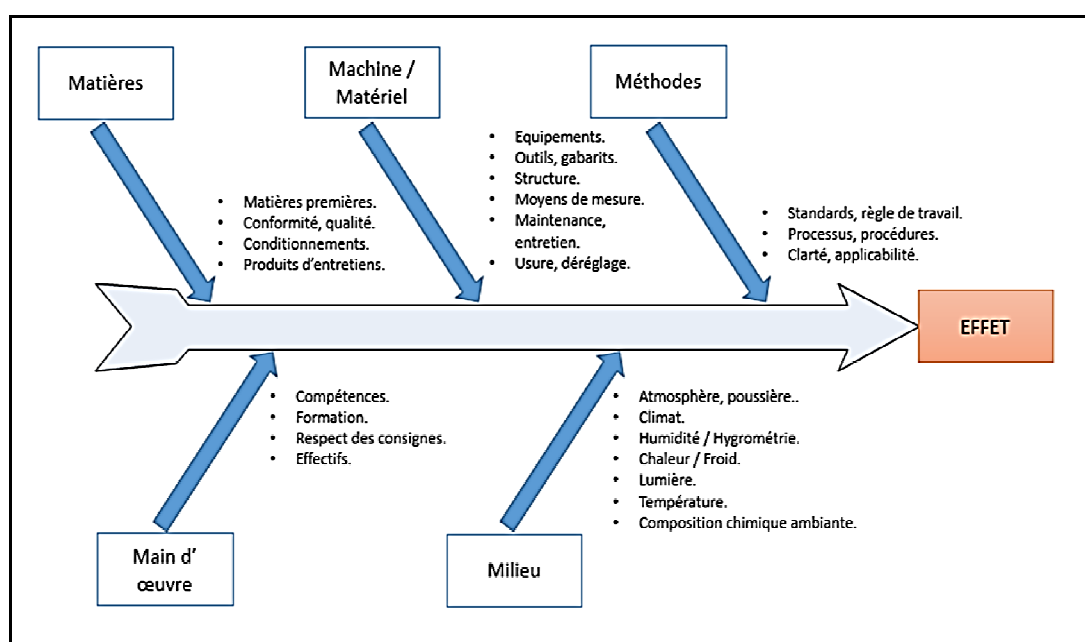


Figure 11: Modèle de diagramme d'Ishikawa

3. Analyse de risques renouvelée au fil du temps

L'évaluation des risques est un processus scientifique important, utilisé dans le cadre de la gestion des risques liés à la qualité (ICH Q9), qui contribue à déterminer les caractéristiques matérielles et les paramètres de procédé qui peuvent avoir une incidence sur les aspects qualitatifs essentiels du produit. En général, l'évaluation des risques est effectuée au début du processus de développement pharmaceutique et est répétée à mesure que des données supplémentaires sont recueillies et que des connaissances sont acquises.

Identification des risques, de leur probabilité d'apparition et de leur impact sur les attributs qualités.

Les Material Attributes (MA) et les Process Parameters (PP).

Les material attributes sont les caractéristiques liées aux matières utilisées pour la fabrication du produit en développement et les process parameters sont les caractéristiques associées au procédé de fabrication développé.

Les MA et les PP sont les facteurs influençant les critical quality attributes. Leur liste est établie précocement en fonction des CQA (Critical Quality Attributes) déterminés. Selon leur degré d'influence ils peuvent être qualifiés de facteurs critiques : on les nomme alors critical material attributes (CMA) et critical process parameters (CPP).

4. Détermination du Design Space

La relation entre les éléments d'entrée du processus (caractéristiques matérielles et paramètres de procédé) et les aspects de qualité essentiels peut être décrite dans l'espace de conception.

Le Design Space ou « espace de conception » correspond à l'espace qui va englober les diverses interactions et combinaisons multidimensionnelles des variables entrantes (attributs matières) et des paramètres procédé, fournissant l'assurance de l'obtention d'un produit de la qualité désirée. Au sein de cet espace, les différents paramètres pourront donc varier sans risque d'altération de la qualité du produit et sans entraîner de changement. Cependant, tout mouvement en dehors du Design Space sera considéré comme un changement et nécessitera une modification réglementaire post approbation. [27]

L'élaboration de ce Design Space se fera grâce à la synthèse des résultats précédemment obtenus et à l'identification des situations à risques pour chacun des paramètres (CPP et KPP). Si le niveau de risque est jugé acceptable, la valeur cible et l'intervalle opérationnel du paramètre sont fixés. En cas contraire, la cible et/ou l'intervalle vont être ajustés. [28]

La **Figure 12** permet de replacer le Design Space par rapport à toutes les données précédemment recueillies. Celui-ci se situe donc à l'intérieur du Knowledge Space qui correspond au résumé de toute la connaissance du procédé obtenue durant la phase de développement, et c'est au sein de ce Design Space que seront définis les Normal Operating Range (NOR) ou plages normales de fonctionnement.

Le design space est un élément important du quality by design. Il est la représentation de la « combinaison multidimensionnelle et de l'interaction des variables d'entrées (par exemple des attributs matière) et des paramètres de procédé qui ont démontré être des facteurs pertinents de l'assurance qualité » (traduit de l'ICH Q8).

Le DS est un espace représentant la haute compréhension des influences des attributs (MA et PP), et notamment des attributs critiques (CMA et CPP), entre eux et sur les CQA. 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)

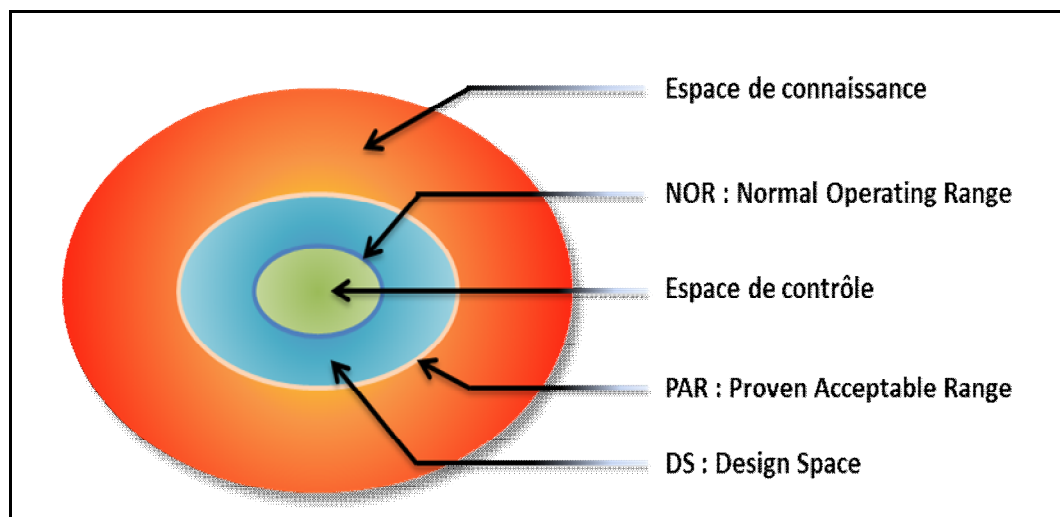


Figure 12: interaction entre l'espace de connaissance, le design space, et l'espace de contrôle

Les DS sont élaborées grâce aux résultats d'expériences. Leurs limites acceptées lors du projet de développement sont les Proven Acceptable Range (PAR) : limite de l'espace dans lequel la qualité désirée du produit est assurée. Les PAR incluent les normal operating

range17 (NOR) qui sont les limites de l'espace de contrôle lors d'une production commerciale.

L'ICH Q8 propose des exemples de construction de design space pour une meilleure compréhension de leur réalisation.

Il faut noter que toutes les étapes du développement ne nécessitent pas l'établissement de design space. Lorsque la preuve est établie que les MA et PP n'ont pas d'interactions entre eux et n'influencent pas de CQA, une simple fourchette mono-factorielle de valeurs acceptables est suffisante.

Une fois les design space réalisés pour les paramètres désirés (surtout les CMA et CPP), il faut mettre en place un système permettant de s'assurer du maintien des valeurs de ces paramètres dans l'espace défini : la stratégie de contrôle.

En ce qui concerne sa représentation, le Design Space peut prendre différentes formes. Il peut être présenté sous forme graphique, dont différents exemples sont illustrés dans le **Tableau 1(ANNEXE 1)**, ou encore sous forme d'équation mathématique décrivant les liens entre les paramètres. De plus, il pourra soit être établi pour chacune des opérations du procédé, soit couvrir l'ensemble du procédé.

Le Design Space peut être développé à n'importe quelle échelle et être utilisé pour soutenir l'extrapolation des conditions opératoires. Cependant, la pertinence de sa conception à petite échelle, vis-à-vis de l'échelle de la production, doit être justifiée et les potentiels risques du scale up doivent être discutés. [29]

Il pourra également être utile en cas de transfert du produit entre différents sites de fabrication.

5. Définition d'une stratégie de contrôle (Control Strategy).

La stratégie de contrôle est définie dans la recommandation ICH Q10 comme « un ensemble planifié de contrôles, obtenu par la compréhension du produit et de son procédé de fabrication, qui assure la performance du procédé et la qualité du produit ».

Cette stratégie décrit les mesures à prendre pour le contrôle des matières, du produit fini et de ses intermédiaires de fabrication, des équipements mais aussi des utilités telles que les systèmes informatiques.

Ces contrôles vont inclure les paramètres et les attributs concernant :

- les matières premières : PA et excipients
- les autres composants entrants (réactifs, solvants, etc.)
- les installations et équipements
- les conditions opératoires
- les IPC
- les spécifications du produit fini

Au minimum, les paramètres procédés critiques et les attributs matières critiques devront être suivis.

Le but étant d'assurer que les critères d'acceptation des CQA sont toujours atteints.

L'utilisation d'une approche de développement pharmaceutique selon le quality by design aboutit à une compréhension des variations impactant la qualité finale du produit.

Ces nouvelles connaissances, dont certaines sont explicitées dans les design space, donnent l'opportunité d'établir des contrôles ciblés pendant le procédé et de réduire les contrôles en fin de production (**Figure 13**).

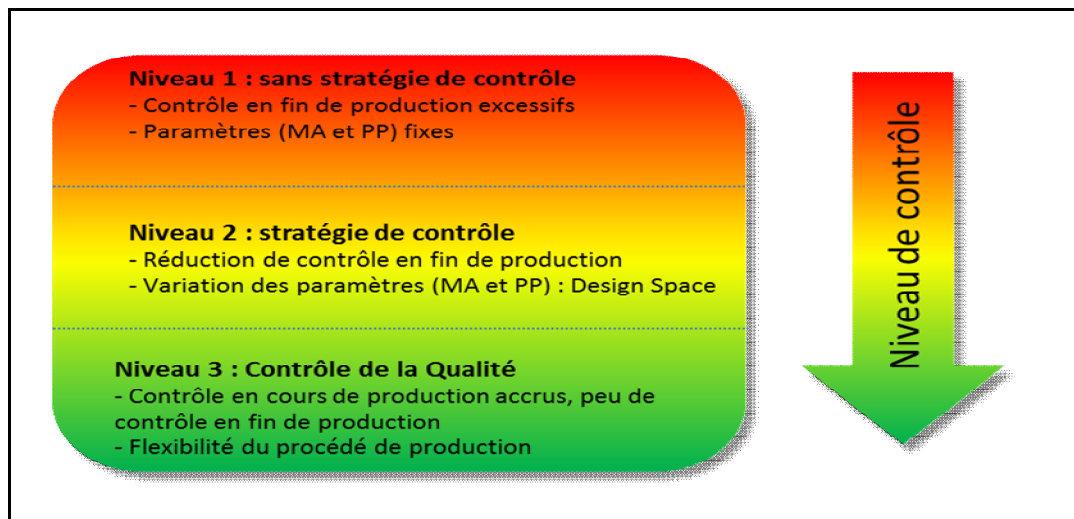


Figure 13: Les niveaux de la stratégie de contrôle

La stratégie de contrôle doit prendre en compte toutes les opérations de la production du produit, notamment celles impliquant des paramètres critiques (CMA et CPP), afin de diminuer les variations de qualité du produit. Ainsi certains contrôles se basent sur les données des design space et/ou utilisent des outils PAT (Figure 14).

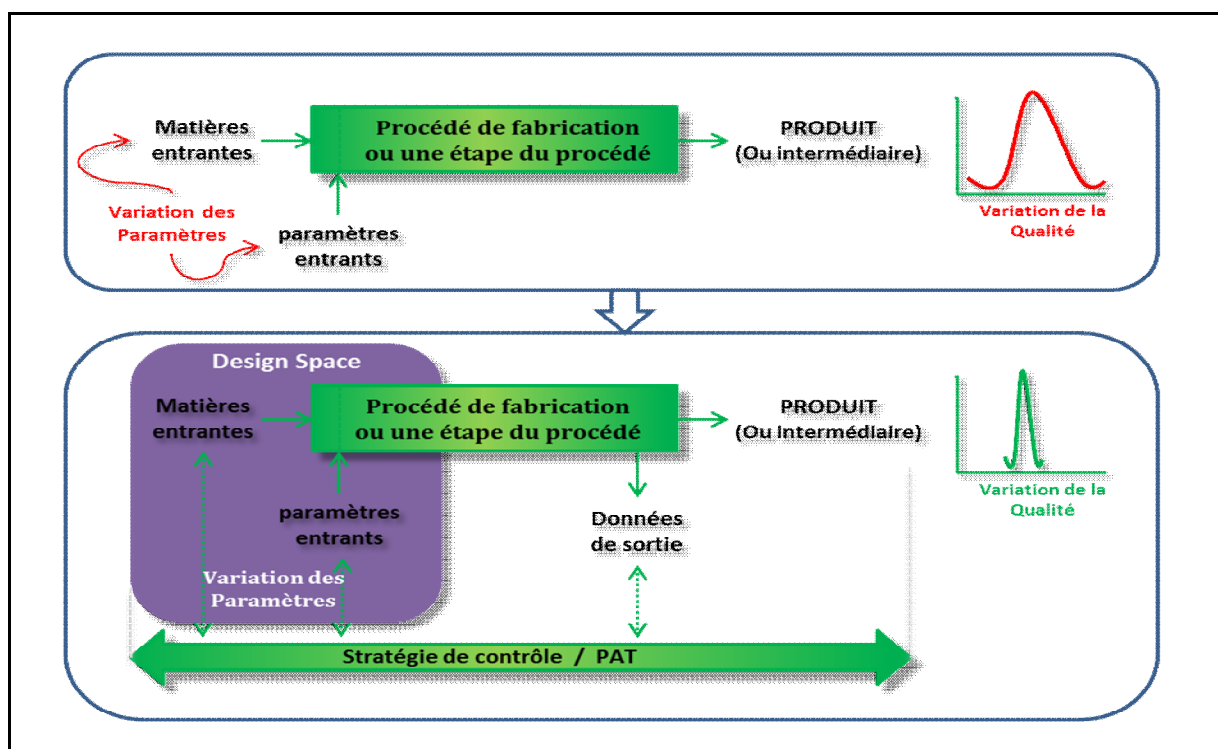


Figure 14: Stratégie de contrôle, design space et PAT

La première stratégie de contrôle est proposée après les études de transposition à l'échelle pilote, puis évolue et est confirmée après le passage à l'échelle industrielle.

Avec l'utilisation de la PAT, l'obtention des CQA pourra être confirmée au travers de contrôles effectués en amont dans le procédé, et non plus uniquement par des analyses sur le produit fini comme ce qui est traditionnellement fait. Ces contrôles en amont devront être basés sur la compréhension et l'évaluation des sources de variations des CQA. Pour chaque CQA, les contrôles pourront être réalisés à un ou plusieurs niveaux du procédé, en fonction du risque associé et de la capacité de ces contrôles à détecter un potentiel problème. Il ne faudra pas oublier de prendre en compte les facteurs (changements de température, lumière, etc.) pouvant intervenir en aval du contrôle et impacter la qualité du produit. Il faudra également faire attention aux matières premières utilisées en fin du procédé de fabrication car elles peuvent potentiellement introduire des impuretés impactant le produit et qui ne seront pas contrôlés par les analyses en amont. [30]

Pour illustrer tout ceci, habituellement l'uniformité de teneur (CQA) des comprimés est déterminée sur différents échantillons de produit fini, par le laboratoire de contrôle qualité, selon une méthodologie décrite dans les Pharmacopées en vigueur dans les pays où seront commercialisés les produits. Avec l'utilisation de la PAT, cette uniformité de teneur va être analysée en cours de fabrication grâce à la mesure du poids combinée au dosage du (ou des) principe(s) actif(s) dans le comprimé, par analyses en spectrophotométrie dans le proche infrarouge (NIR). En fonction des résultats obtenus, il pourra y avoir une régulation de la presse à comprimer, afin de respecter l'uniformité de teneur spécifiée.

Les outils PAT :

Le PAT est « un système permettant de définir, d'analyser et de contrôler le procédé de fabrication par la mesure en temps réel des paramètres de qualité et de performance critiques des matières premières, des matériaux et des procédés en vue de garantir la qualité du produit fini ».

Il est important de noter que le terme analytical dans process analytical technology inclut de façon générale les analyses chimiques, physiques, microbiologiques, mathématiques et les analyses de risque.

Le système PAT a pour objectif de permettre aux industriels de :

- réduire le temps du cycle de production, par l'utilisation de système de contrôle et de mesure « en ligne », prévenir les rebuts et les retraitements,
- favoriser la libération en temps réel¹⁹,
- augmenter l'automatisation pour améliorer la sécurité des opérateurs et réduire les erreurs humaines,
- perfectionner l'utilisation des énergies et matériels et augmenter les capacités,
- faciliter les procédés continus pour améliorer l'efficacité et la gestion des variabilités.
- Les outils du système PAT sont regroupés en quatre catégories :

Les outils de conception, d'acquisition de données et d'analyse :

Ils représentent les éléments permettant un gain de connaissance scientifique, notamment par l'étude des relations multifactorielles des attributs qualité. Ainsi les méthodes de simulations de procédés ou les méthodes d'analyses statistiques telles que les plans d'expériences font partie de cette catégorie d'outil PAT.

Les outils de contrôle de production :

- Ce sont les outils de mesure et de contrôle des paramètres critiques à la qualité. Par exemple le monitoring d'un paramètre et son contrôle afin de vérifier qu'il se trouve dans des valeurs acceptables (ex : design space).
- Il est aisé de comprendre, par ces deux catégories d'outils PAT, l'implication de ce système dans la méthodologie du quality by design.

Les détecteurs ou analyseurs :

Ce sont les appareillages de mesures des valeurs qualité à contrôler : mesures environnementales (température, pression), chimique, physique... Ces détecteurs, dont la plupart permettent l'exploitation des résultats en temps réel.

L'amélioration continue et la gestion des connaissances :

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 oeuvre 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.

6. 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 oeuvre 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.

V. Comparaison entre l'approche traditionnelle et l'approche QbD

Les récents développements des directives de l'industrie pharmaceutique (nouvelles directives ICH, FDA sur la validation de procédé) évoquent la vérification continue du procédé comme étant la dernière étape de la validation du procédé de fabrication.

En ce qui concerne la phase de développement, l'ICH Q8 fait ressortir les contrastes entre les deux approches, comme indiqué dans le **Tableau 1** ci-dessous :

Tableau 1: comparaison entre l'approche traditionnelle et l'approche QbD

	Approche traditionnelle	Approche QbD
Le développement dans sa globalité	➤ Essentiellement empirique ➤ Etude d'une variable à la fois, le plus souvent	➤ Méthodique reliant la compréhension des attributs matières et des paramètres procédés aux CQA ➤ Analyses de plusieurs variables pour mieux comprendre le produit et le procédé ➤ Etablissement d'un design space ➤ Utilisation de la PAT
Le procédé de fabrication	➤ Fixe ➤ Validation principalement basée sur les premiers lots à grande échelle ➤ Axée sur l'optimisation et la reproductibilité	➤ Ajustable grâce au Design Space ➤ Validation selon une approche life cycle ➤ Axée sur la stratégie de contrôle et de robustesse ➤ Utilisation de méthodes statistiques pour le contrôle du procédé
Les contrôles du procédé	➤ Tests in-process, principalement pour décider de continuer ou de stopper la fabrication ➤ Analyses hors ligne	➤ Utilisation d'outils PAT avec des contrôles d'anticipation et de rétroaction appropriés ➤ Suivi important des opérations de fabrication pour soutenir l'amélioration continue
Les spécifications du produit	➤ Qualité du produit principalement contrôlée par des tests sur les produits intermédiaires et produit fini	➤ Partie intégrante de la stratégie de contrôle ➤ Basée sur la performance désirée du produit appuyée par des données pertinentes
La stratégie de contrôle	➤ Qualité du produit principalement contrôlée par des tests sur les produits intermédiaires et le produit fini	➤ Qualité du produit assurée par la stratégie de contrôle basée sur le risque pour une bonne compréhension du produit et du procédé ➤ Contrôles déplacés en amont, avec la possibilité de tests de libération en temps réel ou de contrôles réduits sur le produit fini

Dans cette nouvelle méthode de développement, la définition d'un *Design Space* montre une réelle connaissance du produit et du procédé que l'industriel peut démontrer aux autorités réglementaires. De ce fait, les industriels vont bénéficier d'une flexibilité réglementaire plus importante qu'auparavant ; tout changement à l'intérieur du *Design Space* ne nécessitera pas de modification du dossier d'enregistrement. [31]

Au niveau de **la phase de validation** proprement dite, la principale différence va concerner le nombre de lots de validation. Avant la publication de la directive *Process Validation : General Principles and Practices* en 2011, il était largement accepté dans l'industrie, et même, insinué ou mentionné dans certains documents de la FDA, que la validation du procédé était un événement statique sur trois lots. Depuis cette nouvelle directive, mettant l'accent sur la phase de conception, le « *lifecycle* », et le contrôle de variabilité, la règle des trois lots a été écartée. En effet, la FDA considère qu'une réduction de la validation à trois lots est inadaptée pour démontrer sa validité. Elle préfère mettre l'accent sur les preuves documentées apportées pour répondre à différentes questions telles que : Est-ce que le procédé aboutit systématiquement à un produit de qualité ? Est-ce que le procédé est dans un état de contrôle ? Il ressort de ceci une pratique nouvelle où ce sont les fabricants qui décident et définissent le nombre de lots à réaliser pour que leur procédé soit validé et que le produit puisse être commercialisé. Cette décision sera donc basée sur la connaissance du produit et du procédé qui est acquise en amont, plutôt que sur la simple réalisation des trois lots. [27]

En ce qui concerne « **l'après validation** », la *Continued Process Verification* permet un suivi plus approfondi du procédé et du produit sur les premiers lots de production. L'avantage d'un tel suivi est l'augmentation de la connaissance concernant le procédé et le produit, ce qui va faciliter l'amélioration continue du procédé et de la qualité du produit. [32]

De plus, la nouvelle directive de la FDA souligne l'importance d'utiliser des outils statistiques pour le traitement des données recueillies. Tout ceci va rendre ainsi possible une détection plus rapide des variations et déviations du procédé qui auraient engendré la survenue de problèmes (non- conformités, arrêts machine, etc.), lors de la production commerciale.

D'un point de vue global, l'approche de *Continuous Process Verification* met en évidence des interactions beaucoup plus importantes entre les différentes phases du cycle de vie du médicament, ce qui va faciliter la réalisation de feedbacks en cas de changements importants, et ainsi permettre une amélioration continue des connaissances du produit et du procédé. Cette approche intègre également un réel système de partage des informations entre les différents services qui ne collaboraient pas forcément entre eux auparavant.

La comparaison des deux approches montre également une différence dans le processus d'acquisition des informations. Les **Figures 15 et 16** représentent l'évolution de la quantité des connaissances acquises (proportionnelle à la taille des rectangles) en fonction des différentes étapes.

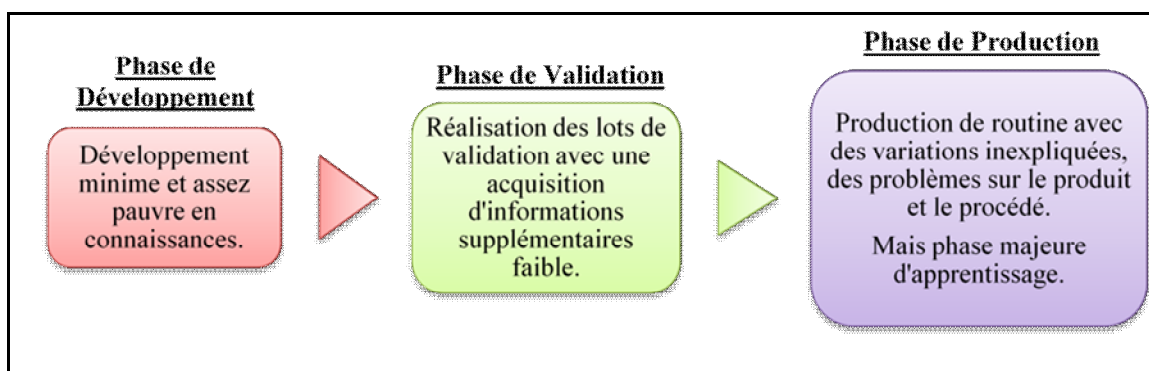


Figure 15: Schéma représentant l'évolution des connaissances acquises dans le cadre d'une approche traditionnelle de validation [27]

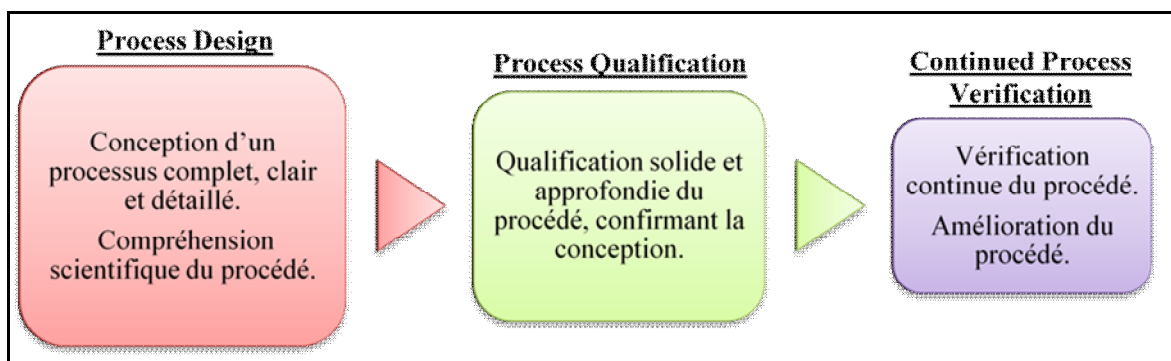


Figure 16: Schéma représentant l'évolution des connaissances acquises dans le cadre d'une approche de Vérification en Continu du Procédé [27]

D'un point de vue réglementaire, l'introduction de tous ces nouveaux concepts, relatifs à la démarche QbD, pourrait s'avérer difficilement compatibles avec les éléments du module 3 du CTD. Cependant, le guide Q11 de l'ICH aborde les exigences de soumission pour la

VI. Conclusion

Les activités de développement du médicament, pour le principe actif, la formule et le procédé constituent la base sur laquelle les données de recherche ultérieures sont construites.

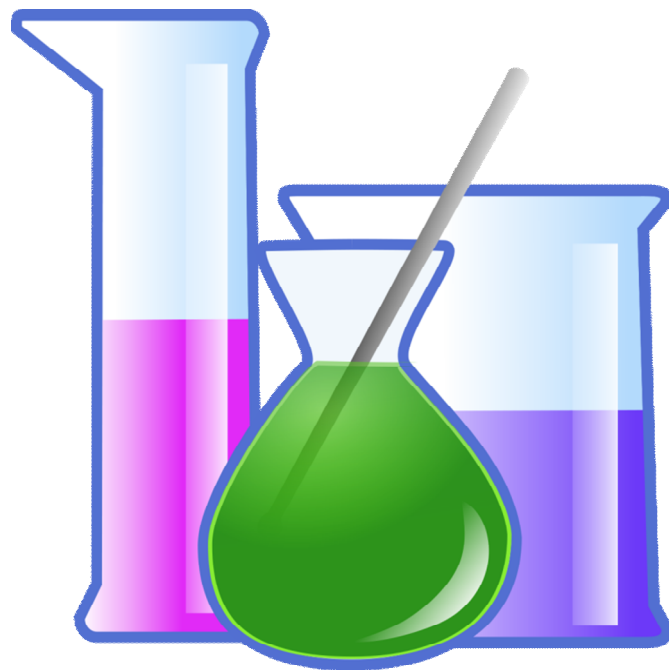
En général, les activités de développement d'un produit peuvent être subdivisées en 3 parties majeures : le développement de la formule, le développement du procédé de fabrication et enfin les activités de changement d'échelle.

L'amélioration continue et la gestion des connaissances 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.

2ÈME PARTIE : CAS PRATIQUE
D'APPLICATION DE L'APPROCHE
« QBD » DANS L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE



I. Introduction

Le développement d'une substance active (Active Pharmaceutical Ingredient ; API) est organisé autour d'études précliniques et cliniques. Les études précliniques sont constituées par une première étape de recherche en synthèse chimique permettant de mettre en avant des molécules d'intérêt à développer, qui est suivie d'études de toxicologie, de pharmacologie et de pharmacocinétique réalisées en conditions *in vitro* et chez l'animal. Les études cliniques se font chez l'homme en 4 phases distinctes. La phase I correspond à une étude de sécurité d'emploi chez le volontaire sain par administration d'une dose unique. La phase II se fait chez le volontaire sain (phase IIa) ou malade (phase IIb). Il s'agit de déterminer l'activité de la substance active par une évaluation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie et d'en déduire les doses optimales d'utilisation. La phase III est notamment constituée d'études de comparaison à un placebo ou au traitement de référence et permet d'évaluer le rapport bénéfice risque. La phase IV correspond aux essais réalisés après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui ont pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme et de chercher des effets indésirables grâce à la pharmacovigilance. Parallèlement au développement de la substance active, il est nécessaire d'utiliser des excipients, qui vont permettre l'administration et la libération dans l'organisme les mieux adaptées à la substance active. Il s'agit du développement galénique qui doit assurer l'adéquation entre la substance active et la formulation galénique mais aussi entre la formulation et le procédé de fabrication. La connaissance approfondie de la substance active est indispensable à la formulation. C'est pourquoi une phase de pré-formulation doit être mise en œuvre afin de préciser les caractéristiques physico-chimiques de l'API, sa solubilité dans différents solvants, son comportement face à un stress chimique (humidité, oxydation) ou physique (température, transferts, compression) ou des incompatibilités en particuliers avec certains excipients. Ensuite, en fonction de la dose d'API et de la voie d'administration souhaitée, l'étape de formulation permet de choisir la forme d'administration (solides, semi-solide, liquide) et de définir la composition de la formulation (choix et proportion de chacun des excipients) ainsi que du conditionnement primaire (en contact direct avec le médicament). La formulation ainsi fixée doit aussi être adaptée au procédé de fabrication mis en place au laboratoire et transférée

successivement vers l'échelle pilote puis celle des lots industriels. Le développement galénique débute donc dès les études précliniques, est nécessaire à un passage rapide vers les études cliniques et peut-être optimisé jusqu' à l'obtention de l'AMM. [33]

À la fois logique et complexe, ce concept vise à mieux connaître, et ainsi mieux maîtriser, les caractéristiques du produit et le procédé de fabrication en les explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques. Mais la révolution de cette méthode de travail est, sans conteste, l'introduction d'une possible flexibilité réglementaire à travers la notion de Design

Space : espace multifactoriel dans lequel les paramètres de production peuvent varier sans altérer la qualité du produit.

Ainsi, le quality by design permet de concevoir des processus de développement pharmaceutique, non pas figés, mais évolutifs à l'intérieur d'espaces assurant in fine la qualité du produit.

Cette nouvelle approche de la « Qualité par la conception », selon les directives de la FDA, BPF et ICH (plus particulièrement l'ICH Q8), a pu démontrer une très grande amélioration face à « l'approche traditionnelle ».

La deuxième partie de cette thèse a abordé un exemple d'application de la qualité par la conception dans le développement de la formule d'une forme orale (gélules) afin de montrer les différentes étapes et évaluations de la qualité pendant et en fin de fabrication, et leurs effets sur le produit final commercialisé.

La qualité par la conception a certainement pu d'abord sécuriser le médicament et l'industrie pharmaceutique avant que le produit soit finalement à disposition sur le marché entre les mains du patient.

Le but étant de faire varier un certains paramètres dans la formulation de l'anti-inflammatoire (Piroxicam) pour en sortir à la fin de cette expérience avec un Design Space (DS) de celles-ci. Donc ce dernier (DS) constituera une interaction multifactoriels capable de mieux assurer et de maîtriser la qualité prédéfinie de du produit fini dans une fourchette de

conformité avec les spécifications en vigueur et avec plus de souplesse réglementaire, d'efficacité et de sécurité.

II. Objectif

L'objectif étant de faire varier la quantité du laurylsulfate de sodium (SLS) ,qui est un excipient dans la formulation standard qui joue un rôle majeur tant que tensioactif ionique fort à effets épaississant et dissolvant, en diminuant progressivement celle-ci car il est aussi un excipient qui est reconnu par ses effets qui peut causer des irritations de la peau, des conjonctives, de la paroi gastrique et des yeux.

C'est pour cela la variation consiste à la diminution en quantité du SLS et observer s'il y'aura des conséquences sur la dissolution du piroxicam dans le milieu réactionnel qui est un milieu qui simule celui stomacale.

L'optimisation aussi de la méthode de dissolution à travers la variation en nombre de rotation par minute (rpm) pour élargir la fourchette d'analyse avec cette variable.

III. Matériels et Méthodes

1. Définition des Critical Quality Attributes (CQA)

1.1. La Dissolution

L'absorption des médicaments à partir d'une forme galénique, après administration par voie orale dépend de la libération du principe actif du produit pharmaceutique, la dissolution du principe actif dans les conditions physiologiques, et la perméabilité du site d'absorption située dans le tractus gastro-intestinal. En raison du caractère critique des deux premières étapes, la dissolution in vitro est pertinente pour la prédiction de la performance in vivo [34].

Au cours de ces dernières années, l'essai de dissolution a attiré plus d'intention par l'industrie pharmaceutique et par les autorités de réglementation [35]. Il est une exigence de l'approbation réglementaire pour la commercialisation des produits. Ces tests ont subi

beaucoup d'améliorations, et ils sont utilisés comme un outil critique pour le contrôle qualité afin de garantir la performance des lots de production, la sélection de la formulation au cours du développement, et ils permettent de former une idée sur la biodisponibilité d'un médicament [36].

Le transfert des procédures analytiques est le processus complet qui consiste à transférer une procédure validée par un laboratoire d'envoi (appelé donneur), à un laboratoire d'accueil (appelé receveur), après avoir expérimentalement prouvé qu'il maîtrise également la procédure, et qu'il est en mesure d'obtenir des résultats fiables en routine [37-38].

Le transfert est de plus en plus utilisé à cause de la pression économique engendrée par la rationalisation des sites de production, la sous-traitance des analyses, et de la fusion des groupes pharmaceutiques [39-40].

Cinétique de dissolution

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques, et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie d'administration dans l'organisme. La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat de l'opération est appelé solution (phase unique homogène) qui est donc constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant [41].

Dans l'industrie pharmaceutique, l'essai de dissolution est un outil très important pour le développement des médicaments et pour le contrôle de qualité [42-43].

Au cours du développement d'un nouveau produit, les résultats de la dissolution in vitro peuvent être utilisés comme un guide vers une optimisation de la formulation, permettent de comparer les différentes formulations, évaluer la stabilité du produit, établir la corrélation in vitro in vivo, et évaluer la nécessité des études de bioéquivalence [42-43].

Bien que cet essai est initialement développé pour les formes pharmaceutiques orales solides à libération immédiate (IR), puis élargit aux formes orales solides à libération modifiée. Récemment l'essai de dissolution est appliqué à une variété spéciale de formes pharmaceutiques telles que les suspensions, les gélules, les comprimés à dissolution orale, les

comprimés à croquer, les gommages à mâcher, les timbres transdermiques, les formes semi-solides, les préparations topiques, les suppositoires, les implants les formes pharmaceutiques orales micro-particulaires solides, et les liposomes [44].

Les conditions des essais de dissolution, de qualification des appareils de dissolution, et les étapes de validation devraient être conformes aux lignes directrices sur les essais de dissolution 1,2 ; publiées par FDA (Food and Drug Administration) [45].

Mécanisme de la dissolution :

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) comme il est montré dans la figure 1 [46].

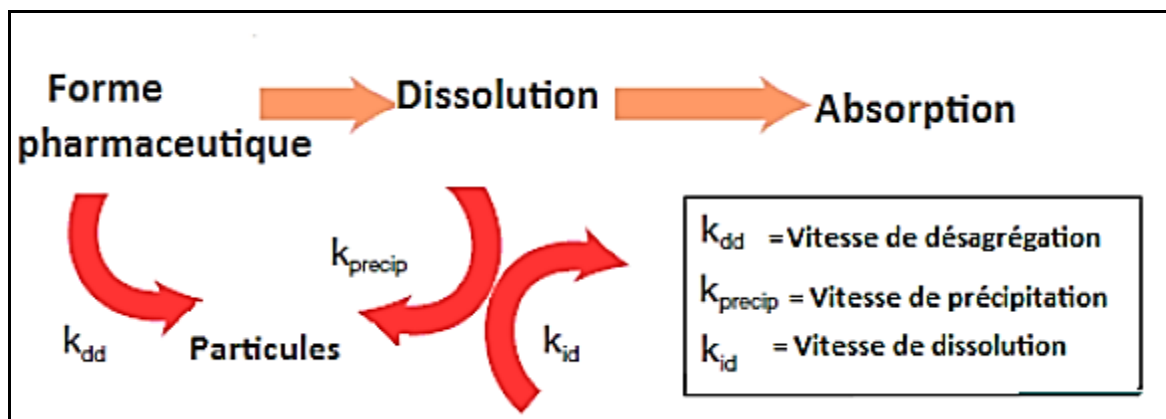


Figure 17: le processus de dissolution du principe actif

La vitesse globale de dissolution dépend de la plus lente de ces deux étapes. Les propriétés de cohésion des particules d'une forme pharmaceutique solide évaluées lors de la formulation (par exemple : les profils de libération des granulés pré-comprimés, l'impact de la force de compression, la porosité et la lubrification) jouent un rôle clé dans la première étape de dissolution.

Lors de la deuxième étape de dissolution les propriétés physico-chimiques du principe actif, comme sa forme chimique (par exemple: sel, acide libre ou base libre) et la forme physique (par exemple : amorphe ou cristalline) jouent un rôle important lors de la solubilisation des particules [46].

1.2. Facteurs intervenant dans la dissolution

a. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule

Il faut distinguer les facteurs qui interviennent sur la solubilité et ceux qui modifient la vitesse de dissolution.

Facteurs qui influencent la solubilité :

Nature chimique de la molécule:

La solubilité est en fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) dans ce cas le pH du milieu est très important ; et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre).les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, isopropanol, propanol, éthanol, méthanol, acide formique, eau), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (hexane, benzène, toluène, chloroforme, diéthyl éther, acétate d'éthyle) [41].

pH du milieu de dissolution :

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est en fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Généralement la solubilité aqueuse est directement proportionnelle au nombre de liaisons 17 hydrogène qui peuvent être formées avec les molécules d'eau. Les composés ionisables présentent une grande solubilité dans un milieu aqueux que les composés non ionisables. En conséquence, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux, les bases faibles se dissolvent plus lentement au pH basique tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement au pH basique [47].

Température :

Selon l'équation 1 de Stokes le coefficient de diffusion D d'une molécule en solution, dépend de la température T [48] :

$$D = kT/6\eta\pi r$$

Avec K est la constante de Boltzman ($k = 1,38.10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$), η en (Pa.s) est la viscosité du milieu de dissolution, r est le rayon de la molécule, et $(6\eta\pi r)$ est la force de Stokes d'une molécule sphérique.

En conséquence la solubilité d'une molécule augmente avec la température. En général, une température de $37 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments [41-48].

Polymorphisme :

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines, mais conduisant bien sûr au même état thermodynamique une fois dissoute. Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline. Par exemple, il a été montré que dans un milieu acide (HCL 0.1N) à 25°C la forme amorphe de la novobiocine a une grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée que celles de la forme cristalline. Ainsi la forme β -polymorphe du chloramphénicol a une grande solubilité et une meilleure biodisponibilité que les autres polymorphismes [49-48].

Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution :

La vitesse de dissolution d'une substance solide est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution [50]. Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés qui sont plus organisés que les produits amorphes. On distingue dans le cas des produits cristallisés une réaction de désorganisation à l'interface solide-liquide ; et d'autre part une diffusion des molécules ou ions de la surface solide vers le milieu de dissolution

[41]. La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney telle qu'illustrée par l'équation 2 [41-42-49-50] :

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

Avec dc/dt est la vitesse de dissolution, S est la surface de contact solide liquide, C_s est la concentration à saturation du produit à dissoudre, C_t est la concentration de la solution à l'instant t , K est la constante de dissolution, et $(C_s - C_t)$ est le gradient de concentration. Les facteurs modifiant la vitesse de dissolution sont : la taille des particules et la surface de contact, la vitesse d'agitation, la viscosité du milieu de dissolution, la tension superficielle du milieu de dissolution, et la condition sink.

Taille des particules et la surface de contact :

La taille des particules est inversement proportionnelle à la surface occupée par ces derniers ; au fur et à mesure que la taille des particules diminue la surface occupée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution [49].

Vitesse d'agitation :

L'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface [41-48].

Tension superficielle:

Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant [49-48].

b. Facteurs liés à la formulation :

Les excipients ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus ils doivent garantir la libération du principe actif [51].

Diluants :

Les diluants sont ajoutés quand la quantité de principe actif est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale. Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Par exemple : amidons, sucre, sels minéraux [51].

La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés [49].

Délitants ou désintégrants :

Leur but est le délitement du comprimé et la libération du principe actif dans le tube digestif par exemple la cellulose, la gomme, et l'amidon. Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granulés [25]. La désintégration du comprimé est une étape essentielle avant la dissolution. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution [49-48].

Liants ou agglutinants :

Les liants vont favoriser l'adhésion des particules entre elles, et augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés secs (sucres gommes amidon cellulose et dérivés) ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool (les mêmes que ceux utilisés secs plus le polyéthylène glycol (PEG), et la gélatine...) [51]. Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution [48].

Lubrifiants :

Les lubrifiants jouent un triple rôle :

- Améliorer la fluidité du granulé pour un meilleur remplissage de la chambre de compression, avec une meilleure régularité du poids;

- Faciliter l'absorption du comprimé ;
- Donner un bel aspect brillant et non poussiéreux, par exemple (amidons, poudres de silice (talc), acide stéarique, cires, silicones, stéarate de magnésium) [51].

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralentit la vitesse de dissolution [48].

c. Facteurs liés aux processus de fabrication :

La méthode de granulation :

La vitesse de dissolution des substances peu soluble augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même [48].

La compression : La compression influence

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté [48].

d. Comparaison des profils de dissolution in vitro :

Les études de bioéquivalence in vivo sont des essais qui évaluent l'équivalence entre une formulation d'essai et une formulation de référence, basés sur le taux et l'étendue de l'absorption du médicament chez l'homme sans réellement effectuer des essais cliniques pour garantir l'efficacité similaire et la sécurité. L'hypothèse fondamentale de la bioéquivalence implique que les formulations soient thérapeutiquement équivalentes. Après que le médicament est approuvé pour la commercialisation, il peut y avoir des changements dans la

fabrication et dans les contrôles qualité de la production. Par conséquent la formulation d'essai fabriquée après les changements doit montrer une qualité et un rendement similaire à la formulation de référence. L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif. Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bioéquivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son princeps [52].

Pour prédire la probabilité de parvenir à un succès dans la corrélation in vitro in vivo (IVIVC), la FDA a développé un système de classification biopharmaceutique (BCS) qui se base sur la solubilité du principe actif (haute ou basse), sa perméabilité intestinale (haute ou basse) ainsi que sa dissolution comme il est montré dans le tableau 2 [42-45-47-48-50-51-52-53].

Tableau 2: Système de classification biopharmaceutique (BCS) [45]

Conditions	Commentaire
Solubilité	Une substance médicamenteuse est considérée à haute solubilité si la plus grande dose est soluble dans 250ml d'un milieu aqueux, et dans un intervalle de pH de 1 à 8.
Dissolution	Un médicament à libération rapide est considéré comme à dissolution rapide quand la quantité dissoute pendant 30 min n'est pas inférieur à 85% avec l'appareil I de l'USP à 100 tr/min (ou l'appareil II à 50 tr/min) dans un volume de 900 ml.
Perméabilité	Une substance médicamenteuse est considérée à haute perméabilité quand l'absorption de la dose administrée chez l'homme est supérieure à 90%.
Une substance médicamenteuse est considérée à haute perméabilité quand l'absorption de la dose administrée chez l'homme est supérieure à 90%.	

Les 4 classes basées sur la BCS sont les suivantes :

- Classe I : solubilité élevée- perméabilité élevée
- Classe II : faible solubilité- perméabilité élevée

- Classe III : solubilité élevée-faible perméabilité
- Classe IV : solubilité faible-faible perméabilité

Tableau 3: les CQA et leurs seuils limite

CQA	seuil
Aspect	Poudre fine et jaunâtre
humidité	<6
Poids moyen	206,07 mg $\pm$ 10 %
Substances apparentées :	
Impureté A	$\leq 0,2$ %
Impureté B	$\leq 0,2$ %
Impureté D	$\leq 0,2$ %
Impureté G	$\leq 0,2$ %
Impureté J	$\leq 0,2$ %
Impureté non spécifiques	$\leq 0,10$ %
Total des impuretés	$\leq 0,4$ %
Métaux lourds	$\leq 0,20$ ppm
Contamination microbienne :	
• Germes aérobie totaux	$\leq 10^3$ UFC/g
• Levures et moisissures totales	$\leq 10^3$ UFC/g
• E.coli	Absence dans 1g
Perte à la dessiccation	$\leq 0,5$ %
Cendres sulfuriques	$\leq 0,1$ %
DOSAGE (piroxicam)	95%-105%

2. Echantillons d'analyse

La dissolution sera réalisé dans un milieu HCL à 0,1 N sur à un échantillon préparé de 18 gélules du produit (médicament) à base de piroxicam 20 mg (PA : anti-inflammatoire non stéroïdien) avec une répartition des formules en 3 groupes selon la formulation a expérimentée dont en varie le facteur limitant qui est le SLS (Lauryl Sulfate de Sodium), chacune contient 6 gélules.

a. Le Piroxicam

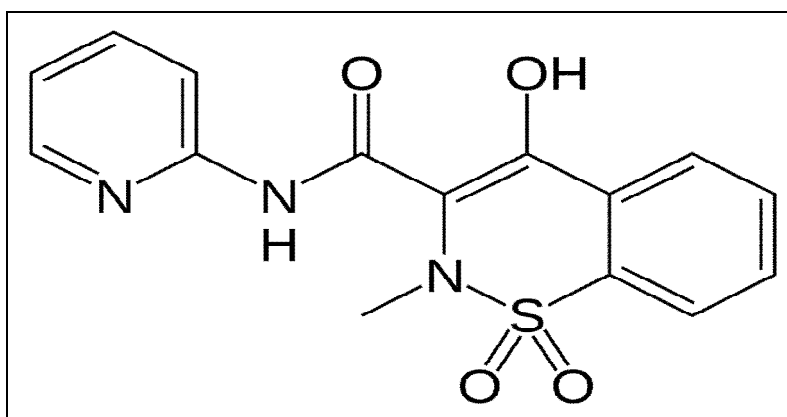


Figure 18: structure chimique du piroxicam

Propriétés chimiques [54]:

Formule brute : C₁₅H₁₃N₃O₄S [Isomères]

Masse molaire : 331,346±0,002 g/mol

pKa : 6.3

Propriétés physiques [54] :

T° de fusion : 198 à 200 °C

Solubilité : 23 mg·L⁻¹ eau à 22 °C

Pression de vapeur saturante : 4,67×10⁻¹⁵ mmHg à 25 °C

Le piroxicam Le piroxicam est disponible en médecine humaine sous forme de comprimés à 20mg (Brexin[®], Cycladol[®]), de gélules à 10 ou 20 mg (Feldène[®], Piroxicam alharma[®], Olcam[®]...) ou de solution injectable à 20mg/mL (Feldène[®], Zofera[®], Piroxicam merck[®]). [55-56]

Mécanisme d'action :

Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams.

Il possède les propriétés suivantes : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, inhibition des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse de prostaglandines. [57]

Indications thérapeutiques :

Le piroxicam est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. En raison de son profil de tolérance, le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire une spécialité contenant du piroxicam doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient. [58]

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STERODIEN, code ATC : M01AC01. Il possède les propriétés suivantes :

- ✓ activité antalgique,
- ✓ activité antipyrétique,
- ✓ activité anti-inflammatoire,
- ✓ inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Propriétés pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique du piroxicam est linéaire. Diverses études ont montré l'absence de modification de la pharmacocinétique du piroxicam en fonction de l'âge.

Absorption

Administré par voie orale, le piroxicam est rapidement absorbé (demi-vie de résorption : 50 minutes). La biodisponibilité globale et l'importance de l'absorption ne sont pas modifiées par l'alimentation, cette dernière retardant légèrement la vitesse d'absorption.

Distribution

Demi-vie d'élimination : environ 50 heures.

Après administration per os d'une gélule de piroxicam 20 mg, on obtient un C_{max} de 1,85 µg/ml en 1 heure (T_{max}) et de 3,72 µg/ml en 1 heure (T_{max}) après administration de 40 mg.

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 pour cent.

Le piroxicam traverse rapidement la membrane synoviale : les taux synoviaux sont, en moyenne, de 45 à 50 pour cent des taux sanguins.

La liaison aux protéines du liquide synovial est la même que la liaison aux protéines plasmatiques.

Une étude préliminaire a montré que le piroxicam est présent dans le lait maternel (environ 1 à 3% des taux plasmatiques).

Biotransformation - Elimination

Le piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé.

Moins de 5 pour cent de la dose ingérée sont éliminés inchangés dans les urines et les fécès.

Le piroxicam est métabolisé principalement par le cytochrome P450 CYP 2C9 dans le foie. Une des voies métaboliques importantes est l'hydroxylation du noyau pyridine de la chaîne latérale du piroxicam, suivie d'une glycuro-conjugaison et d'élimination urinaire.

Les taux sériques contrôlés après un an d'administration orale continue de 20 mg/jour de piroxicam sont équivalents à ceux de l'état d'équilibre primitivement atteint. [58]

b. Le SLS

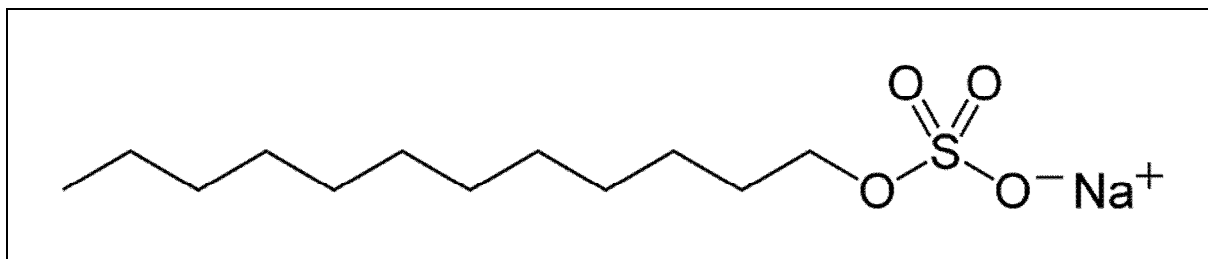


Figure 19: structure chimique du Laurylsulfate de sodium

Formule moléculaire brute : $C_{12}H_{25}NaO_4S$

Le Sodium Lauryl Sulfate (SLS) est un tensioactif anionique naturellement dérivé de l'huile de noix de coco et / ou de palmiste. Il se compose généralement d'un mélange d'alkylsulfates de sodium, principalement le lauryl. SLS abaisse la tension superficielle des solutions aqueuses et est utilisé comme émulsifiant gras, agent mouillant et détergent dans les cosmétiques, les produits pharmaceutiques et les dentifrices. Il est également utilisé dans les crèmes et les pâtes pour bien disperser les ingrédients et comme outil de recherche en biochimie des protéines. SLS a également une activité microbicide. [59]

Utilisations thérapeutiques du SLS :

Le SLS est utilisé comme surfactant dans les shampooings et les dentifrices.

SLS a également des activités microbicides contre les virus enveloppés (virus de l'herpès simplex, VIH-1, virus de Semliki Forest) et non développés (virus de papillomavirus, réovirus, rotavirus et poliovirus), bien qu'il n'ait pas été approuvé pour cette utilisation. [60]

Utiliser comme agent mouillant pour certains antibiotiques et antimicrobiens (tylosine, sulfaquinoxaline, tyrothricine, etc.) pour usage oral et topique. Largement utilisé dans les bases de pommade et comme agent mouillant pour certains insecticides et anthelminthiques. Également utile dans la production de shampooings en gel transparent. [61]

Laurylsulfate de sodium est utilisé comme répulsif contre les puces et les tiques dans un pesticide homologué - un shampooing contre les puces et les tiques pour les chats et les

chiens. Le laurylsulfate de sodium est également un composant largement utilisé dans de nombreux produits de consommation non-pesticides actuellement commercialisés aux États-Unis, notamment les shampooings et les jus de fruits. [62]

Danger pour la santé :

L'inhalation de poussières provoque des éternuements et de la toux. L'ingestion de grandes quantités provoque une irritation de l'estomac. La poussière irrite les yeux et peut causer des brûlures en cas de contact prolongé. Le contact avec la peau provoque une irritation; une exposition continue à une solution aqueuse provoque un dessèchement et une fissuration. (USCG, 1999) [63]

C'est Un irritant pour la peau humaine, les yeux les voies respiratoires et un irritant cutané sévère. [64]

Sécurité:

Un certain nombre de conditions de sécurité lors de l'utilisation de SDS ont été consignées dans les publications [65] [66] [67]. Elles incluent les recommandations suivantes :

Le SDS peut causer des affections de la peau (dont le nom général est la dermatite), certaines personnes étant plus affectées que d'autres [67] [68] [69].

les recherches toxicologiques effectuées par l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration), le NTP (United States Department of Health and Human Services) ainsi que le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) appuient les conclusions de la Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association,(CTFA) ainsi que l'American Cancer Society qui déclarent que SLES n'est pas cancérogène[70].

Bien que le SLES soit légèrement moins irritant que le SDS, il peut se révéler dangereux par le fait qu'il n'est pas métabolisable par le foie.

Le SDS est connu pour causer des ulcères aphteux ; il est référencé dans certains pays comme « rongeur de plaie » [71] [72].

- le SDS peut être utilisé en remplacement des SLES (pourtant moins irritants) pour la fabrication de savons, shampooings, lessives, dentifrices et autres produits de bains en raison de son faible coût.

Le laurylsulfate de sodium est employé comme ingrédient non-médicinal dans l'assemblage du médicament utilisé pour soulager la dépression et la douleur associée au diabète (neuropathie périphérique).

Plus d'information sur la sécurité du laurylsulfate de sodium sont situés au niveau de la fiche de données de sécurité (FDS) sur l'annexe 6.

3. Préparation du milieu de dissolution

Pesé :

Peser 7 g de NaCl et ajouter 7 ml d'HCL concentré, diluer dans une fiole de 1 litre et compléter au volume avec de l'eau

Préparation de la solution témoin :

Dissoudre 10 mg du piroxicam dans 200 ml d'HCL 0,1 N

Placer dans un bain ultra-son pendant 30 minutes

Diluer 2 ml de cette solution et compléter à 25 ml avec le même solvant

Préparation de la solution essai :

Filtrer une aliquote de chacun des six milieux de dissolution et diluer 5 ml dans 25 ml du milieu HCL 0,1 N.

Calculs :

Mesurer l'absorbance des solutions à la longueur d'onde de 333 nm.

La teneur de la piroxicam dissoute est :

$$T = \frac{(Ab_{e333nm} - Ab_{gv333nm})}{(Ab_{t333nm})} \times \frac{P_t}{DOSE} \times \frac{Fd_t}{Fd_e} \times \frac{ACT}{100} \times 100$$

Abe : absorbance de la solution essai

Abgv : absorbance de la gélule vide

Abt : absorbance de la solution témoin

Pt : Prise témoin

Fde : facteur de dilution de l'essai

Fdt : facteur de dilution du témoin

DOSE : dose de la piroxicam (20mg/gel)

ACT : pureté de l'étalon en %

4. Paramètres de dissolution

- ✓ Milieu : HCL 0,1 N
- ✓ Volume : 900 ml
- ✓ Vitesse de rotation : 50, 75 et 100 rpm (rotation par minute)
- ✓ Appareil : a panier
- ✓ Durée : 30 min
- ✓ Température : 37 °C ± 1°C

5. Profils de la dissolution

Le profil de dissolution de chaque test doit être fait par une cinétique de libération en fonction du temps.

Les temps à étudier sont :

- ✓ 5min
- ✓ 10min
- ✓ 20min
- ✓ 30min

6. Temps alloué aux analyses

Le temps standard alloué à l'étude de la cinétique de dissolution est :

- ✓ Nombre de points : 5
- ✓ Nombre de gélules par étude : 6
- ✓ Temps de chauffage de l'appareil : 60 min
- ✓ Temps de déroulement de la dissolution : 30 min
- ✓ Temps d'injection : 20 min
- ✓ Temps total : 110 min (1h50min) par étude

7. Equipements utilisé

Appareil de dissolution :

- ✓ Appareil de dissolution 12 postes automatiques
- ✓ Marque : Pharma-Test
- ✓ Modèle : PTWS-1210



Figure 20 : Appareil de dissolution Pharma-Test PTWS-1210

Pompe péristaltique :

- ✓ IPC : (high précision multichannel disperser)
- ✓ Marque : ISMATEC
- ✓ Modèle : IPC/IPC-N



Figure 21 : la pompe péristaltique ISMATEC

Collecteur de fraction :

- ✓ Marque : Pharma-Test
- ✓ Modèle : PTFC2/PTF C12



Figure 22 : le collecteur de fractions PTFC 16

Pour l'automatisation hors ligne avec fraction collection du collecteur de fractions PTFC 16 aussi bien que ce soit une pompe péristaltique canal IPC 12, deux pompes à seringue multiples PT-SP8 ou une pompe à piston CAT peuvent être ajoutés à la PTWS 1210. Utilisation du PTWS 1210 au sein d'un système automatisé offre à l'opérateur un accès complet aux vaisseaux avant et à la fin d'une course à la tête d'entraînement complet est levé par voie électronique. La synchronisation de la séquence d'échantillonnage est programmée à l'aide du système de menus de l'instrument PTWS 1210, tandis que le volume d'échantillonnage et les processus de remplissage média optionnel est programmé soit au PTFC 16 ou DSR-M. Aucun logiciel externe est nécessaire dans ce système. Le système de prélèvement motorisé EPE-1210 est utilisé pour abaisser les viroles d'échantillonnage tandis que l'échantillonnage dans les réacteurs de dissolution. Lorsque l'échantillonnage est terminé les viroles d'échantillonnage sont élevées sur les médias et le système attend le prochain cycle. Chaque embout d'échantillonnage contient un filtre de frittage en PP 5 ou 10 μ . Lorsque les comprimés ont été abandonnés dans les vaisseaux de dissolution du processus d'échantillonnage automatisé commence. Si l'option de remplissage est utilisé remplissage multimédia démarre automatiquement après un échantillon a été retiré. [73]

Système de chauffage :

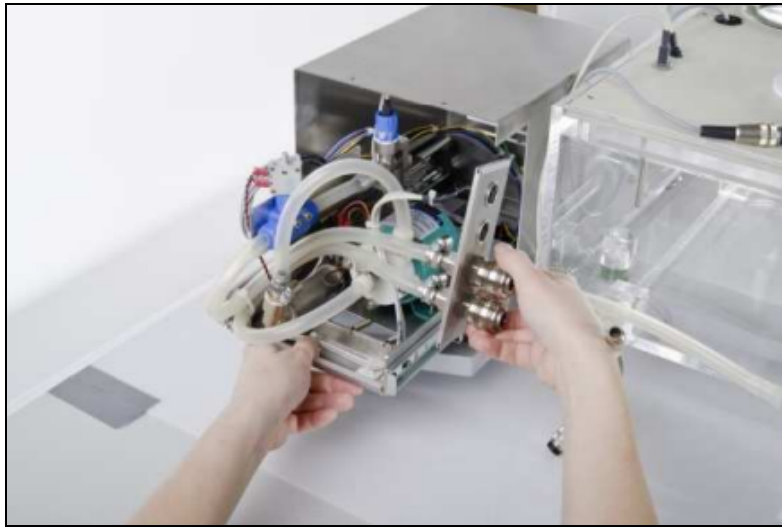


Figure 23 : le système de chauffage ultra-rapide de l'appareil de dissolution

Le système de chauffage ultra-rapide est contenu dans une plate-forme facile à enlever dans le boîtier en acier inoxydable. L'accès à la pompe, le chauffage et l'ensemble de capteur de sécurité est possible sans déplacer le bain de sa position qualifiée. Les connexions entre le chauffage et le bain sont faites par «raccords rapides » pour la connexion et la déconnexion facile. L'eau est pompée à travers le système à l'aide d'un puissant, mais calme, pompe de circulation. La pompe elle-même est montée de ressort (pour limiter la transmission des vibrations) et l'élément chauffant écoulement est protégé de surcharge (surchauffe en cas de panne de l'électronique de commande) par l'intermédiaire d'un fusible thermique et un interrupteur thermique pour une sécurité accrue. Avec le service et la maintenance à l'esprit, l'accès à la pompe compacte et section de chauffage est facilement atteint sans avoir à déplacer le corps principal de l'instrument. [73]

Bain d'eau :



Figure 24 : Bain d'eau en forme de U

Le bain d'eau en forme de U repose sur des amortisseurs de vibrations pour éviter tout transfert de vibrations à partir soit à l'intérieur de l'instrument ou même d'un équipement externe placé sur la même surface du banc. La couverture du bain peut également être facilement dévissée pour le nettoyage. Le bain d'eau contient un diffuseur d'eau pour un chauffage plus rapide et faire en sorte que l'eau chaude est répartie uniformément dans tout le bain. Un robinet permet de vider le bain, si cela doit être nécessaire. [73]

Appareil spectrophotométrie UV-Visible :

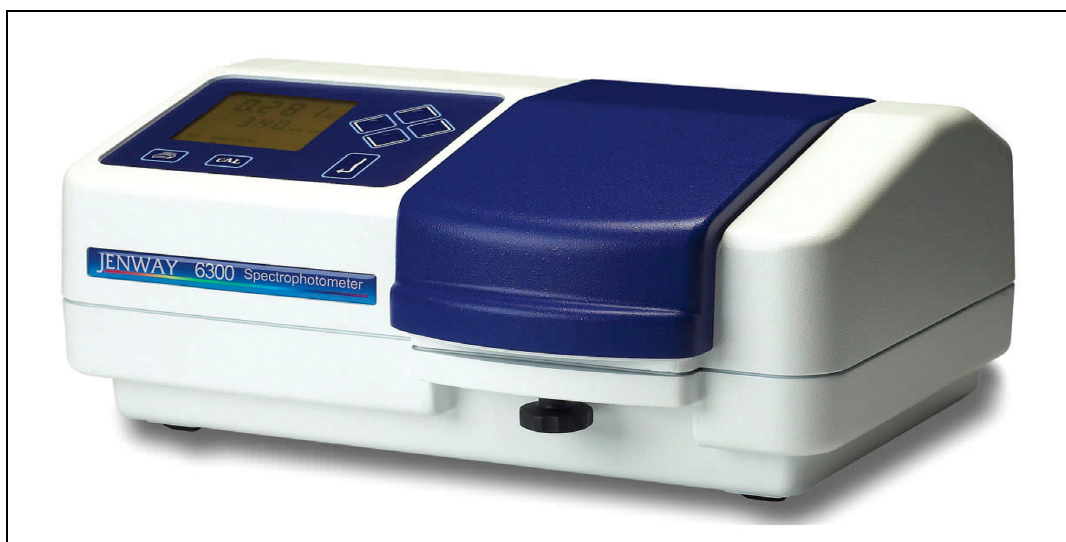


Figure 25 : Spectrophotomètre UV/Visible : domaine visible 6300 et 6320D - domaine UV/visible 6305

Le spectre d'absorption UV-visible permet de caractériser une molécule. Il est, par conséquent, un des critères d'identification de la molécule. Toutefois, l'absorption dans l'UV-visible permet plutôt de caractériser des groupements fonctionnels, et non une molécule dans son ensemble. Ainsi, la spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible ne permet pas d'identifier de façon absolue une molécule, et les spectres des molécules d'une même famille chimique sont très proches donc difficiles à différencier (exemple : les anthracyclines). [74]

Le spectre UV-visible d'une molécule en solution se définit comme la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde (λ) de la lumière incidente. Un spectre est enregistré à partir d'une solution de concentration connue dans un solvant déterminé, disposé dans une cuve d'épaisseur calibrée. Une molécule pourra être caractérisée en spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible par la description de son spectre $A=f(\lambda)$, en précisant les maxima et minima d'absorption, et le coefficient d'extinction moléculaire aux longueurs d'ondes correspondantes, ainsi que le solvant [75].

Un appareillage classique comporte 5 éléments principaux :

- une source de rayonnement continu
- un système de sélection en longueur d'onde ou en fréquence (filtres absorbants, prismes en verre ou en quartz, réseaux plans ou concaves comportant une série de traits rectilignes parallèles équidistants gravés à la surface)
- un compartiment pour l'échantillon (cuve en verre ou en quartz)
- un récepteur (transforme la radiation en courant électrique)
- un appareil de mesure éventuellement précédé d'un amplificateur [76]

IV. Résultats

1. Les profils de dissolution

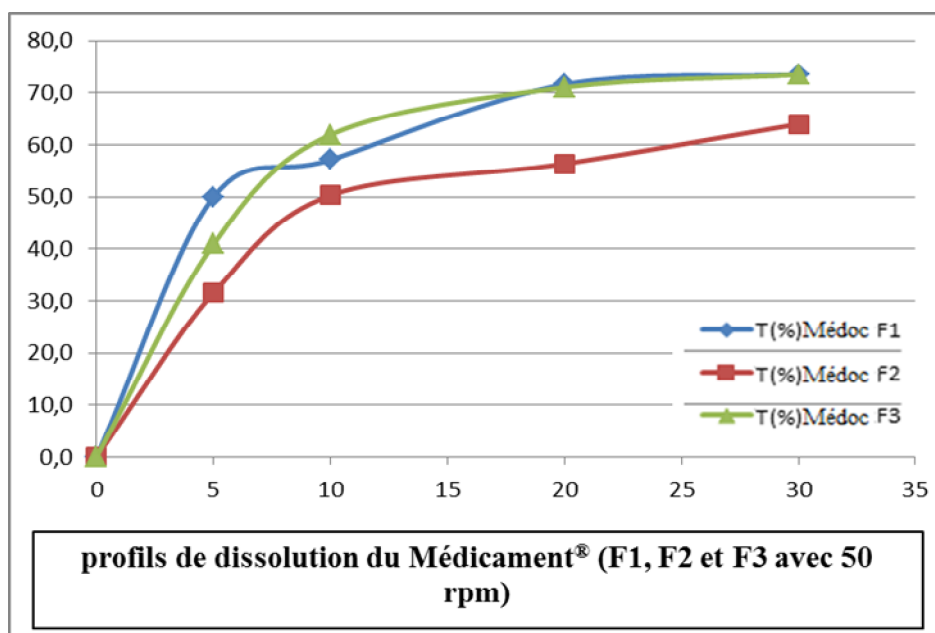


Figure 26: Profil de dissolution du Médicament® avec les 3 formules (F1, F2 et F3) et avec une rotation de 50 rpm

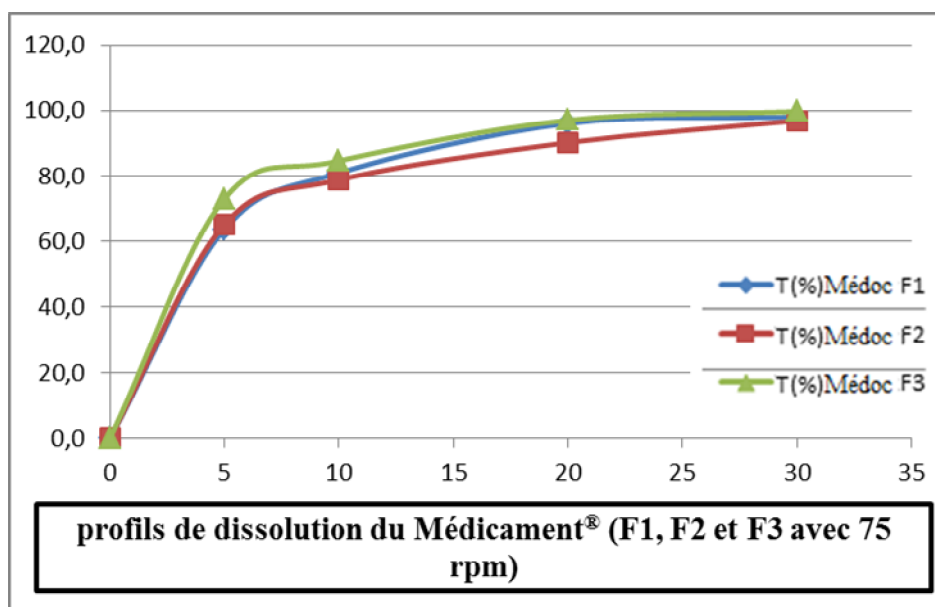


Figure 27: Profil de dissolution du Médicament® avec les 3 formules (F1, F2 et F3) et avec une rotation de 75 rpm

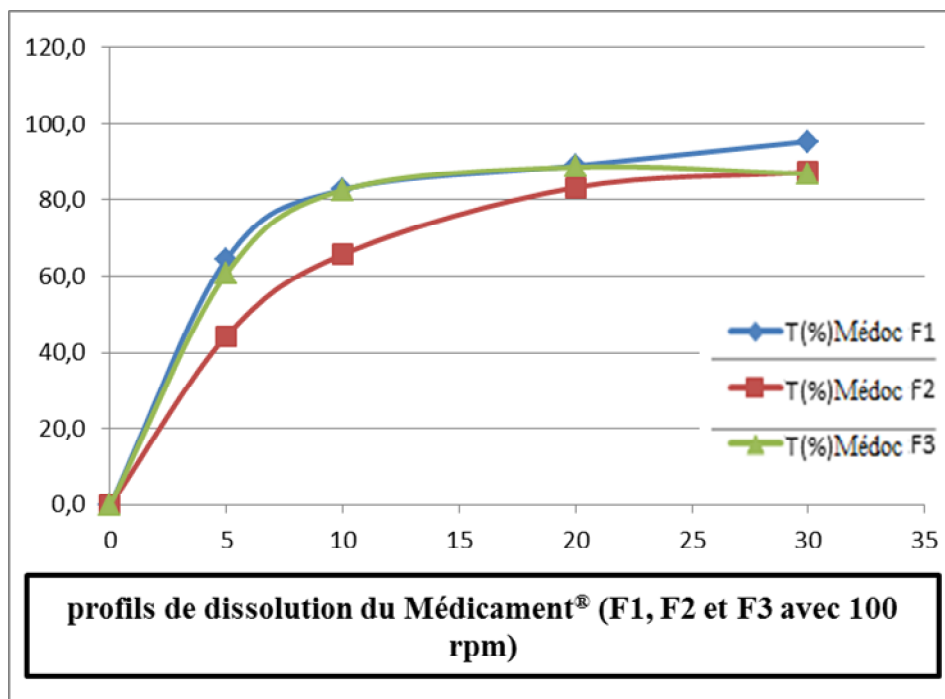


Figure 28: Profil de dissolution du Médicament® avec les 3 formules (F1, F2 et F3) et avec une rotation de 100 rpm.

2. Détermination du Design Space (DS)

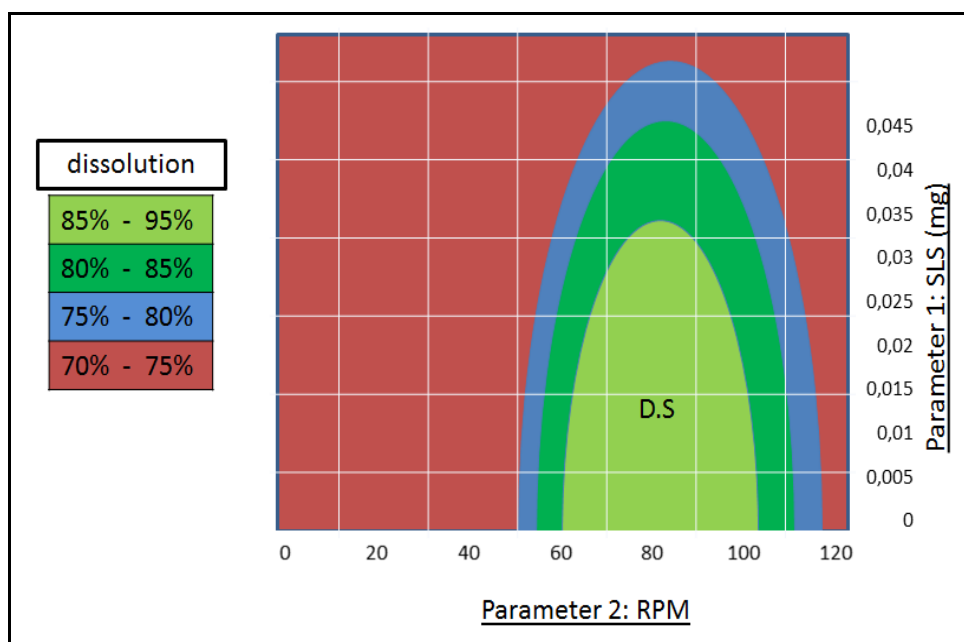


Figure 29 : Design Space de la nouvelle formulation à t = 30 min

V. Discussion

La comparaison des courbes de dissolution ce fait de différentes manières que ce soit statiques ou extrapolatifs afin dont déduire une corrélation exactes des résultats retenus du test de dissolution incluant les différentes paramètres (RPM et SLS).

Le but c'est d'améliorer la qualité de dissolution du principe actif (Piroxicam) dans le temps sans altérer la qualité totale du produit (médicament) et pour cela le choix du paramètre SLS n'était pas au hasard à cause de la sensibilité de ce dernier en tant qu'excipient détergent et tensioactif ionique fort utilisé comme lubrifiant de caractère dispersible des principes actifs.

A partir du Design Space établie (à $t = 30$ min) on peut conclure les constats suivants :

La variation en SLS a vraiment permis d'établir une fourchette entre 0 et 0,04 mg en laurylsulfate de sodium qui garantit une dissolution allant de 80% jusqu'à 95% avec des rotations par minute qui se situe aussi entre 60 rpm et 110 rpm.

Cela signifie aussi que hors cet intervalle (60 rpm – 110 rpm) on aura des résultats de dissolution inférieure à 85%.

Le design space reste la meilleur méthode a contrôlé les variations des paramètres d'entrées et de sortie dans tels situations.

Il faut prendre en considération que l'expérience a été réalisée par une méthode manuelle de mélange et remplissage ce qui n'empêche pas l'extrapolation de celle-ci sur une autre totalement automatique pour en conclure d'autres constats et d'autres résultats.

Etablie l'ensemble planifié de contrôles, obtenu par la compréhension du produit et de son procédé de fabrication, qui assure la performance du procédé et la qualité du produit.

Aussi il faut décrire les mesures à prendre pour le contrôle des matières, du produit fini et de ses intermédiaires de fabrication, des équipements mais aussi des utilités telles que les systèmes informatiques.

VI. Conclusion

Les activités de développement du médicament, pour le principe actif, la formule et le procédé constituent la base sur laquelle les données de recherche ultérieures sont construites.

En général, les activités de développement d'un produit peuvent être subdivisées en 3 parties majeures : le développement de la formule, le développement du procédé de fabrication et enfin les activités de changement d'échelle.

Cette partie expérimentale a permis de démontrer le potentiel que présente la nouvelle approche de la qualité par la conception dans le développement et le contrôle qualité du médicament.

L'analyse des risques qualité via cette méthode est aujourd'hui très vulgarisée et se trouve être la méthode la plus commune et la plus performante des laboratoires pharmaceutiques. Elle présente en effet l'intérêt d'être simple, facile, rapide, sensible et moins coûteuse.

Les conditions expérimentales ont également pu être étudiées, ce qui a permis d'optimiser certains paramètres de la méthode afin de fournir des résultats satisfaisants.

Finalement l'amélioration continue et la gestion des connaissances 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.

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.

VII. Perspectives

Il va valoir que les laboratoires pharmaceutiques adaptent des systèmes qualité en se basant sur des approches scientifiques très solide tels que la qualité par la conception en général et celle-ci en particulier dans l'amélioration de l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit.

Les discussions relatives à l'implémentation de la Qualité par la conception dans la fabrication de produits pharmaceutiques sont axées en grande partie sur les technologies PAT (Process Analytical Technologies), mais les procédures de fabrication doivent également être prises en compte dans le cadre de la Qualité par la conception étant donné leur influence considérable sur la qualité du produit.

CONCLUSION GENERALE

Dans le domaine de la santé, l'identification et la gestion des risques passent aujourd'hui par la compréhension et l'analyse du cycle de vie du médicament. Cette approche est devenue indissociable de la démarche qualité, notamment dans le secteur du développement pharmaceutique. Les guides ICH témoignent de cette nouvelle approche de la qualité.

En effet, on peut observer que les recommandations ICH Q1 à Q6 sont des directives techniques détaillées alors que les recommandations ICH Q8 à Q10 sont développées à un niveau plus stratégique et systémique. Ainsi, le *quality by design* (ICH Q8) est une représentation de ces changements que connaissent les industries pharmaceutiques et les autorités réglementaires.

Le concept du *quality by design* se base principalement sur l'augmentation des connaissances du produit et du procédé de fabrication. Ainsi il permet :

- de réduire le risque de non-conformité lors des tests de libération finale (ce qui représente un gain potentiel de temps et d'argent),
- de gérer, de façon optimale, les risques critiques de qualité,
- de travailler de manière plus confortable lors des étapes de transposition.
- Toutes les idées véhiculées par le QbD ne sont pas novatrices. Par exemple, l'identification des paramètres influençant la qualité finale du produit se pratique déjà dans de nombreuses entreprises. La nouveauté de cette méthodologie de travail, se situe plus au niveau humain, organisationnel et réglementaire. En effet, son application nécessite :
 - une réorganisation globale des services, afin de mettre en relation ceux qui, auparavant, ne collaboraient pas de manière étroite,
 - une communication accrue avec les autorités de tutelles, afin de bénéficier des flexibilités réglementaires qu'offre le QbD (ex : à travers les *design space*).

Les bénéfices engendrés par l'utilisation de la méthodologie du *quality by design*, incitent les industriels à la mettre en oeuvre. De plus, son essor dans le domaine

pharmaceutique permet également celui de secteurs annexes, tels que l'informatique avec le développement de nouveaux logiciels adaptés au QbD (ex : analyses prédictives pour anticiper des déviations de paramètres, module de simulation de transposition...).

Enfin, il faut rappeler que l'emploi du *quality by design* dans un processus de développement pharmaceutique reste une recommandation. Chaque entreprise est libre de ne pas l'appliquer si elle juge que son propre processus est suffisamment efficace.

RESUMES

RESUME

Titre: Quality By Design (QbD) : La théorie de la nouvelle approche QbD et cas pratique de sa mise en application dans l'industrie pharmaceutique.

Auteur : Mr. Mohamed AIT BARKA

Rapporteur : Pr. Younes RAHALI

Mots clés: QbD, ICH, Anti-inflammatoire, Design space, industrie pharmaceutique

Dans un monde en perpétuel changement, marqué par la volonté d'innover, les autorités réglementaires pharmaceutiques ont pris conscience du fait qu'un système de régulation trop rigide pouvait être un frein à l'introduction de systèmes innovants.

C'est dans ce contexte que la qualité par la conception (Quality by Design) a été introduite, afin de maîtriser, contrôler, démontrer et documenter qu'un médicament peut être fabriqué de façon fiable et répétitive par des méthodes, formules et des procédés qui sont bien déterminés, flexibles, sécurisés et efficaces.

La première partie de cette thèse a permis de démontrer l'historique et le potentiel que présente la nouvelle approche de la qualité par la conception dans le développement et la maîtrise de la qualité du médicament à travers ses étapes de mise en application et ses caractéristiques, ce concept qui vise à mieux connaître et maîtriser les caractéristiques du produit pharmaceutique et son procédé de fabrication à travers la notion de Design Space.

La deuxième partie de cette thèse a abordé un exemple d'application de la qualité par la conception dans le développement de la formule d'une forme orale (gélules) d'un anti-inflammatoire à base de Piroxicam et qui a pu démontrer que Le design space reste la meilleure méthode à contrôler les variations des paramètres d'entrées et de sortie pour atteindre la qualité prédéfinie du produit pharmaceutique.

En fin la mise en œuvre du « Quality by Design » dans sa globalité permet aux laboratoires pharmaceutiques d'accroître leurs connaissances scientifiques et de réaliser de nombreux gains, aussi bien financiers que réglementaires.

ABSTRACT

Title: Quality By Design (QbD): The theory of the new QbD approach and practical case of its implementation in the pharmaceutical industry.

Author: Mr. Mohamed AIT BARKA

Reporter: Pr. Younes RAHALI

Key words: QbD, ICH, Anti-inflammatory, Design space, pharmaceutical industry

In a world of constant change, marked by a desire to innovate, pharmaceutical regulatory authorities have become aware of the fact that an overly rigid regulatory system could be a brake on the introduction of innovative systems.

The first part of this thesis has demonstrated the history and potential of the new approach to quality by design in the development and mastery of the quality of the drug through its implementation steps and characteristics, both logical and complex, this concept aims to better know and master the characteristics of the pharmaceutical product and its manufacturing process by exploring their limits and identifying the critical parameters to ensure more regulatory flexibility through the concept of Design Space.

The second part of this thesis dealt with an example of the application of quality by design in the development of the formula of an oral form (capsules) of an anti-inflammatory drug based on Piroxicam and which could demonstrate that design space remains the best method to control variations in input and output parameters to achieve the predefined quality of the drug product.

In the end the implementation of "Quality by Design" in its entirety allows pharmaceutical companies to increase their scientific knowledge and achieve many gains, both financial and regulatory.

ملخص

العنوان : الجودة من خلال التصميم (ك.ب.د) : نظرية المقاربة الجديدة للجودة من خلال التصميم وحالة تطبيقية لتنفيذها في الصناعة الصيدلانية

الكاتب : السيد محمد إيت برك

المقرر : البروفسور يونس رحالي

الكلمات الأساسية: (ك.ب.د)، (ا.س.ش)، مضاد الالتهابات، فضاء التصميم ، الصناعة الصيدلانية.

في عالم من التغيير المستمر، تميز بالرغبة في الابتكار، أصبحت السلطات التنظيمية الصيدلانية على بيئة من حقيقة أن نظام تنظيمي غير مرن يمكن أن يكون عرقلة امام إدخال أنظمة مبتكرة. ونتيجة لذلك، وضعت إدارة الغذاء والدواء (فدا) ولجنة إيش الجودة من خلال التصميم في بداية القرن.

وفي هذا السياق تم إدخال الجودة من خلال التصميم للضبط والسيطرة والإثبات والتوثيق أن الدواء يمكن أن يصنع بطرق تكون موثوقة قابلة للتكرار وصيغ وكيفيات تصنيع يتم تحديدها بشكل جيد ومرن وآمن وفعال.

وقد أظهر الجزء الأول من هذه الأطروحة تاريخ وإمكانيات النهج الجديد للجودة من خلال التصميم في تطوير وإتقان جودة الدواء من خلال خطوات تنفيذها وخصائصها، فعلى حد سواء منطقي ومعقد، يهدف هذا المفهوم إلى معرفة أفضل واتقان خصائص المنتج الصيدلاني وكيفية تصنيعه من خلال استكشاف حدودهم وتحديد المعايير الحرجة لضمان مزيد من المرونة التنظيمية من خلال مفهوم فضاء التصميم (مساحة متعددة العوامل و التي يمكن أن تختلف فيها اعدادات التصنيع دون تغيير جودة المنتج الصيدلاني).

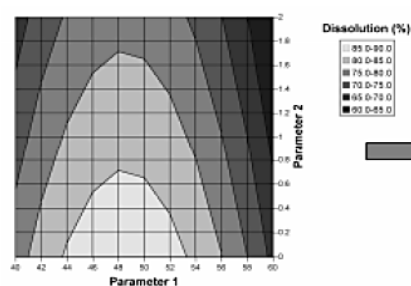
أما الجزء الثاني من هذه الأطروحة فقد تناول مثالا على تطبيق الجودة من خلال التصميم في تطوير صيغة شكل فموي (كبسولات) لعقار مضاد للالتهابات يحتوي مادة بيروكسيكام حيث تم اثبات ان فضاء التصميم أفضل طريقة للسيطرة على تغيرات اعدادات الدخول والخروج للتصنيع للوصول الى الجودة المحددة مسبقا للمنتج الصيدلاني.

في النهاية وللختم، تنفيذ الجودة من خلال التصميم في مجملها يسمح للمختبرات الصيدلانية بزيادة معارفهم العلمية وتحقيق العديد من المكاسب، سواء المالية منها او التنظيمية.

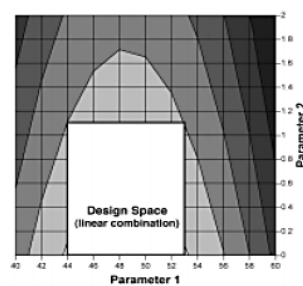
ANNEXES

ANNEXE 1: Exemples de représentations de Design Space

Exemple 1

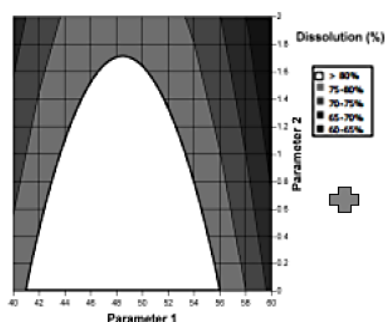


Graphique représentant le pourcentage de dissolution (CQA) en fonction de deux paramètres d'une opération de granulation.

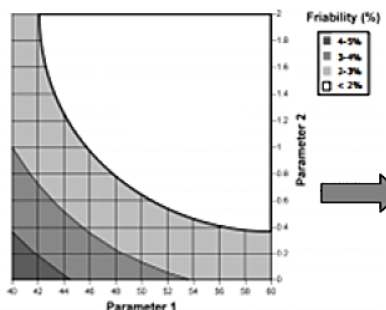


Représentation du *Design Space* en fonction des deux paramètres permettant une dissolution satisfaisante, selon une relation linéaire.

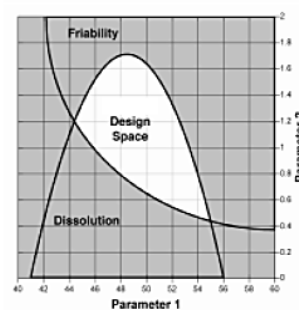
Exemple 2



Graphique représentant le pourcentage de dissolution (CQA) en fonction de deux paramètres d'une opération de granulation.

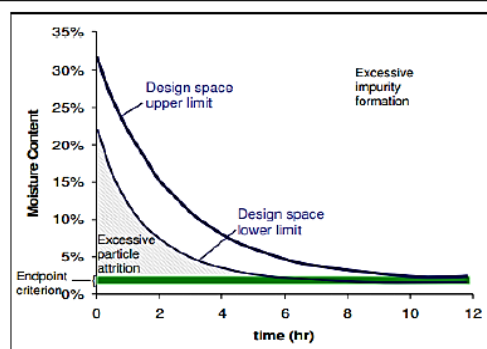


Graphique représentant le pourcentage de friabilité (CQA) en fonction de deux paramètres d'une opération de granulation.



Représentation d'un *Design Space* traduisant la relation entre deux paramètres et deux CQA (dissolution et friabilité).

Exemple 3



Représentation d'un *Design Space* pour une opération de séchage, dépendant de la température et/ou de la pression en fonction du temps.

ANNEXE 2: tableau des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament® aux différentes formules à 50 rpm

Tableau 4 : des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament® des différentes formules à 50 rpm

tableau des valeurs d'absorbance à 333 nm des différentes formules avec 50 rpm			
temps (min)	formule	N° gélule	absorbance UV
	STD	1	0,1810
5 min	F1	1	0,0870
		2	0,0898
	F2	1	0,0727
		2	0,0300
	F3	1	0,1091
		2	0,0311
10 min	F1	1	0,1130
		2	0,1146
	F2	1	0,1185
		2	0,0815
	F3	1	0,1362
		2	0,1105
20 min	F1	1	0,1396
		2	0,1342
	F2	1	0,1124
		2	0,1001
	F3	1	0,1394
		2	0,1321
30 min	F1	1	0,1412
		2	0,1481
	F2	1	0,1331
		2	0,1178
	F3	1	0,1403
		2	0,1490
5 min	GV	1	-0,0120
10 min	GV	1	-0,0010
20 min	GV	1	-0,0070
30 min	GV	1	-0,0030

ANNEXE 3: tableau des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament® aux différentes formules avec 75 rpm

Tableau 5 : des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament® des différentes formules à 50 rpm

tableau des valeurs d'absorbance à 333 nm des différentes formules avec 75 rpm			
temps (min)	formule	N° gélule	absorbance UV
	STD	1	0,1733
5 min	F1	1	0,1053
		2	0,1167
	F2	1	0,1190
		2	0,1086
	F3	1	0,1150
		2	0,1430
10 min	F1	1	0,1491
		2	0,1517
	F2	1	0,1450
		2	0,1478
	F3	1	0,1631
		2	0,1520
20 min	F1	1	0,1686
		2	0,1787
	F2	1	0,1724
		2	0,1521
	F3	1	0,1753
		2	0,1758
30 min	F1	1	0,1769
		2	0,1634
	F2	1	0,1733
		2	0,1626
	F3	1	0,1741
		2	0,1728
5 min	GV	1	-0,0120
10 min	GV	1	-0,0059
20 min	GV	1	-0,0120
30 min	GV	1	-0,0193

ANNEXE 4: tableau des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament® aux différentes formules avec 100 rpm

Tableau 6 : des valeurs d'absorbance à 333 nm du Médicament® des différentes formules à 50 rpm

tableau des valeurs d'absorbance à 333 nm des différentes formules avec 100 rpm			
temps (min)	formule	N° gélule	absorbance UV
	STD	1	0,8020
5 min	F1	1	0,1039
		2	0,1018
	F2	1	0,0635
		2	0,0608
	F3	1	0,1012
		2	0,0892
10 min	F1	1	0,1685
		2	0,1153
	F2	1	0,1148
		2	0,0999
	F3	1	0,1526
		2	0,1307
20 min	F1	1	0,1503
		2	0,1614
	F2	1	0,1411
		2	0,1472
	F3	1	0,1541
		2	0,1562
30 min	F1	1	0,1753
		2	0,1722
	F2	1	0,1611
		2	0,1539
	F3	1	0,1547
		2	0,1583
5 min	GV	1	-0,0280
10 min	GV	1	-0,0260
20 min	GV	1	-0,0250
30 min	GV	1	-0,0200

ANNEXE 5: tableaux des calculs

Les calculs pour le paramètre de rotation à 50 rpm

Profil dissolution PIROXICAM GELULE 20 mg (Milieu: HCL0.1N) F1 RT 50rpm												
TEMPS DE LA DISSOLUTION					5 Minutes		10 Minutes		20 Minutes		30 Minutes	
FDE					0,000222		0,0002222		0,0002		2E-04	
STD	Pt (mg)	ABS T	FDT	ACT (%)	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %
PIROXICAM	10,0	0,1801	0,0004	99,6								
CP 1					0,0870	49,27	0,1130	56,74	0,1396	72,97	0,1412	71,77
CP 2					0,0898	50,67	0,1146	57,54	0,1342	70,28	0,1481	75,21
GV					-0,0120		-0,0010		-0,0070		-0,0030	
moyenne (%)					50,0		57,1		71,6		73,5	
min (%)					49,27		56,74		70,28		71,77	
max (%)					50,67		57,54		72,97		75,21	
Eactype					0,99		0,56		1,90		2,43	
RSD%					2,0		1,0		2,7		3,3	

Profil dissolution PIROXICAM GELULE 20 mg (Milieu: HCL0.1N) F2 RT 50rpm												
TEMPS DE LA DISSOLUTION					5 Minutes		10 Minutes		20 Minutes		30 Minutes	
FDE						0,000222		0,0002222		0,0002		2E-04
STD	Pt (mg)	ABST	FDT	ACT (%)								
PIROXICAM	10,0	0,1801	0,0004	99,6	ABSESS	T%	ABSESS	T%	ABSESS	T%	ABSESS	T%
CP 1					0,0727	42,16	0,1185	59,48	0,1124	59,43	0,1331	67,74
CP 2					0,0300	20,90	0,0815	41,06	0,1001	53,31	0,1178	60,12
GV					-0,0120		-0,0010		-0,0070		-0,0030	
moyenne (%)					31,5		50,3		56,4		63,9	
min (%)					20,90		41,06		53,31		60,12	
max (%)					42,16		59,48		59,43		67,74	
Eactype					15,03		13,02		4,33		5,38	
RSD%					47,7		25,9		7,7		8,4	

Profil dissolution PIROXICAM GELULE 20 mg (Milieu: HCl0.1N) F3 RT 50rpm													
TEMPS DE LA DISSOLUTION					5 Minutes		10 Minutes		20 Minutes		30 Minutes		
FDE						0,000222		0,0002222		0,0002		2E-04	
STD	Pt (mg)	ABST	FDT	ACT (%)	ABSESS	T %	ABSESS	T %	ABSESS	T %	ABSESS	T %	
PIROXICAM	10,0	0,1801	0,0004	99,6									
					CP 1	0,1091	60,27	0,1362	68,29	0,1394	72,87	0,1403	71,32
					CP 2	0,0311	21,45	0,1105	55,50	0,1321	69,23	0,1490	75,65
					GV		-0,0120		-0,0010		-0,0070		-0,0030
moyenne (%)					40,9		61,9		71,1		73,5		
min (%)					21,45		55,50		69,23		71,32		
max (%)					60,27		68,29		72,87		75,65		
Eactype					27,45		9,04		2,57		3,06		
RSD%					67,2		14,6		3,6		4,2		

Les calculs pour le paramètre de rotation à 75 rpm

Profil dissolution PIROXICAM GELULE 20 mg (Milieu: HClO.1N) F1 RT 75rpm												
TEMPS DE LA DISSOLUTION					5 Minutes		10 Minutes		20 Minutes		30 Minutes	
FDE						0,000222		0,0002222		0,0002		2E-04
STD	Pt (mg)	ABS T	FDT	ACT (%)	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %
PIROXICAM	10,0	0,1733	0,0004	99,6								
CP 1					0,1053	60,67	0,1491	80,17	0,1686	93,42	0,1769	101,49
CP 2					0,1167	66,57	0,1517	81,52	0,1787	98,64	0,1634	94,50
GV					-0,0120		-0,0059		-0,0120		-0,0193	
moyenne (%)					63,6		80,8		96,0		98,0	
min (%)					60,67		80,17		93,42		94,50	
max (%)					66,57		81,52		98,64		101,49	
Eacrtpe					4,17		0,95		3,69		4,94	
RSD%					6,6		1,2		3,8		5,0	

Profil dissolution PIROXICAM GELULE 20 mg (Milieu: HClO.1N) F2 RT 75rpm												
TEMPS DE LA DISSOLUTION					5 Minutes		10 Minutes		20 Minutes		30 Minutes	
FDE						0,000222		0,0002222		0,0002		2E-04
STD	Pt (mg)	ABST	FDT	ACT (%)	ABSESS	T %	ABSESS	T %	ABSESS	T %	ABSESS	T %
PIROXICAM	10,0	0,1733	0,0004	99,6								
CP 1					0,1190	67,76	0,1450	78,05	0,1724	95,38	0,1733	99,62
CP 2					0,1086	62,38	0,1478	79,50	0,1521	84,88	0,1626	94,09
GV					-0,0120		-0,0059		-0,0120		-0,0193	
moyenne (%)					65,1		78,8		90,1		96,9	
min (%)					62,38		78,05		84,88		94,09	
max (%)					67,76		79,50		95,38		99,62	
Eactrype					3,80		1,02		7,42		3,91	
RSD%					5,8		1,3		8,2		4,0	

Profil dissolution PIROXICAM GELULE 20 mg (Milieu: HClO.1N) F3 RT 75rpm												
TEMPS DE LA DISSOLUTION					5 Minutes		10 Minutes		20 Minutes		30 Minutes	
FDE						0,000222		0,0002222		0,0002		2E-04
STD	Pt (mg)	ABS T	FDT	ACT (%)	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %
PIROXICAM	10,0	0,1733	0,0004	99,6								
CP 1					0,1150	65,69	0,1631	87,42	0,1753	96,88	0,1741	100,04
CP 2					0,1430	80,17	0,1520	81,67	0,1758	97,14	0,1728	99,36
GV					-0,0120		-0,0059		-0,0120		-0,0193	
moyenne (%)					72,9		84,5		97,0		99,7	
min (%)					65,69		81,67		96,88		99,36	
max (%)					80,17		87,42		97,14		100,04	
Eactype					10,24		4,06		0,18		0,48	
RSD%					14,0		4,8		0,2		0,5	

Les calculs pour le paramètre de rotation à 100rpm

Profil dissolution PIROXICAM GELULE 20 mg (Milieu: HClO.1N) F1 RT 100rpm												
TEMPS DE LA DISSOLUTION					5 Minutes		10 Minutes		20 Minutes		30 Minutes	
FDE						0,000222		0,0002222		0,0002		2E-04
STD	Pt (mg)	ABS T	FDT	ACT (%)	ABSESS	T %	ABSESS	T %	ABSESS	T %	ABSESS	T %
PIROXICAM	10,0	0,1820	0,0004	99,6								
CP 1												
CP 2					0,1039	64,96	0,1685	95,80	0,1503	86,34	0,1753	96,19
GV					0,1018	63,93	0,1153	69,59	0,1614	91,81	0,1722	94,66
					-0,0280		-0,0260		-0,0250		-0,0200	
moyenne (%)					64,4		82,7		89,1		95,4	
min (%)					63,93		69,59		86,34		94,66	
max (%)					64,96		95,80		91,81		96,19	
Eactrype					0,73		18,53		3,87		1,08	
RSD%					1,1		22,4		4,3		1,1	

Profil dissolution PIROXICAM GELULE 20 mg (Milieu: HCL0.1N) F2 RT 100rpm										
TEMPS DE LA DISSOLUTION				5 Minutes		10 Minutes		20 Minutes		30 Minutes
FDE					0,000222		0,0002222		0,0002	2E-04
STD	Pt (mg)	ABS T	FDT	ACT (%)	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %
PIROXICAM	10,0	0,1820	0,0004	99,6						
CP 1					0,0635	45,07	0,1148	69,35	0,1411	81,81
CP 2					0,0608	43,74	0,0999	62,01	0,1472	84,81
GV					-0,0280		-0,0260		-0,0250	-0,0200
moyenne (%)					44,4		65,7		83,3	87,4
min (%)					43,74		62,01		81,81	85,65
max (%)					45,07		69,35		84,81	89,20
Eactrype					0,94		5,19		2,12	2,51
RSD%					2,1		7,9		2,6	2,9

Profil dissolution PIROXICAM GELULE 20 mg (Milieu: HCL0.1N) F3 RT 100rpm												
TEMPS DE LA DISSOLUTION					5 Minutes		10 Minutes		20 Minutes		30 Minutes	
FDE						0,000222		0,0002222		0,0002		2E-04
STD	Pt (mg)	ABS T	FDT	ACT (%)	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %	ABS ESS	T %
PIROXICAM	10,0	0,1820	0,0004	99,6								
CP 1					0,1012	63,63	0,1526	87,97	0,1541	88,21	0,1547	86,04
CP 2					0,0892	57,72	0,1307	77,18	0,1562	89,25	0,1583	87,82
GV					-0,0280		-0,0260		-0,0250		-0,0200	
moyenne (%)					60,7		82,6		88,7		86,9	
min (%)					57,72		77,18		88,21		86,04	
max (%)					63,63		87,97		89,25		87,82	
Eacrtype					4,18		7,63		0,73		1,25	
RSD%					6,9		9,2		0,8		1,4	

ANNEXE 6: FDS du Laurylsulfate de Sodium

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: **4360**
Version: **1.0 fr**

date d'établissement: 02.09.2015

RUBRIQUE 1: Identification de la substance/du mélange et de la société/l'entreprise

1.1 Identificateur de produit

Identification de la substance	SDS / sodium laurylsulfate
Numéro d'article	4360
Numéro d'enregistrement (REACH)	01-2119489461-32-xxxx
Numéro CE	205-788-1
Numéro CAS	151-21-3

1.2 Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées

Utilisations identifiées: substance chimique de laboratoire

1.3 Renseignements concernant le fournisseur de la fiche de données de sécurité

Carl Roth GmbH + Co KG
Schoemperlenstr. 3-5
D-76185 Karlsruhe
Allemagne

Téléphone: +49 (0) 721 - 56 06 0
Téléfax: +49 (0) 721 - 56 06 149
e-mail: sicherheit@carlroth.de
Site web: www.carlroth.de

Personne compétente responsable de la fiche de données de sécurité : Division sécurité au travail et protection de l'environnement

e-mail (personne compétente) : sicherheit@carlroth.de

1.4 Numéro d'appel d'urgence

Service d'information d'urgence

Nom	Téléphone
Institut National de Recherche et de Sécurité I.N.R.S.	01 45 42 59 59

RUBRIQUE 2: Identification des dangers

2.1 Classification de la substance ou du mélange

Classification opérée conformément au règlement (CE) no 1272/2008 (CLP)

Classification selon SGH			
Rubrique	Classe de danger	Classe et catégorie de danger	Mention de danger
2.7	matières solides inflammables	(Flam. Sol. 2)	H228
3.10	toxicité aiguë (orale)	(Acute Tox. 4)	H302
3.11	toxicité aiguë (inhalation)	(Acute Tox. 4)	H332
3.2	corrosion cutanée/irritation cutanée	(Skin Irrit. 2)	H315
3.3	lésion oculaire grave/sévère irritation des yeux	(Eye Dam. 1)	H318

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate $\geq 99\%$, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

Classification selon SGH

Rubrique	Classe de danger	Classe et catégorie de danger	Mention de danger
3.8R	toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique (irritation des voies respiratoires)	(STOT SE 3)	H335
4.1C	dangereux pour le milieu aquatique - danger chronique	(Aquatic Chronic 3)	H412

Remarques

Pour le texte intégral des phrases R, H et EUH: voir la RUBRIQUE 16.

2.2 Éléments d'étiquetage

Étiquetage selon le règlement (CE) no 1272/2008 (CLP)

Mention d'avertissement **Danger**

Pictogrammes



Mentions de danger

H228 Matière solide inflammable.
H302+H332 Nocif en cas d'ingestion ou d'inhalation.
H315 Provoque une irritation cutanée.
H318 Provoque des lésions oculaires graves.
H335 Peut irriter les voies respiratoires.
H412 Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

Conseils de prudence

Conseils de prudence - prévention

P210 Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation. Ne pas fumer.
P261 Éviter de respirer les poussières.
P280 Porter des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux.

Conseils de prudence - intervention

P302+P352 EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: Laver abondamment à l'eau.
P305+P351+P338 EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.
P312 Appeler un CENTRE ANTIPOISON/un médecin en cas de malaise.

Étiquetage de paquets dont le contenu n'excède pas 125 ml

Mention d'avertissement: **Danger**

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

Symbole(s)



H318
H412

Provoque des lésions oculaires graves.
Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

P280

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.

P305+P351+P338

EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.

2.3 Autres dangers

Il n'y a aucune information additionnelle.

RUBRIQUE 3: Composition/informations sur les composants

3.1 Substances

Nom de la substance	SDS / sodium laurylsulfate
Numéro d'enregistrement (REACH)	01-2119489461-32-xxxx
Numéro CE	205-788-1
Numéro CAS	151-21-3
Formule moléculaire	C ₁₂ H ₂₆ O ₄ S.Na
Masse molaire	288,4 g/mol

RUBRIQUE 4: Premiers secours

4.1 Description des premiers secours



Notes générales

Enlever les vêtements contaminés.

Après inhalation

Fournir de l'air frais. En cas de malaise ou en cas de doute, consulter un médecin.

Après contact cutané

Rincer la peau à l'eau/se doucher. En cas de malaise ou en cas de doute, consulter un médecin.

Après contact oculaire

En cas de contact avec les yeux, paupière ouverte rincer immédiatement à l'eau courante 10 à 15 minutes et consulter un ophtamologiste.

Après ingestion

Rincer la bouche avec de l'eau (seulement si la personne est consciente). Appeler un médecin.

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: **4360**

4.2 Principaux symptômes et effets, aigus et différés

Après contact avec les yeux: Risque de lésions oculaires graves,
Après contact avec la peau: Prurit, Rougeur locale,
En cas d'ingestion: Douleurs abdominales, Vomissements, Cause une irritation légère à modérée,
En cas d'inhalation: Toux, Dyspnée, Irritation pulmonaire

4.3 Indication des éventuels soins médicaux immédiats et traitements particuliers nécessaires

aucune

RUBRIQUE 5: Mesures de lutte contre l'incendie

5.1 Moyens d'extinction

Moyens d'extinction appropriés

Adapter les mesures d'extinction au milieu environnant
l'eau pulvérisée, mousse, poudre d'extincteur à sec, dioxyde de carbone (CO₂)

Moyens d'extinction inappropriés

jet d'eau à pleine puissance

5.2 Dangers particuliers résultant de la substance ou du mélange

Combustible.

Produits de combustion dangereux

En cas d'incendie, risque de dégagement de: monoxyde de carbone (CO), dioxyde de carbone (CO₂), oxydes de soufre (SO_x)

5.3 Conseils aux pompiers

Ne pas laisser l'eau d'extinction s'écouler dans les égouts. Combattre l'incendie à distance en prenant les précautions normales. Porter un appareil respiratoire autonome.

Équipements de protection particuliers des pompiers

Vêtements de protection contre les produits chimiques liquides et gazeux, y compris les aérosols liquides et les particules solides. Appareil respiratoire autonome (APR). Appareil respiratoire autonome (EN 133).

RUBRIQUE 6: Mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle

6.1 Précautions individuelles, équipement de protection et procédures d'urgence

Pour les non-secouristes

Le port d'un équipement de protection approprié (y compris l'équipement de protection individuelle visé à la rubrique 8 de la fiche de données de sécurité) afin de prévenir toute contamination de la peau, des yeux et des vêtements personnels. Ne pas respirer les poussières. Éviter tout contact avec la peau, les yeux et les vêtements.

6.2 Précautions pour la protection de l'environnement

Éviter la contamination des égouts, des eaux de surface et des eaux souterraines. Retenir et éliminer l'eau de lavage contaminé.

6.3 Méthodes et matériel de confinement et de nettoyage

Conseils concernant le confinement d'un déversement

Couverture des égouts.

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

Conseils concernant le nettoyage d'un déversement

Ramasser mécaniquement. La lutte contre les poussières.

Toute autre information concernant les déversements et les dispersions

Placer dans un récipient approprié pour l'élimination.

Référence à d'autres rubriques

Produits de combustion dangereux: voir la rubrique 5. Équipement de protection individuel: voir rubrique 8. Matières incompatibles: voir rubrique 10. Considérations relatives à l'élimination: voir rubrique 13.

RUBRIQUE 7: Manipulation et stockage

7.1 Précautions à prendre pour une manipulation sans danger

Mettre à disposition une ventilation suffisante.

• Mesures destinées à prévenir les incendies et à empêcher la production de particules en suspension et de poussières

Élimination de dépôts de poussières.

Conseils d'ordre général en matière d'hygiène du travail

Se laver les mains avant les pauses et à la fin du travail. Conserver à l'écart des aliments et boissons, y compris ceux pour animaux. Ne pas fumer pendant l'utilisation.

7.2 Conditions d'un stockage sûr, y compris d'éventuelles incompatibilités

Stocker dans un endroit sec.

Substances ou mélanges incompatibles

Observez le stockage compatible de produits chimiques.

Considération des autres conseils

Non requis.

• Exigences en matière de ventilation

Utilisation d'une ventilation locale et générale.

• Conception particulière des locaux ou des réservoirs de stockage

Température de stockage recommandée: 15 - 25 °C.

7.3 Utilisation(s) finale(s) particulière(s)

Aucune information disponible.

RUBRIQUE 8: Contrôles de l'exposition/protection individuelle

8.1 Paramètres de contrôle

Valeurs limites nationales

Valeurs limites d'exposition professionnelle (limites d'exposition sur le lieu de travail)

Pays	Nom de l'agent	No CAS	Mention	Identificateur	VME [mg/m³]	VLCT [mg/m³]	Source
FR	poussières réputées sans effet spécifique		i	VME	10		INRS
FR	poussières réputées sans effet spécifique		r	VME	5		INRS

Mention

i Fraction inhalable

r Fraction alvéolaire

VLCT Valeur limite court terme (limite d'exposition à court terme): valeur limite au-dessus de laquelle il ne devrait pas y avoir d'exposition et qui se rapporte à une période de quinze minutes, sauf indication contraire

VME Valeur limite de moyenne d'exposition (limite d'exposition à long terme): mesuré ou calculé par rapport à une période de référence de huit heures, moyenne pondérée dans le temps

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate $\geq 99\%$, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

DNEL/DMEL/PNEC pertinents et autres seuils d'exposition

• valeurs relatives à la santé humaine

Effet	Seuil d'exposition	Objectif de protection, voie d'exposition	Utilisé dans	Durée d'exposition
DNEL	4.060 mg/kg	homme, cutané	travailleur (industriel)	chronique - effets systémiques
DNEL	285 mg/m ³	homme, par inhalation	travailleur (industriel)	chronique - effets systémiques

• valeurs relatives pour l'environnement

Effet	Seuil d'exposition	Milieu de l'environnement	Durée d'exposition
PNEC	0,358 mg/cm ³	sédiments marins	continuellement
PNEC	0,01 mg/cm ³	eau de mer	continuellement
PNEC	3,58 mg/cm ³	sédiments d'eau douce	continuellement
PNEC	0,102 mg/cm ³	eau douce	continuellement
PNEC	1.084 mg/cm ³	installation de traitement des eaux usées (STP)	continuellement
PNEC	0,654 mg/cm ³	sol	continuellement
PNEC	0,176 mg/l	eau douce	court terme (cas isolé)
PNEC	0,0176 mg/l	eau de mer	court terme (cas isolé)
PNEC	1,35 mg/l	installation de traitement des eaux usées (STP)	court terme (cas isolé)
PNEC	6,97 mg/kg	sédiments d'eau douce	court terme (cas isolé)
PNEC	0,697 mg/kg	sédiments marins	court terme (cas isolé)
PNEC	1,29 mg/kg	sol	court terme (cas isolé)
PNEC	0,055 mg/l	eau	continuellement

8.2 Contrôles de l'exposition

Mesures de protection individuelle (équipement de protection individuelle)



Protection des yeux/du visage

Utilisation des lunettes de protection avec une protection sur les côtés.

Protection de la peau

• protection des mains

Porter des gants appropriés. Un gant de protection contre les substances chimiques selon la norme EN 374 est approprié. Pour un usage spécial il est recommandé de vérifier la résistance des gants de protection indiqué plus haut contre les produits chimiques avec le fournisseur de ces gants.

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

- **type de matière**

NBR (Caoutchouc nitrile)

- **épaisseur de la matière**

>0,11 mm.

- **délai normal ou minimal de rupture de la matière constitutive du gant**

>480 minutes (perméation: niveau 6)

- **mesures de protection diverse**

Faire des périodes de récupération pour la régénération de la peau. Une protection de la peau (crèmes barrières/pommades) est recommandée.

Protection respiratoire

Une protection respiratoire est nécessaire lors de: Dégagement de poussière. Filtre à particules (EN 143). P2 (filtre au moins 94 % des particules atmosphériques, code couleur: blanc). Il faut respecter les limitations du temps de port selon la Loi GefStoffV en relation avec les règles pour l'utilisation d'appareils de protection respiratoires.

Contrôles d'exposition liés à la protection de l'environnement

Éviter la contamination des égouts, des eaux de surface et des eaux souterraines.

RUBRIQUE 9: Propriétés physiques et chimiques

9.1 Informations sur les propriétés physiques et chimiques essentielles

Aspect

État physique	solide (poudre)
Couleur	crème
Odeur	inodore
Seuil olfactif	Il n'existe pas de données disponibles

Autres paramètres physiques et chimiques

(valeur de) pH	6 - 9 (eau: 10 g/l, 20 °C)
Point de fusion/point de congélation	205 °C
Point initial d'ébullition et intervalle d'ébullition	216 °C à 1.022 mbar
Point d'éclair	170 °C
Taux d'évaporation	il n'existe pas de données disponibles
Inflammabilité (solide, gaz)	Matière solide inflammable selon les critères du SGH

Limites d'explosivité

• limite inférieure d'explosivité (LIE)	cette information n'est pas disponible
• limite supérieure d'explosivité (LSE)	cette information n'est pas disponible
Limites d'explosivité des nuages de poussière	ces informations ne sont pas disponibles
Pression de vapeur	0,0018 hPa à 20 °C
Densité	1,1 g/cm³
Densité de vapeur	Cette information n'est pas disponible.
Densité globale	200 - 600 kg/m³
Densité relative	Des informations sur cette propriété ne sont pas

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

	disponibles.
<u>Solubilité(s)</u>	
Solubilité dans l'eau	150 g/l à 20 °C
<u>Coefficient de partage</u>	
n-octanol/eau (log KOW)	1,6 (exp.)
Carbone organique du sol/de l'eau (log KOC)	2,5 - 2,65 (25 °C) (ECHA)
Température d'auto-inflammabilité	310,5 °C - ECHA
Température de décomposition	>216 °C (ECHA)
Viscosité	non pertinent (matière solide)
Propriétés explosives	aucune
Propriétés comburantes	aucune
9.2 Autres informations	
Il n'y a aucune information additionnelle.	
Tension superficielle	25,2 mN/m (23 °C)

RUBRIQUE 10: Stabilité et réactivité

10.1 Réactivité

risque d'allumage

10.2 Stabilité chimique

Le matériau est stable dans les conditions ambiantes normales et prévisibles de stockage et de manipulation, en ce qui concerne la température et la pression.

10.3 Possibilité de réactions dangereuses

Vive réaction avec: Comburant puissant

10.4 Conditions à éviter

La décomposition s'opère à partir de températures de: >216 °C.

10.5 Matières incompatibles

Il n'y a aucune information additionnelle.

10.6 Produits de décomposition dangereux

Produits de combustion dangereux: voir la rubrique 5.

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

RUBRIQUE 11: Informations toxicologiques

11.1 Informations sur les effets toxicologiques

Toxicité aiguë

Nocif en cas d'ingestion.

Nocif par inhalation.

Voie d'exposition	Effet	Valeur	Espèce	Source
oral	LD50	1200 mg/kg	rat	ECHA
cutané	LD50	200 mg/kg	lapin	ECHA

Corrosion/irritation cutanée

Provoque une irritation cutanée.

Lésion oculaire grave/sévère irritation des yeux

Provoque des lésions oculaires graves.

Sensibilisation respiratoire ou cutanée

N'est pas classé comme sensibilisant respiratoire ou sensibilisant cutané.

Résumé de l'évaluation des propriétés CMR

N'est pas classé comme mutagène sur les cellules germinales, cancérogène ni toxique pour la reproduction

• Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique

Peut irriter les voies respiratoires.

• Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée

N'est pas classé comme un toxique spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée).

Danger en cas d'aspiration

N'est pas classé comme présentant un danger en cas d'aspiration.

Symptômes liés aux caractéristiques physiques, chimiques et toxicologiques

• En cas d'ingestion

douleurs abdominales, vomissements

• En cas de contact avec les yeux

Provoque des lésions oculaires graves

• En cas d'inhalation

Dyspnée, toux, L'inhalation de poussière peut causer une irritation des voies respiratoires

• En cas de contact avec la peau

prurit, rougeur locale

Autres informations

Aucune.

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

RUBRIQUE 12: Informations écologiques

12.1 Toxicité

Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

Toxicité aquatique (aiguë)

Effet	Valeur	Espèce	Source	Durée d'exposition
LC50	29 mg/l	poisson	ECHA	96 heures
ErC50	4,8 mg/l	algue	ECHA	72 heures
EC50	53 mg/l	algue	ECHA	72 heures

Toxicité aquatique (chronique)

Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

Effet	Valeur	Espèce	Source	Durée d'exposition
EC50	135 mg/l	micro-organismes	ECHA	3 h
NOEC	1,357 mg/l	poisson	ECHA	42 d

12.2 Processus de la dégradabilité

La substance est facilement biodégradable.

Demande Théorique en Oxygène: 2,025 mg/mg

Dioxyde de Carbone Théorique: 1,831 mg/mg

Demande Biochimique en Oxygène: 99% of ThSB / 5d

Processus	Vitesse de dégradation	Temps
biotique/abiotique	90 %	28 d
formation de dioxyde de carbone	95 %	28 d

12.3 Potentiel de bioaccumulation

Ne s'accumule pas de manière significative dans les organismes.

n-octanol/eau (log KOW)

1,6

12.4 Mobilité dans le sol

Des données ne sont pas disponibles.

Le coefficient normalisé basé sur la teneur en carbone organique (Organic Carbon)

2,5 - 2,65 (25 °C)

12.5 Résultats des évaluations PBT et vPvB

Des données ne sont pas disponibles.

12.6 Autres effets néfastes

Dangereux pour l'eau.

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

RUBRIQUE 13: Considérations relatives à l'élimination

13.1 Méthodes de traitement des déchets

Éliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux. Éliminer le contenu/récipient conformément à la réglementation locale/régionale/nationale/internationale.

Informations pertinentes pour l'évacuation des eaux usées

Ne pas jeter les résidus à l'égout. Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité.

Traitement des déchets des conteneurs/emballages

Il s'agit de déchets dangereux; seuls peuvent être utilisés les emballages agréés (par exemple selon ADR).

13.2 Dispositions pertinentes relatives à la prévention des déchets

Selon la branche professionnelle et le processus, la classification dans une catégorie de déchets doit être effectuée conformément à la directive allemande EAVK.

13.3 Remarques

Les déchets sont à trier selon les catégories qui peuvent être traitées séparément dans les installations locales ou nationales de gestion des déchets. Veuillez bien noter toute disposition nationale ou régionale pertinente.

RUBRIQUE 14: Informations relatives au transport

14.1	Numéro ONU	1325
14.2	Désignation officielle de transport de l'ONU	SOLIDE ORGANIQUE INFLAMMABLE, N.S.A.
	Composants dangereux	SDS / sodium laurylsulfate
14.3	Classe(s) de danger pour le transport	
	Classe	4.1 (matières solides inflammables)
14.4	Groupe d'emballage	III (matière faiblement dangereuse)
14.5	Dangers pour l'environnement	aucune (pas dangereux pour l'environnement selon le règlement sur les transports des marchandises dangereuses)
14.6	Précautions particulières à prendre par l'utilisateur	
	Les dispositions concernant les marchandises dangereuses (ADR) devront être aussi respectées à l'intérieur de ses installations.	
14.7	Transport en vrac conformément à l'annexe II de la convention MARPOL et au recueil IBC	
	Le transport en vrac de cargaisons n'est pas prévu.	
14.8	Informations pour chacun des règlements types des Nations unies	
	• Transport par route, par rail ou par voie navigable de marchandises dangereuses (ADR/RID/ADN)	
	Numéro ONU	1325
	Désignation officielle	SOLIDE ORGANIQUE INFLAMMABLE, N.S.A.
	Mentions à porter dans le document de bord	UN1325, SOLIDE ORGANIQUE INFLAMMABLE, N.S.A., (sulfate de sodium et de dodécyle), 4.1, III, (E)
	Classe	4.1
	Code de classification	F1
	Groupe d'emballage	III
	Étiquette(s) de danger	4.1

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: **4360**



Dispositions spéciales (DS)	274
Quantités exceptées (EQ)	E1
Quantités limitées (LQ)	5 kg
Catégorie de transport (CT)	3
Code de restriction en tunnels (CRT)	E
Numéro d'identification du danger	40

• Code maritime international des marchandises dangereuses (IMDG)

Numéro ONU	1325
Désignation officielle	FLAMMABLE SOLID, ORGANIC, N.O.S.
Mentions à porter dans la déclaration de l'expéditeur (shipper's declaration)	UN1325, SOLIDE ORGANIQUE INFLAMMABLE, N.S.A., (sulfate de sodium et de dodécyle), 4.1, III
Classe	4.1
Groupe d'emballage	III
Étiquette(s) de danger	4.1



Dispositions spéciales (DS)	223, 274, 915
Quantités exceptées (EQ)	E1
Quantités limitées (LQ)	5 kg
EmS	F-A, S-G
Catégorie de rangement (stowage category)	B

RUBRIQUE 15: Informations relatives à la réglementation

15.1 Réglementations/législation particulières à la substance ou au mélange en matière de sécurité, de santé et d'environnement

Dispositions pertinentes de l'Union européenne (UE)

• Règlement 649/2012/UE concernant les exportations et importations de produits chimiques dangereux (PIC)

Pas énuméré.

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: **4360**

• **Règlement 1005/2009/CE relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone (ODS)**
Pas énuméré.

• **Règlement 850/2004/CE concernant les polluants organiques persistants (POP)**
Pas énuméré.

• **Restrictions selon REACH, Annexe XVII**
pas énuméré

• **Liste des substances soumises à autorisation (REACH, Annexe XIV)**
pas énuméré

• **Réduction des émissions de composés organiques volatils dues à l'utilisation de solvants organiques dans certains vernis et peintures et dans les produits de retouche de véhicules (2004/42/CE, Directive Decopaint)**

Teneur en COV 100 %

Directive 2011/65/UE relative à la limitation de l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques (RoHS) - Annexe II
pas énuméré

Règlement 166/2006/CE concernant la création d'un registre européen des rejets et des transferts de polluants (PRTR)
pas énuméré

Directive 2000/60/CE établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau
pas énuméré

Inventaires nationaux

La substance est répertoriée dans les inventaires nationaux suivants:

- EINECS/ELINCS/NLP (Europe)
- REACH (Europe)

15.2 Évaluation de la sécurité chimique

Aucune évaluation de la sécurité chimique n'a été effectuée pour la substance.

RUBRIQUE 16: Autres informations

Abréviations et acronymes

Abr.	Description des abréviations utilisées
ADN	Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par voies de navigation intérieures
ADR	Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route
CAS	Chemical Abstracts Service (numéro d'enregistrement auprès du Chemical Abstracts Service. Identifiant numérique unique n'ayant aucune signification chimique)
CLP	Règlement (CE) no 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (Classification, Labelling and Packaging) des substances et des mélanges
CMR	Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction
COV	Composés Organiques Volatils
DMEL	Derived Minimal Effect Level (dose dérivée avec effet minimum)
DNEL	Derived No-Effect Level (dose dérivée sans effet)
EINECS	European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)
ELINCS	European List of Notified Chemical Substances (liste européenne des substances chimiques notifiées)

fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par le règlement no 2015/830/UE



SDS / sodium laurylsulfate ≥99 %, pour la biochimie

numéro d'article: 4360

Abr.	Description des abréviations utilisées
EmS	Emergency Schedule (plan d'urgence)
IMDG	International Maritime Dangerous Goods Code (code maritime international des marchandises dangereuses)
INRS	Aide mémoire technique INRS sur les valeurs limites d'exposition (ED 984) (http://www.inrs.fr/accueil/produits/medias/medias/publications.html?refINRS=ED%20984)
MARPOL	la convention internationale concernant la pollution de la mer (abrev. de "Marine Pollutant")
NLP	No-Longer Polymer (ne figure plus sur la liste des polymères)
PBT	Persistant, Bioaccumulable et Toxique
PNEC	Predicted No-Effect Concentration (concentration prédite sans effet)
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques)
RID	Règlement concernant le transport International ferroviaire des marchandises Dangereuses
SGH	"Système Général Harmonisé pour la classification et l'étiquetage des produits chimiques" développé par les Nations unies
vPvB	very Persistent and very Bioaccumulative (très persistant et très bioaccumulable)

Principales références bibliographiques et sources de données

- Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH), modifié par 2015/830/UE
- Règlement (CE) no 1272/2008 (CLP, UE SGH)

Liste des phrases (code et texte intégral comme indiqué dans le chapitre 2 et 3)

Code	Texte
H228	matière solide inflammable
H302	nocif en cas d'ingestion
H315	provoque une irritation cutanée
H318	provoque des lésions oculaires graves
H332	nocif par inhalation
H335	peut irriter les voies respiratoires
H412	nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Clause de non-responsabilité

Les informations figurant dans cette fiche de données de sécurité correspondent à nos connaissances actuelles au moment de l'impression. Ces informations visent à fournir des points de repère pour une manipulation sûre du produit objet de cette fiche de données de sécurité, concernant en particulier son stockage, sa mise en oeuvre, son transport et son élimination. Les indications ne sont pas applicables à d'autres produits. Dans la mesure où le produit est mélangé ou mis en oeuvre avec d'autres matériaux, cette fiche de données de sécurité n'est pas automatiquement valable pour la matière ainsi produite.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] Qualité et Assurance Qualité Normalisation et Certification - 2012-2013 -
UNIVERSITE MOHAMMED V – AGDAL - FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE - Pr. A. SABBAR

- [2] U.S. Food and Drug Administration. 2010. 21 CFR 211, Current Good
Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. [En ligne] 2010. [Citation :
27 06 2010.] <http://www.fda.gov> (consulté en Septembre 2017)

- [3] EMEA. Note for guidance on process validation - (CPMP/QWP/848/96,
EMA/CVMP/598/99), Mars 2001.

- [4] CHAUDHARY Kamy, RANA A. C., BALA Rajni, et al.. Review : Scale up
process of tablet production : A prospective discussion. International Journal of
Pharmacy and Biological Sciences [en ligne]. Juillet-Septembre 2012, volume 2,
issue 3, pp. 223-239. Disponible sur : <http://www.ijpbsonline.com/issue-3-2012.html> (consulté en Janvier 2014).

- [5] U.S. Food and Drug Administration. 2010. 21 CFR 211, Current Good
Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. [En ligne] 2010. [Citation :
27 06 2010.] <http://www.fda.gov> (consulté en Septembre 2017)

- [6] LETHIELLEUX M. Statistique descriptive. 7^{ème} Edition. Paris : Dunod, 2013, 160
p.

- [7] U.S. Food and Drug Administration. 2010. 21 CFR 211, Current Good
Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. [En ligne] 2010. [Citation :
27 06 2010.] <http://www.fda.gov> (consulté en Septembre 2017)

- [8] FDA. FDA's Origin & Functions [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/default.htm> (consulté
en Décembre 2013).

- [9] FDA. Process Validation : General Principles and Practices, Guidance for Industry. Janvier 2011.
- [10] LETHIELLEUX M. Statistique descriptive. 7^{ème} Edition. Paris : Dunod, 2013, 160 p.
- [11] PharmOut. White Paper - EMA Draft Guidance : Process Validation - The changing face of validation [en ligne]. 2013. Disponible sur : <http://www.pharmout.net> (consulté en Janvier 2014).
- [12] Vous avez dit Quality by Design ? - LA QUALITÉ AU COEUR DE LA STRATÉGIE. <http://www.serateclab.com> (consulté en Juillet 2017)
- [13] Application de l'ICH Q9 "Quality risk Management" au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique: conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés - Lucie Rabaud - Juin 2008
- [14] « Santé Canada Ligne directrice » ICH thème Q8(R2) Développement Pharmaceutique - 2016/02/10
- [15] « Santé Canada Ligne directrice » ICH thème Q9 Gestion des risques liés à la qualité - 2016/02/05
- [16] ICH Q9 “Quality Risk Management” - An Industry View, Peter H. Gouch, Eli Lilly and Company, 22 Nov. 2004.
- [17] ICHQ 10 « Système Qualité Pharmaceutique » - paragraphe 1.7 « Eléments de conception et contenu »
- [18] ICHQ 10 « Système Qualité Pharmaceutique » - paragraphe 1.8 « Le manuel qualité »

- [19] MORENAS J. Système de management de la qualité : ICH Q10. STP Pharma Pratiques, Sept.-Oct. 2007, vol. 17, n°5, pp. 363-368.
- [20] ANSM - BPF 2015 chapitre 4 « Documentation »: Principe
- [21] Guidance for industry, Process validation: general principles and practices. - January 2011, revision 1.
- [22] Draft guideline on process validation. - EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012-rev1.
- [23] ICHQ 10 « Système Qualité Pharmaceutique » - paragraphe 1.7 « Eléments de conception et contenu »
- [24] Guidance document on the content of the <co>rapporteur D80 Critical assessment report.
- [25] ELISSONDO Bernard, OLLIVIER Roland. L'industrie pharmaceutique en mutation Qualitique [en ligne]. Mars 2012, n°232, pp. 13-36. Disponible sur : http://aktehom.com/wp-content/uploads/files/AKTEHOM_avis_expert_201203_Qualitique_Industrie_Pharma_mutati on.pdf (consulté en Janvier 2014).
- [26] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development - Q8 (R2), Août 2009.
- [27] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development - Q8 (R2), Août 2009.
- [28] ELISSONDO Bernard, OLLIVIER Roland. L'industrie pharmaceutique en mutation Qualitique [en ligne]. Mars 2012, n°232, pp. 13-36. Disponible sur : http://aktehom.com/wp-content/uploads/files/AKTEHOM_avis_expert_201203_Qualitique_Industrie_Pharma_mutati on.pdf (consulté en Janvier 2014).

- [29] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development - Q8 (R2), Août 2009.
- [30] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)- Q11, Mai 2012.
- [31] FLOCH C. ICH Q8, Q9, Q10 update. STP Pharma Pratiques, Sept.-Oct. 2008, vol. 18, n°5, pp. 363-369.
- [32] BUTTERELL P. How to apply risk management in validation ? STP Pharma Pratiques, Sept.-Oct. 2008, vol. 18, n°5, pp. 427-431.
- [33] Chemical Book, piroxicam, [en ligne], http://www.chemicalbook.com/Search_EN.aspx?keyword=piroxicam, consulté le 19 août 2013. Haute Autorité de Santé. Brexin, cycladol, feldene, proxalyoc (piroxicam), anti-inflammatoire non stéroïdien. 2009 [En ligne] Consultable à l'URL: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_834675/brexin-cycladol-feldene-proxalyoc-piroxicam-anti-inflammatoire-nonsteroidien [Consulté le 22 avril 2013].
- [34] C. Rossi, L. Dias, M. Donato, A. Martins, M. Bergold, and E. Froehlich. Development and validation of dissolution test for ritonavir soft gelatin capsules based on in vivo data. International Journal of Pharmaceutics 2007
- [35] J.Menegola, M.Steppe, Elfrides E.S.Schapoval. Dissolution test for citalopram in tablets and comparison of in vitro dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2007
- [36] V.Garcia, S.Paim, M.Steppe, Elfrides E.S.Schapoval. Development and validation of a dissolution test for rabeprazole sodium in coated tablets. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2006

- [37] W.Dewé, B.Govaerts, B.Boulanger, E.Rozet, P.Chiap, Ph.Hubert. Using total error as decision criterion in analytical method transfer; Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 2007
- [38] E.Rozet, W.Dewé, R.Morello, P.Chiap, F.Lecomte, E.Ziemons, K.S.Boos, B.Boulanger, J.Crommen, Ph.Hubert. Risk-based approach for the transfer of quantitative methods: Bioanalytical applications. Journal of Chromatography A 2008
- [39] E. Rozet, B.Mertens, W. Dewe, A. Ceccato, B. Govaerts, B. Boulanger, P. Chiap, B. Streel, J. Crommen, Ph. Hubert. The transfer of a LC-UV method for the determination of fenofibrate and fenofibric acid in Lidoses: Use of total error as decision criterion. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2006
- [40] E. Rozet, W. Dewé, E. Ziemonsa, A. Bouklouze, B. Boulanger, Ph. Hubert. Methodologies for the transfer of analytical methods: A review. Journal of Chromatography B 2009
- [41] Alain le Hir, Denis Brossard, Jean-Claude Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition 2009
- [42] Shayne Cox Gad. Production and Processes 1^{ière} édition 2008
- [43] Mark R. Berry, Michael D. Likar Pfizer. Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach Global. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2007
- [44] Shirzad Azarmi, Wilson Roac, Raimar L'öbenberg. Review Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. International Journal of Pharmaceutics 2007
- [45] James swarbrick. Encyclopedia of pharmaceutical technology 3^{ème} édition 2007

- [46] Cynthia K. Brown, Hitesh P.Chokshi, Beverly Nickerson, Robert A. Reed, Brian R. Rohrs, and Pankaj A. Shah. Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compound; Pharmaceutical Technology 2004
- [47] Han van de Waterbeemd, Hans Iennernas, Per Artursson. Drug bioavailability Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability 1^{ière} édition 2003
- [48] David B. Troy. Remington The science and practice of pharmacy 21^{ème} édition 2005
- [49] A. R. Paradkar. Biopharmaceutics & Pharmacokinetics 3^{ème} édition 2008.
- [50] Anne collignon, robert farinotti, martine beljean-leymarie,christian doutremepuich. Medicaments. 3^{ème} édition 2007
- [51] Olivier Allo, Pascale Blanc, Marie-Ange Dalmasso. Pharmacie galénique BP. 2^{ème} édition 2005
- [52] Shein-Chung Chow, JEN-PEI LIU. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies 3^{ème} édition 2008
- [53] Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2000
- [54] « Atomic weights of the elements 2007 » sur www.chem.qmul.ac.uk
- [55] Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2000 Jul ; 30 (4) : 783-804.

- [56] 106. Galbraith EA, McKellar QA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam in dogs. Vet Rec. 1991 Jun 15 ; 128 (24) : 561-565.
- [57] « Vidal » sur : <https://www.vidal.fr/substances/2812/piroxicam/> mise à jour du 2013
- [58] « ANSM » sur : Résumé des caractéristiques du produit <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67633600&typedoc=R&ref=R0306961.htm>
- [59] “Drug Bank”: Lauryl sulfate de sodium. Sur = l’URL : <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00815>
- [60] DrugBank : Lauryl sulfate de sodium = URL: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00815>
- [61] Rossoff, IS manuel des médicaments vétérinaires. New York: Springer Publishing Company, 1974., p. 542
- [62] USEPA / Bureau de la prévention, des pesticides et des substances toxiques; Document d'information sur l'admissibilité de l'homologation - Lauryl Sulfate Salts p. 3 EPA-73B-F-93-Q09 (septembre 1993) Disponible à partir du 16 juin 2014
- [63] CAMEO Produits chimiques : SULFATE DE DODECYL, [SEL DE SODIUM] = URL: <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/8602>
- [64] Lewis, RJ Sr. (éd.) Les propriétés dangereuses de Sax de matériaux industriels. 11ème édition. Wiley-Interscience, Wiley & Fils, Inc. Hoboken, NJ. 2004., p. 3259
- [65] Agner T., Susceptibility of atopic dermatitis patients to irritant dermatitis caused by sodium lauryl sulphate, Acta Derm. Venereol., 1991, 71(4):296-300, PMID 1681644.

- [66] A. Nassif, S. C. Chan, F. J. Storrs et J. M. Hanifin, Abstract: Abnormal skinirritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis, Arch. Dermatol., novembre 1994, 130(11):1402, résumé [archive]
- [67] Marrakchi S, Maibach HI., Sodium lauryl sulfate-induced irritation in the human face: regional and age-related differences, Skin Pharmacol. Physiol. 2006, 19(3):177-80, Epub 4 mai 2006, PMID 16679819
- [68] CIR publication, Final Report on the Safety Assessment of Sodium Lauryl Sulfate and Ammonium Lauryl Sulfate, Journal of the American College of Toxicology, 1983, vol. 2, no 7, p. 127-181.
- [69] Loffler H, Effendy I., Skin susceptibility of atopic individuals, Department of Dermatology, University of Marburg, Allemagne, Contact Dermatitis., mai 1999, 40(5):239-42, PMID10344477
- [70] Rumor: Sodium Lauryl Sulfate Causes Cancer, The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, 13 octobre 2000, lire en ligne
- [71] Chahine L, Sempson N, Wagoner C., The effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous ulcers: a clinical study, Compend. Contin. Educ. Dent., décembre 1997, 18(12):1238-40, PMID9656847
- [72] Herlofson BB, Barkvoll P., The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers, Acta Odontol. Scand., juin 1996, 54(3):150-3, PMID 8811135
- [73] Direct Industry: <http://www.directindustry.fr/prod/pharma-test-apparatebau-ag/product-35060-1678999.html>
- [74] Richard Giasson. Cours de chimie de l'université de Montréal. Spectroscopie infrarouge. <http://www.chimie.umontreal.ca/CHM1312/partie2.pdf>

- [75] M. Le moniteur de l'internat. Tome 1. Toxicologie Sciences Mathématiques, Physiques et chimiques. Ed : Wolters Kluwer. 2005
- [76] Méthodes spectrophotométriques. Sur l'URL de l'EDUC NET = <http://www.educnet.education.fr/rnchimie/phys/spectro/cours/spectro.htm>)

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 public, 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.

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

اقسم بالله العظيم

ان اراقب الله في مهنتي.

ان ابجل اساتذتي الذين تعلمت على ايديهم مبادئ مهنتي
واعترف لهم بالجميل وابقى دائما وفيا لتعاليمهم.

ان ازاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح
الصحة العمومية، وان لا اقصر ابدا في مسؤوليتي
وواجباتي اتجاه المريض وكرامته الانسانية.

ان التزم اثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها
وبادب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

ان لا افشي الاسرار التي قد تعهد الي او التي قد اطلع
عليها اثناء القيام بمهامي، وان لا اوافق على استعمال
معلوماتي لافساد الاخلاق او تشجيع الاعمال الاجرامية.

لاحضى بتقدير الناس ان انا تقيدت بعهودي، او احتقر من
طرف زملائي ان انا لم افي بالتزاماتي.

والله على ما اقول شهيد.

**الجودة من خلال التصميم:
نظرية المقاربة الجديدة للجودة من خلال التصميم
وحالة تطبيقية لتنفيذها في صناعة الأدوية**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: محمد آيت برك

المزاد في 17 شتنبر 1991 بمراكش (المغرب)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ك.ب.د – ا.س.ش – مضاد الالتهابات – فضاء التصميم –
الصناعة الصيدلانية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية

مشرف

السيد: يونس رحالي

أستاذ في الصيدلة الغالبية

أعضاء

{

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: رشيد النجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية