

## Chapitre 3

### 1. Définition de la qualité

Selon l'ISO (International Standard Organisation), la qualité est définie comme « Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. »

Lorsqu'on parle dans les BPF de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire à la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM.

### 2. Le système qualité pharmaceutique

Le système qualité pharmaceutique désigne l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Un système qualité approprié pour la fabrication de médicaments doit garantir que :

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

- ✓ Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations.
- ✓ Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs.
- ✓ Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées.
- ✓ Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations.
- ✓ Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

### 3. Les concepts liés à la qualité pharmaceutique

#### 3.1. Assurance qualité

C'est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus.

#### 3.2. Contrôle de la qualité

Il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

1. Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse.
2. Des échantillons sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé.
3. Les méthodes de contrôle sont validées.
4. Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures sont effectivement appliquées.
5. Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés.
6. Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles en vue d'être comparés aux spécifications.
7. Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées.

8. Des échantillons de référence sont conservés en quantité suffisante, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire.

### 3.3. Gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

Le système de gestion du risque qualité doit garantir que:

- ✓ L'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient.
- ✓ Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

## 4. Médicaments toxiques

### 4.1. Définition des substances vénéneuses

Il s'agit de toute substance qui introduite par voie quelconque dans le corps humain peut dans certains cas exercer une action nocive à une dose suffisamment faible.

Les médicaments comportant des substances vénéneuses, sont classés en de 3 listes englobant des produits différents:

#### Liste I

- ✓ Cette liste contient toutes les substances et préparations qui présentent une toxicité intrinsèque.

- ✓ On trouvera également les substances dont la toxicité est moindre, mais pouvant provoquer des troubles graves lors d'un usage prolongé.

### Liste II

- ✓ On retrouve dans cette liste l'ensemble des substances dont la nocivité est moins

importante que celle appartenant aux produits se trouvant dans la liste des stupéfiants.

### Liste des stupéfiants

- ✓ Elle englobe toutes les substances toxicomanogènes qui sont directement stupéifiantes comme la morphine ou encore la cocaïne.
- ✓ Cette liste prend aussi en compte les substances qui ne sont pas toxicomanogènes, mais qui une fois transformée en produits stupéfiants le deviennent.
- ✓ Elle inclut également les produits non toxicomanogènes qui sont utilisés à des fins non thérapeutiques (fortal, amphétamines...)

## 4.2. Préparation

Les substances et préparations dangereuses, de nature biologique ou chimique, sont classées en plusieurs catégories selon la nature du risque d'intoxication et l'étiquetage requis.

### Personnel

Le personnel manipulant des substances dangereuses est qualifié et régulièrement, formé.

Une formation initiale et continue spécifique est donnée au personnel concernant la nature des produits manipulés, les risques encourus et les dispositifs de protection adaptés.

L'habillement et les équipements sont adaptés à l'usage et au risque potentiel encouru.

Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place.

### Locaux

Les locaux sont dédiés à cette activité de préparation contenant des substances dangereuses.

Les locaux sont identifiés par une signalisation informative appropriée.

Toutes les surfaces sont conçues pour une parfaite inertie chimique évitant les risques d'adsorption ou de fixation des produits à risque et sont faciles à nettoyer.

Le système de ventilation des locaux est indépendant et également conçu de façon à éviter la contamination de l'environnement.

Les renouvellements d'air sont suffisants pour éviter la contamination du local de préparation et éviter l'accumulation de produits toxiques.

### Matériels

Les matériels et les dispositions mis en œuvre sont adaptés aux risques encourus.

Les matériels de préparation utilisés pour les produits à risque sont dédiés à cette activité. Ils sont faciles à nettoyer pour limiter la contamination.

## Préparation

La méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation.

Les méthodes de nettoyage sont appropriées et validées.

## Conditionnement

L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement est le plus court possible.

L'utilisation et les caractéristiques de l'emballage secondaire sont déterminées en fonction des risques de détérioration de l'emballage primaire jusqu'à son utilisation et notamment en cas de bris ou de fuite.

La fermeture de chaque emballage est contrôlée.

## Étiquetage

L'étiquetage suit les règles générales des bonnes pratiques et de la réglementation en vigueur. Il comporte, de plus, les mentions permettant d'indiquer les conditions particulières de conservation, de transport et d'élimination, de manipulation et les risques encourus.

## Rejets et déchets

L'élimination des déchets toxiques est conforme à la réglementation en vigueur.

Des dispositions adaptées sont prises pour éliminer ou traiter les effluents en provenance des locaux de préparation.

Tous les déchets de produits provenant de la préparation sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés.

La durée de stockage des déchets est limitée dans le temps.

