

**Plan de réduction de coûts et solutions au problème  
d'approvisionnement en matériaux d'analyse chromatographique  
dans un marché inflationniste et en baisse d'inventaire mondial**

**Note à l'attention de :**

- Sections des laboratoires de contrôle de la qualité et de développement analytique
- Direction des opérations
- Finances
- Affaires réglementaires

**Février 2009**

## Table des matières

<b>1. PRÉAMBULE</b>	<b>1</b>
<b>2. SOLUTIONS ENVISAGÉES</b>	<b>2</b>
<b>3. IMPLANTATION</b>	<b>4</b>
<b>4. REVUE DES PRATIQUES DE L'INDUSTRIE</b>	<b>6</b>
<b>5. RÉGLEMENTATION</b>	<b>8</b>
<b>6. CONCLUSION</b>	<b>9</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b>10</b>
<b>Tableau 1 Sommaire des conditions expérimentales selon USP des meilleurs vendeurs</b>	<b>10</b>

## 1. PRÉAMBULE

Le contexte économique actuel démontre de plus en plus l'augmentation rapide des coûts en approvisionnement des solvants organiques ainsi que de produits chimiques de haute pureté, c'est-à-dire destinés principalement à la chromatographie liquide (HPLC).

Plus particulièrement, l'acétonitrile est un matériau dont le coût ne cesse d'augmenter tandis que l'inventaire mondial est en constante baisse. L'acétonitrile est un solvant utilisé très largement en HPLC afin de réaliser les analyses nécessaires à la production et la mise en marché de produits.

Cette situation amène des dépassements de coûts imprévus en matériaux, des retards dans le développement de nouveaux projets et des ralentissements de la production. Cette situation implique donc des ralentissements des ventes.

En tant que partenaire d'affaires, nous tenons à vous informer que nous réagissons vivement à cette réalité et sommes en mesure de vous aider à palier à cette situation dès maintenant et vous donner le support nécessaire afin d'implanter de nouveaux processus opérationnels. Ceci non seulement pour traverser cette crise, mais dans le cadre d'un programme d'amélioration continue et la diminution du coût de revient de vos produits.

## 2. SOLUTIONS ENVISAGÉES

L'évolution de la chromatographie liquide, depuis le début des années 2000, a connu des succès remarquables. La pression sur les groupes de bioanalyse afin de maximiser les rendements lors de tests impliquant des quantités d'échantillons de plus en plus considérables a largement contribué au développement de technologies d'analyses plus performantes. Ces technologies sont de plus en plus utilisées dans les laboratoires de chimie analytique.

En effet, la performance de l'instrumentation en termes de reproductibilité et de précision ainsi que le développement de nouveaux matériaux utilisés à la séparation des composés, a permis une augmentation d'efficacité plus qu'impressionnante.

Cette efficacité se traduit par une diminution dramatique du temps d'analyse et donc de la quantité de matériaux nécessaires. C'est ici que tout se joue.

Cependant, la tendance démontre que les entreprises tendent à conserver les méthodes chromatographiques « classiques », c'est-à-dire les méthodes développées il y a plusieurs années à l'aide d'équipements et technologies beaucoup moins performants. On entend souvent que « cela diminue les risques malgré une baisse de productivité ». Heureusement, les choses sont en train de changer.

À titre d'exemple, l'utilisation de colonnes chromatographiques à haute résolution permet aujourd'hui de réduire jusqu'à 80 % le temps d'analyse des méthodes « classiques ». De plus, ces colonnes permettent maintenant l'utilisation de conditions extrêmes de pH et de température en toute sécurité, ce qui permet l'atteinte de conditions de séparation et de vitesse encore inespérées il y a de cela seulement quelques années.

Toutes ces améliorations et cette flexibilité permettent maintenant, dans plusieurs cas, de substituer l'acétonitrile par d'autres solvants beaucoup moins coûteux et dont l'approvisionnement n'est pas compromis.

Il ne faut pas oublier que traditionnellement, l'acétonitrile est souvent choisi comme solvant de départ par défaut, et si la méthode fonctionne bien, la tendance généralement admise est de ne pas investiguer la possibilité d'utiliser d'autres systèmes de solvants moins coûteux, moins toxiques et moins dommageables pour l'environnement comme par exemple, les alcools.

Il ne faut pas oublier que l'acétonitrile est un solvant de classe 2, considéré nocif. L'utilisation de quantités moindres ou d'alternatives ne fait qu'améliorer les conditions de travail des spécialistes en laboratoire.

En résumé, deux facteurs clés sont ici présentés :

- L'utilisation de technologies actuelles qui consomment moins de temps ressources
- La substitution de l'acétonitrile pour d'autres solvants

Ces deux facteurs mis ensemble représentent des économies et des gains d'efficacité réels et atteignables.

### 3. IMPLANTATION

#### **À court terme**

Le support que nous comptons donner à nos partenaires à court terme est l'évaluation des méthodes actuellement en cours dans les groupes d'assurance qualité afin de proposer des alternatives immédiates. Des modifications de méthodes simples et éligibles à un avis de modification annuel auprès de Santé Canada peuvent être effectuées dès maintenant.

Le CRBM est aussi en mesure d'utiliser sa force QC afin d'éliminer les retards, soit en solo ou en parallèle avec nos partenaires.

#### **À moyen terme**

Pour les prochains mois, nous suggérons une approche de révision et d'optimisation de méthodes en cours d'utilisation et de développement afin de s'assurer que les versions finales qui seront utilisées, ou seront bientôt implantées dans les groupes de QC, soient les plus efficaces possibles.

Notre groupe de développement et validation analytique est en mesure d'effectuer ce travail dans des délais raisonnables selon vos priorités. Que ce soit un tout nouveau projet ou la modernisation d'une ancienne méthode, nous vous accompagnons tout au long du processus.

De plus, durant cette période est incluse la revue des projets de stabilité. Cette étape est critique en deux sens. On doit en premier lieu s'assurer que les nouvelles méthodes soient comparables aux méthodes initiales en termes de résultats. On parle ici plus précisément des produits de dégradations inconnus. En ce qui concerne les dosages spécifiques, les analyses de produits de dégradation connus ou l'établissement des niveaux de contaminants, cela ne pose pas de problème.

Deuxièmement, les analyses de stabilités sont ici un point crucial dans le processus d'optimisation car elles représentent un volume d'analyse important. L'utilisation de méthodes plus performantes aide à rattraper les retards d'analyse et bien sûr, à réduire les coûts.



Le CRBM possède toute l'infrastructure pour recevoir des volumes importants de produits en stabilité. Tous les systèmes de stabilité sont validés et GMP. Notre équipe de spécialistes peut aussi travailler de concert avec nos partenaires afin d'abattre des projets de grande envergure.

### **À long terme**

Ce que nous voyons à long terme est l'ajustement des politiques corporatives et de procédures d'opération normalisées. Le CRBM est présent pour répondre à toutes les demandes d'ajustements et de justifications pouvant être requises par ces changements.

Nous nous positionnons non seulement comme fournisseur de services mais principalement comme partenaire d'affaires afin de vous faire bénéficier constamment des opportunités technologiques permettant l'amélioration continue.

#### 4. REVUE DES PRATIQUES DE L'INDUSTRIE

Selon les pharmacopées actuelles, on peut facilement constater par exemple, que les produits génériques les plus vendus au Canada selon IMS HEALTH utilisent des méthodes préconisant des technologies dépassées. Non seulement l'utilisation de l'acétonitrile fait augmenter les coûts de production mais le fait d'utiliser des colonnes chromatographiques énormes demande de long temps d'analyse et de matériaux.

Le gain important à faire ici est la ressource, autant humaine que matérielle. Comme le tableau annexé le démontre clairement, voilà les produits en tête de liste des ventes. On voit pertinemment bien que la majorité des produits nécessitent de l'acétonitrile (jusqu'à 90 % pour certains) et des colonnes de grands volumes selon les monographies officielles de USP. À titre de référence, plus la colonne est volumineuse, plus l'analyse est coûteuse.

Cette revue démontre clairement la tendance de l'industrie actuellement. Nous sommes à même de constater que le cocktail Acétonitrile et colonnes de grand volume menace les capacités des laboratoires.

Dans cette crise, il ne suffit pas de changer les colonnes et espérer que la métamorphose soit complétée. C'est là un travail délicat qui demande expérience et jugement.

Nous sommes très qualifiés à ce niveau et sommes en mesure d'émettre des recommandations claires quant aux travaux à effectuer, de les prendre en charge ainsi que les travaux connexes qui en découlent.

Un exemple concret est un programme de stabilité compromis par la crise actuelle. Le CRBM sera en mesure alors de :

- Modifier ou développer une méthode afin d'assurer la continuité du programme
- Effectuer les analyses justificatives ou la validation de méthodes
- Effectuer les analyses de stabilité



Nous sommes en fait votre meilleur partenaire afin d'effectuer ces ajustements nécessaires en regard de la crise actuelle. Dans un esprit collaboratif, nous nous assurons qu'il n'y ait pas de retard dans vos ventes et opérations en optimisant les activités.

Mentionnons en terminant que toute cette réflexion s'applique à d'autres techniques d'analyse comme par exemple le GC où des gains de productivité en termes de temps d'analyse est une opportunité d'optimisation appréciable. L'hélium nécessaire à la réalisation des analyses GC est un matériau dont les inventaires peuvent être aussi précaires.

## 5. RÉGLEMENTATION

Afin de permettre la mise en place de ces nouvelles méthodologies, le CRBM suggère, lors du développement, de comparer trois lots en utilisant les deux méthodologies. Ces analyses accompagnent les méthodes et les rapports de validation.

Cette vérification peut être faite à partir d'analyses antérieures fournies par le client ou par une analyse concomitante effectuée au CRBM selon la préférence du client.

Ces vérifications seront utiles et requises par le département de l'assurance qualité du client ainsi que par les diverses agences gouvernementales dont principalement Santé Canada lors de la présentation de notes de modifications ou de changements.

Le CRBM s'engage à assister le client dans les cas spéciaux où des expertises supplémentaires pourraient être demandées par les diverses agences réglementaires.

## 6. CONCLUSION

Depuis son ouverture, le CRBM s'est nettement démarqué par la qualité de son expertise, la précision de ses travaux et son engagement auprès de sa clientèle. La présente proposition est conforme à nos propres politiques de développement et validation de méthodes.

Nous avons démontré à plusieurs reprises, et ce, avec divers clients, la pertinence et la justification de ce type d'optimisation.

Aller de l'avant avec le CRBM comme partenaire d'affaires, c'est faire confiance à une équipe rigoureuse qui a fait ses preuves.

Nous comprenons l'urgence de la situation actuelle et nous vous proposons notre support. Cette stratégie d'avenir permettra de traverser la présente crise, mais surtout d'établir une augmentation d'efficacité et une diminution du coût de revient global des produits, non seulement en vente, mais aussi en développement.

### L'Équipe du CRBM

Michel Ouellet, spécialiste en développement

Julie Leblanc, spécialiste en validation

Jennifer Morissette, superviseure, QC

Frédéric Blouin, responsable AQ et infrastructures

Yves N. Dubé, développement des affaires

Steve Michaud, direction des affaires scientifiques

ANNEXE 1

Tableau 1 Sommaire des conditions expérimentales selon USP des meilleurs vendeurs

API	Innovateur	Volume de colonne élevé	Usage d'acétonitrile
Acebutolol	Monitan/sectral	X	
Amiodarone	Cordarone	X	pas encore USP
Atenolol	Tenormin	X	
Cephalexine	Keflex	X	
Clindamycine	Dalacin	X	
Clonazepam	Rivotril	X	X
Cyclobenzaprine	Flexeril	X	X
Diclofenac	Voltaren	X	
Diltiazem hcl	Cardizem CD	X	X
Famotidine	Pepcid	X	X
Fenofibrate	Lipidil micro	X	X
Fluoxetine	Prozac	X	X
Fluvoxamine	Luvox	X	X
Glyburide	Diabeta	X	X
Lisinopril	Prinivil/Zestril	X	X
Lorazepam	Ativan	X	X
Lovastatine	Mevacor	X	X
Metformin	Glucophage	X	
Metoprolol	Lopresor/betaloc	X	
Minocycline	Minocin	X	
Naproxen	Naprosyn	X	X
Ranitidine	Zantac	X	
Sotalol	Sotacor	X	X
Terazosine	Hytrin	X	X
Trazodone	Desyrel	X	X
Verapamil	Isoptin	X	X
Warfarin	Coumadin	X	X