## 5. Règlement industriel

Dans le secteur de la fabrication de produits pharmaceutiques, les autorités réglementaires et l'industrie attachent beaucoup d'importance au respect des pratiques et des procédures garantissant des niveaux élevés de qualité et de sécurité.

Les exigences réglementaires insistent sur les bonnes pratiques pour contrôler la qualité et la sécurité, du développement du médicament à sa distribution :

- ✓ **Découverte du médicament** : Bonnes pratiques de laboratoire.
- ✓ **Essais de médicaments** : Bonnes pratiques cliniques.
- ✓ **Fabrication** : Bonnes pratiques de fabrication.
- ✓ **Distribution** : Bonnes pratiques de distribution.
- ✓ **Stockage** : Bonnes pratiques de stockage.

## 6. Documentation et Système de qualité

La documentation fait partie du système de qualité pharmaceutique.

La documentation a besoin d'une structure uniforme et d'une terminologie uniforme. La terminologie des différents types de documents provient des directives BPF: les procédures, les instructions, les registres et les journaux de bord peuvent être distingués.

L'objet des différents documents est le suivant:

- Manuel de qualité: décrit le système qualité de la pharmacie. Il définit la structure de l'organisation, les responsabilités, la politique et les installations de la pharmacie, telles que les salles et l'équipement.

- Procédures: les procédures sont des documents qui décrivent toutes les actions, contrôles et autres mesures liées à une activité particulière.
- Enregistrements: un enregistrement est une copie papier ou électronique d'une information ou d'une série de données, utilisée par l'exploitant pour rendre compte des travaux effectués.
- Journaux de bord: un journal de bord décrit chronologiquement l'historique des équipements ou des locaux, comme le fonctionnement pendant l'utilisation, la maintenance, la mise à jour, le renouvellement et la réparation.
- Fichier: collecte d'informations sur un appareil spécifique ou un produit spécifique, y compris les descriptions techniques, la documentation complémentaire, la recherche, etc.

## 7. Formes des médicaments

### 7.1. Formes juridiques des médicaments

On distingue trois formes juridiques de médicaments :

- 1. Produits éthiques :** ces molécules sont protégées par un brevet, dont la durée est de 15-20 ans.
- 2. Génériques :** la formulation des médicaments éthiques est tombée dans le domaine public.
- 3. OTC (Over The Counter) :** ces molécules ne nécessitent pas d'être prescrites par le médecin, elles peuvent être achetées directement en pharmacie.

### 7.2. Formes galéniques des médicaments

La forme galénique (forme pharmaceutique) est la forme sous laquelle sont associés principes actifs et excipients pour constituer un médicament, elle doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. La forme pharmaceutique est choisie en fonction du site d'action, de la durée d'action et du malade.

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques.

### A. Voie orale

**Liquides pour usage oral :** sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié. Ils sont destinés à être avalés non dilués ou après dilution. Ils peuvent également être préparés avant l'emploi, à partir de préparations liquides concentrées, de poudres ou de granulés destinés à la préparation de liquides pour administration orale, en utilisant un véhicule approprié.

**Poudres et granulés pour solutions ou suspensions orales :** Ces présentations résolvent le problème de l'instabilité des principes actifs en milieu aqueux et aussi celui de l'instabilité des suspensions au cours de la conservation. Au moment de l'emploi, l'utilisateur ajoute une quantité déterminée d'eau et, par agitation, obtient une solution ou une suspension, généralement sucrée, qui se prend par cuillerées.

**Comprimés :** sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils ont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Destinés à être absorbés tels quels par la voie orale, cependant certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau. D'autres doivent rester dans la bouche en

vue d'exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament.

**Capsules :** sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif.

Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs en résultant la libération du contenu.

### B. Voie parentérale

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal.

**Les préparations injectables :** Solutions, émulsions ou dispersions de principes actifs dans de l'eau ou un liquide non aqueux, ou un mélange des deux. Les préparations injectables sont en général unidoses et le volume du contenu doit être tel qu'il permette le prélèvement de la dose nominale par une technique normale.

**Les préparations pour perfusion :** Solutions aqueuses ou émulsions en phase aqueuse externe stériles, normalement isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume.

### C. Voie rectale

**Suppositoires :** sont des préparations unidoses solides. Leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale.

### D. Voie ophtalmique

Les préparations ophtalmiques sont des préparations liquides, semi-solides ou solides stériles destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives, ou à être introduites dans le sac conjonctival.

**Collyres :** sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs principes actifs et destinées à l'instillation oculaire.

**Préparations ophtalmiques semi-solides :** Ce sont des pommades, crèmes ou gels stériles, destinés à être appliqués sur les conjonctives.

### E. Voie percutanée

Les préparations semi-solides pour application cutanée sont destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes actifs.

**Pommades :** Les pommades se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides.

**Crèmes :** sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse.