



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

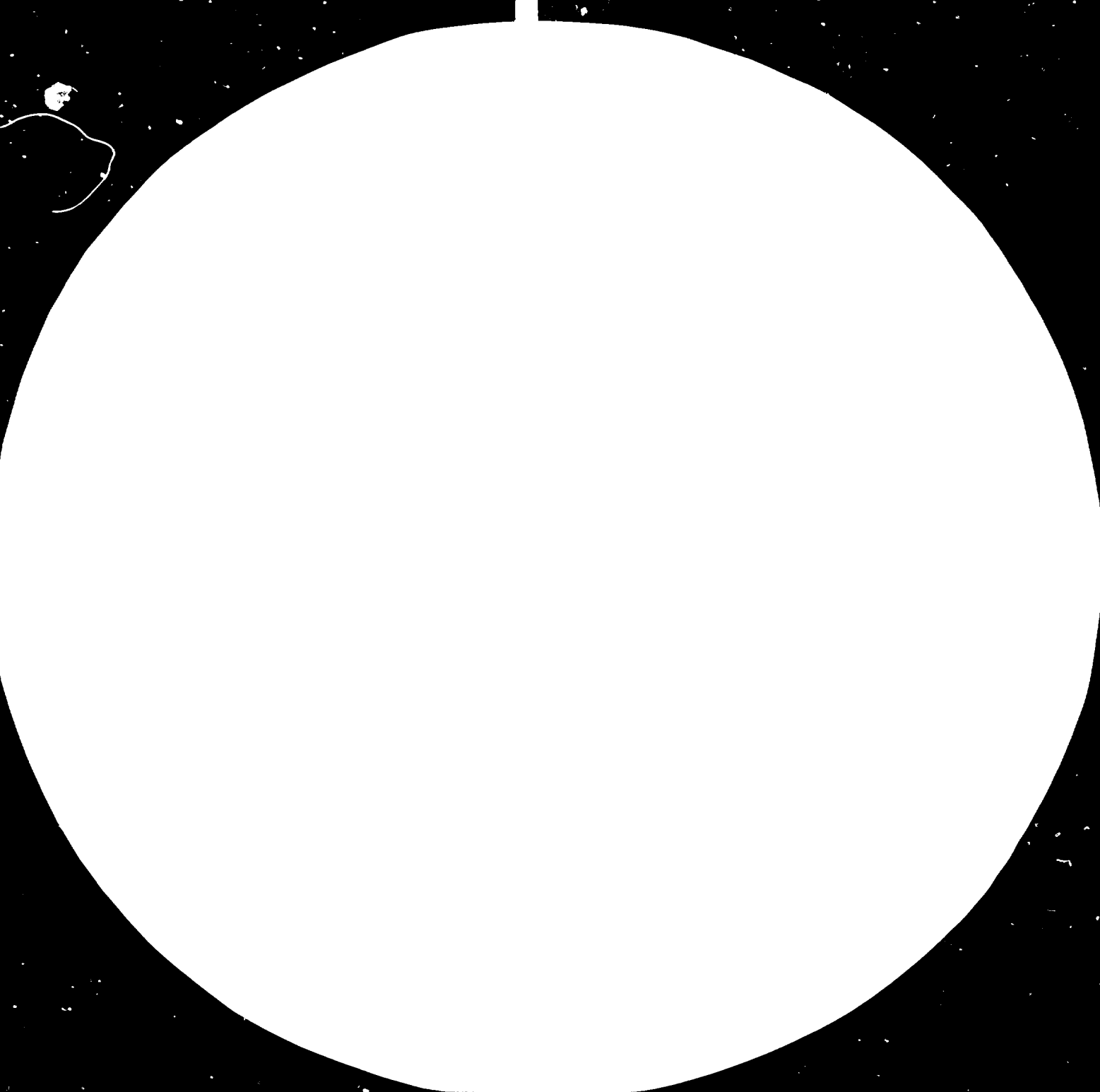
FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org





MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010A
(ANSI Z39.18) TEST CHART NO. 21



12537-F

Distr. LIMITEE

ID/WG.393/3/Rev.2*

3 octobre 1985

FRANCAIS

Original : ANGLAIS

Organisation des Nations Unies pour le développement industriel

Deuxième Consultation sur
l'industrie pharmaceutique

Budapest (Hongrie), 21-25 novembre 1983

POINTS A INCLURE, LE CAS ECHEANT, DANS LES ACCORDS DE LICENCE
EN VUE DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIE POUR LA PRODUCTION
DE PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES**

Document établi par
le Secrétariat de l'ONUDI

* Le document ID/WG.393/3/Rev.1 a été publié en espagnol et français
seulement.

** Traduction d'un texte n'ayant pas fait l'objet d'une mise au point
rédactionnelle.

AVANT-PROPOS

Le présent document constitue la version définitive recommandée par le Comité spécial d'experts*, après examen, dans l'avis qu'il a donné au Secrétariat de l'ONUDI conformément aux recommandations de la deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique, organisée à Budapest (Hongrie) du 21 au 25 novembre 1983. La troisième réunion du Comité spécial s'est tenue à Vienne, du 22 au 24 avril 1985, avec la participation des experts ci-après :

M. Alberto Mansur (Brésil), M. Ahmed Ali Aboul-Enein (Egypte), M. Antonio F. Cano-Martin (Espagne), M. Joseph M. Bernik (Etats-Unis d'Amérique), M. Daniel Biret (France), M. György Fekete (Hongrie), M. S. Ramanathan (Inde), Mme Catalina Sanchez (Philippines), M. Karl F. Gross (République fédérale d'Allemagne), M. Ernst Vischer (Suisse), M. Ali-ben Mohamed Stambouli (Tunisie), M. Richard B. Arnold (FIIM).

* Le Comité spécial a tenu sa deuxième réunion à Vienne, du 25 au 29 avril 1983, pour examiner le projet de ce document avant sa présentation à la deuxième Consultation. Les experts suivants ont participé aux travaux :

M. Luis Gustavo Florez (Groupe andin), M. Sebastian Bagó (Argentine), Mme Geneviève Abondo (Cameroun), M. Ahmed Ali Aboul-Enein (Egypte), M. Paul A. Belford (Etats-Unis d'Amérique), M. Daniel Biret (France), M. György Jancsó (Hongrie), M. S. Ramanathan (Inde), Mme Isabel Roque de Oliveira (Portugal), M. Karl F. Gross (République fédérale d'Allemagne), le Dr. Arnold Worlock (Royaume-Uni), M. Ernst Vischer (Suisse), M. Ali-ben Mohamed Stambouli (Tunisie), M. S.M. Peretz (FIIM).

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>	
AVANT-PROPOS		
I. INTRODUCTION	4	
1. Préface	4	
2. Objet, portée et teneur du présent document	4	
3. Principales caractéristiques de la production et de la vente de préparations pharmaceutiques	6	
4. Octroi de licences portant sur des préparations pharmaceutiques	8	
II. NOTES EXPLICATIVES ET MODELES DE CLAUSES	10	
1. Attendus	10	
2. Définitions	11	
3. Informations techniques	12	
4. Informations médicales et scientifiques. Enregistrement des produits	16	
5. Assistance technique	19	
6. Formation	20	
7. Brevets	22	
8. Marques de fabrique	24	
9. Fourniture d'ingrédients actifs de base (produits chimiques pharmaceutiques)	25	
10. Améliorations	28	
11. Exclusivité	29	
12. Maintien du secret	30	
13. Rémunération	31	
14. Garanties	34	
15. Garantie contre la contrefaçon	36	
16. Responsabilité	36	
17. Durée	37	
18. Utilisation des informations techniques et des brevets	38	
19. Date d'entrée en vigueur du contrat	40	
20. Résiliation	41	
21. Exonération (Force majeure)	42	
22. Cessation et sous-licences	43	
23. Loi applicable et règlement des différends	44	
ANNEXES		
I	Liste indicative de produits pharmaceutiques couramment utilisés dans les pays en développement	47
II	Pratiques de fabrication recommandées par l'OMS - Bref résumé	50
III	Modèle de clauses relatives au contrôle de qualité	55
IV	Matériaux de conditionnement et d'emballage	57

TABLE DES MATIERES (suite)

	<u>Page</u>
ANNEXES	
V	Technologie de fabrication 60
VI	Quelques produits chimiques essentiels et matières auxiliaires employés dans la fabrication de formules pharmaceutiques 76
VII	Renseignements généraux concernant la production et liste indicative des équipements et machines nécessaires 78
VIII	Services de distribution, d'entretien et autres 86
IX	Liste indicative de 26 médicaments essentiels établie par l'ONUDI 88
X	Questionnaire 89

I. INTRODUCTION

1. Préface

Dans sa recommandation N° 2, la première Consultation sur l'industrie pharmaceutique, tenue à Lisbonne en décembre 1980, a demandé à l'ONUDI d'établir des documents complétés par les notes d'information nécessaires, sur les différentes dispositions et leurs variantes, pouvant être retenues pour les arrangements contractuels en vue du transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique.

Par ailleurs, la Table ronde sur l'industrie pharmaceutique qui a eu lieu au Maroc en décembre 1981 a recommandé à l'ONUDI d'établir un document sur les arrangements contractuels concernant le transfert de technologie pour la production de préparations pharmaceutiques, en tenant compte de l'expérience déjà importante des pays en développement dans ce domaine*.

Conformément à ces recommandations, le présent document contient des principes généraux et des projets de textes pour la négociation et la conclusion d'accords de licence liés à la production de préparations pharmaceutiques. Ces principes s'appliquent à tous les produits figurant sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS ainsi que sur la liste indicative établie par l'ONUDI. Le présent document vise deux situations principales : le preneur de licence veut construire une nouvelle unité de fabrication et demande au bailleur de licence de lui fournir le savoir-faire et l'ingénierie de base, ou bien il exploite déjà une usine de production et demande au bailleur de licence de lui fournir le savoir-faire pour la fabrication de nouveaux produits.

Dans le contexte du présent document, on entend par "contrat" un accord librement conclu par les parties, eu égard aux lois et règlements nationaux applicables et aux circonstances particulières de chaque cas.

2. Objet, portée et teneur du présent document

Le présent document contient des éléments pouvant être incorporés dans les dispositions contractuelles à prendre lors des négociations visant le transfert de technologie pour la fabrication de médicaments.

Il s'adresse principalement aux parties négociant ce genre d'accords, et particulièrement aux entreprises opérant dans les pays en développement. Lors de son établissement, il a été tenu compte d'un certain nombre de principes énoncés dans un document antérieur de l'ONUDI** et recommandés par la Table ronde tenue au Maroc.

* Voir UNIDO/PC.33, 21 janvier 1982.

** Voir "Questions dont il faut tenir compte en négociant un accord de transfert de technologie, et conditions et modalités pouvant être stipulées dans ces arrangements ainsi que variantes de ces conditions et modalités; portée, structure et teneur possibles", UNIDO/PC.19, 17 octobre 1981.

a) Le transfert de technologie doit aider à cerner et à résoudre les problèmes économiques et sociaux liés à la production et à l'utilisation de produits pharmaceutiques dans les pays en développement et contribuer ainsi à améliorer sensiblement dans ces pays l'offre, à un coût raisonnable, de médicaments essentiels d'une qualité répondant aux normes officielles.

b) Les parties à un accord de transfert de technologie doivent prendre en considération la politique du pays acquéreur en matière de santé publique, de substitution des importations, de développement des compétences techniques, de promotion de l'innovation locale, etc.

c) Les clauses et conditions des accords de licence doivent être équitables et raisonnables, notamment en ce qui concerne les paiements, et ne pas être moins favorables pour le bénéficiaire que les clauses et conditions habituellement fixées par le fournisseur pour des technologies analogues et dans des circonstances similaires.

d) L'accord doit notamment :

- i) Assurer les moyens requis pour que la technologie transférée soit assimilée par le personnel local;
- ii) Prévoir l'emploi, dans toute la mesure du possible, des matériaux et des services disponibles sur place;
- iii) Faciliter l'adaptation et le développement éventuels de la technologie acquise ou, en tout cas, n'y pas faire obstacle;
- iv) Comporter des garanties adéquates pour la bonne exécution des obligations des parties;
- v) Fournir des renseignements complets sur les caractéristiques de la technologie transférée et des médicaments à fabriquer, et notamment sur les risques et effets secondaires éventuels;
- vi) Ne pas contenir de restrictions injustifiées à l'emploi de la technique par le bénéficiaire.

Le présent document traite des points principaux devant faire l'objet de négociations lors de la conclusion d'accords de licence du genre de ceux mentionnés plus haut; il contient notamment pour les divers cas envisagés :

- i) Des indications sur les éléments devant être pris en considération lors de la négociation et de la rédaction des clauses;
- ii) L'énoncé des aspects techniques pertinents et, en particulier, des difficultés pouvant être rencontrées lors de la phase de négociation et de la mise en application de l'accord;
- iii) Dans toute la mesure du possible, des exemples concrets indiquant les implications techniques des différentes formes pharmaceutiques (préparations injectables, comprimés, capsules, etc.);
- iv) Des recommandations concernant la manière de traiter telle ou telle question particulière;
- v) Des modèles de clauses et leurs variantes.

Il convient de noter que les modèles de clauses figurant dans le présent document sont donnés à titre d'exemples pouvant être utilisés en vue d'un transfert de technologie. Ils ne sauraient être considérés comme constituant une liste exhaustive et ne prétendent pas couvrir toutes les situations qui peuvent se présenter lors du transfert de technologie.

Etant donné que les principes généraux énoncés dans le présent document, ainsi que les clauses et variantes proposées, ne peuvent pas couvrir tous les moyens possibles de traiter chacun des éléments considérés, on s'est limité aux aspects pouvant paraître particulièrement importants ou appropriés eu égard aux principes et objectifs considérés lors de l'établissement du document. Les quatre critères principaux suivants ont servi à décider de l'importance et de la pertinence des solutions possibles :

- i) Les chances qu'ont les solutions proposées d'être acceptées par les deux parties contractantes;
- ii) La compatibilité des solutions envisagées avec les règlements en vigueur et les positions adoptées en la matière, telles que présentées pour un certain nombre de questions dans un document antérieur de l'CNUDI*;
- iii) Les pratiques généralement acceptées en matière de licences et de commerce internationaux, dans les pays développés et dans les pays en développement;
- iv) Les recommandations et suggestions relatives aux clauses/contrats ou principes existants énoncées dans le document UNIDO/PC.19**.

3. Principales caractéristiques de la production et de la vente de préparations pharmaceutiques

a) Types de préparations pharmaceutiques

Les préparations sont des produits pharmaceutiques finis fabriqués à partir de matières premières pharmaceutiques. Elles se présentent sous diverses formes :

1. Comprimés (enrobés ou non), granulés, capsules, poudres, liquides, etc., destinés à être administrés par voie orale.
2. Liquides, granulés ou poudres destinés à être administrés par voie parentérale et présentés en ampoules, flacons, etc.
3. Médicaments destinés à des utilisations topiques : pommades, crèmes, teintures, gouttes pour les yeux, les oreilles, le nez, etc.

* Voir "Elaboration de principes directeurs, document de base", ID/WG.331/3, 23 septembre 1980.

** Document en cours de révision.

4. Préparations systémiques diverses : suppositoires, comprimés gynécologiques.

Les préparations pharmaceutiques doivent être soigneusement conditionnées afin d'assurer tant leur protection que leur stabilité (voir annexe IV).

b) Pratiques et normes de fabrication

Les préparations pharmaceutiques étant principalement destinées à la consommation humaine, elles doivent être fabriquées avec le plus grand soin et dans des conditions d'hygiène absolue. Les produits parentéraux, les pommades pour les yeux, etc., doivent être fabriqués dans des conditions stériles. Dans tous les cas, les diverses opérations de fabrication devraient être conformes aux normes de l'OMS concernant les bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de la qualité des médicaments*.

c) Contrôle de qualité et des procédés

Les préparations pharmaceutiques jouent un rôle important dans la préservation de la santé et de la vie, aussi la plupart des pays ont-ils établi leurs propres lois, réglementations et directives pour la fabrication, l'usage et la commercialisation des médicaments, et défini les normes et les spécifications auxquelles ceux-ci doivent répondre. Les informations relatives aux normes, aux spécifications, aux essais, etc., sont généralement réunies dans une Pharmacopée qui contient des monographies détaillées sur la plupart des médicaments - description, caractéristiques, solubilité, procédés d'analyse, normes concernant les réactifs à utiliser pour les essais, etc. De nombreux pays ainsi que l'OMS ont établi de telles pharmacopées en vue d'assurer la qualité des produits. Certains pays ont des formulaires nationaux dans lesquels on trouve une partie ou la totalité de ces informations. Les pharmacopées/formulaires nationaux sont établis par des professionnels éminents des milieux pharmaceutiques et font généralement l'objet d'une homologation par les pouvoirs publics.

Les laboratoires de contrôle des procédés et de la qualité ont pour fonction d'assurer la qualité des produits et de veiller au respect des obligations définies par la loi. Cette fonction, qui doit être assumée indépendamment de la production, a une importance capitale pour les politiques sanitaires. Dans l'intérêt de toutes les parties intéressées et des pays bénéficiaires, un accord de licence pour la fabrication de produits pharmaceutiques doit contenir des dispositions précises concernant la mise en place ou l'adaptation d'un service efficace de contrôle de la qualité. On trouvera dans l'annexe III des détails concernant les fonctions de contrôle, ainsi que des modèles de clauses pouvant être incluses dans un accord de licence.

* Rapport technique N° 567 de l'OMS, 1975, annexe II.

d) Catégories de produits existant sur le marché

On peut classer les préparations en deux catégories, selon le mode de commercialisation :

- i) Produits génériques;
- ii) Produits de marque.

Les produits génériques portent un nom tiré de la pharmacopée ou d'un nom chimique commun. Certains d'entre eux, qualifiés de "produits génériques de marque" sont vendus sous une marque.

Les "produits de marque" sont ceux qui portent une marque de fabrique.

Pour les uns comme pour les autres, il peut s'agir soit de produits délivrés exclusivement sur ordonnance, soit de produits en vente libre, c'est-à-dire de produits que l'on fait connaître par la publicité et que l'on vend directement au public.

4. Octroi de licences portant sur des préparations pharmaceutiques

Comme il a été indiqué par ailleurs*, la technologie de fabrication des produits pharmaceutiques finis, contrairement à celle des médicaments en vrac, est dans la plupart des cas bien connue, largement diffusée, et non protégée par des brevets. C'est pourquoi il peut arriver que des arrangements touchant le transfert de technologie (autres que ceux qui concernent les droits de propriété industrielle) en matière de préparations pharmaceutiques se limitent à la fourniture d'une assistance technique sur une courte période, ou bien à un autre type d'accord n'impliquant pas pour le bénéficiaire l'obligation d'effectuer des paiements réguliers ou d'observer des conditions restrictives.

Néanmoins, il pourrait être nécessaire, dans des cas exceptionnels, de conclure des arrangements d'une certaine durée, par exemple si la technique galénique pour de nouvelles formes pharmaceutiques met en jeu des spécialités brevetées, si l'adaptation à un cas donné présente des difficultés particulières, ou si les deux parties désirent rendre ainsi possible l'étalement dans le temps des paiements correspondant à l'utilisation d'un brevet.

En pratique, toutefois, les arrangements portant sur la fabrication de produits pharmaceutiques sont très souvent rédigés sous forme d'accords de licence prévoyant la fourniture d'ingrédients actifs, la communication d'informations médicales et scientifiques nécessaires pour l'enregistrement des produits, et l'octroi de licences portant sur des droits de propriété industrielle.

* Voir ID/WG.331/3, op. cit.

Conformément à cet usage et afin d'aider les entreprises des pays en développement, en particulier des moins avancés, dans la négociation de ce genre d'arrangements, on a inclus dans le présent document des modèles de clauses, avec variantes, portant sur les questions habituellement traitées dans les accords de licence relatifs aux préparations pharmaceutiques*.

Aujourd'hui, de nombreux pays en développement disposent d'unités modernes de fabrication bien établies qui sont en mesure d'offrir un savoir-faire pour la mise en place d'unités analogues dans d'autres pays en développement. Comme il a été souligné lors de la première Consultation sur l'industrie pharmaceutique, la coopération entre les pays en développement peut constituer un important mécanisme pour le transfert de technologies et de données d'expérience adaptées aux conditions particulières des pays bénéficiaires**.

* Afin de réunir des informations sur l'expérience acquise par les pays en développement en matière d'accords pour la production de préparations pharmaceutiques, le Secrétariat de l'ONUDI a diffusé un questionnaire auprès d'entreprises pharmaceutiques. Les réponses envoyées par un certain nombre d'entre elles ont été prises en considération lors de l'établissement du présent document.

** Voir UNIDO ID/259 - 1980.

II. NOTES EXPLICATIVES ET MODELES DE CLAUSES

1. Attendus

Il est tout à fait courant d'inclure dans un contrat des "attendus" ou un "préambule", qui peuvent s'avérer utiles pour exposer le caractère général du contrat et les objectifs des parties.

Ces attendus peuvent, par exemple, décrire les antécédents professionnels des parties, et affirmer leur volonté et leur désir de conclure et d'exécuter l'accord ainsi que leur intention de se conformer aux politiques de santé publique et autres politiques pertinentes en vigueur dans le pays du preneur de licence.

Il convient de noter qu'en cas de divergences entre les attendus et les dispositions de fond de l'accord, ce sont ces dernières qui prévalent.

Modèle de clauses*

1. Attendus

ATTENDU QUE le bailleur de licence ...

(Variante a : fabrique et vend les produits définis ci-après depuis plusieurs années, et qu'il est en mesure et a le droit de transférer leur technologie de fabrication);

(Variante b : possède la technologie nécessaire pour la fabrication des produits définis ci-après);

ATTENDU QUE le preneur de licence ...

(Variante a : possède les moyens nécessaires pour la fabrication, le conditionnement et la commercialisation de produits pharmaceutiques);

(Variante b : désire établir des installations à ... pour la fabrication et le conditionnement de produits pharmaceutiques);

ATTENDU QUE le bailleur de licence est en mesure de communiquer des informations techniques et de fournir, sur demande, des ingrédients actifs de base pour la fabrication de ces produits;

ATTENDU QUE le preneur de licence désire obtenir une licence pour la fabrication et la vente des produits;

ATTENDU QUE le bailleur et le preneur de licence ont l'intention de conclure et d'exécuter le présent Contrat d'une manière qui soit avantageuse pour les deux parties et favorise le développement de l'industrie pharmaceutique dans le pays du preneur de licence conformément à la réglementation sanitaire en vigueur dans ce pays;

Le bailleur et le preneur de licence conviennent par les présentes de ce qui suit :

* Voir page 6, premier alinéa.

2. Définitions

Tout en n'étant pas indispensable, la présence d'une clause définissant les expressions et termes principaux utilisés dans l'accord peut permettre d'éviter des répétitions ou des erreurs d'interprétation.

Dans un accord de licence pour la fabrication de préparations pharmaceutiques, une telle clause définit généralement des termes tels que "Informations techniques", "Informations médicales et scientifiques", "Produits" (c'est-à-dire les médicaments à fabriquer), "Ingrédients actifs de base" (c'est-à-dire les ingrédients requis), etc.

Modèle de clauses*

2. Définitions

Dans le présent Accord, les termes et expressions suivants ont la signification qui leur est attribuée ci-après :

2.1 "Bailleur de licence" s'entend de la partie désignée comme telle dans le présent Contrat, ou son ayant-cause ou successeur;

2.2 "Preneur de licence" s'entend de la partie désignée comme telle dans le présent Contrat, ou son ayant-cause ou successeur;

2.3 "Contrat" s'entend du présent Accord ainsi que de toutes ses annexes et de tout amendement ultérieur effectué en conformité avec les dispositions du Contrat.

2.4 "Usine du bailleur de licence" s'entend de l'usine du bailleur de licence implantée à ...

2.5 "Usine du preneur de licence" s'entend de l'usine du preneur de licence implantée à ...

2.6 "Informations techniques" s'entend de toutes les formules, procédés, et connaissances techniques et scientifiques nécessaires à la fabrication, à la commercialisation et à la vente des produits, et notamment des études de conception et de l'ingénierie de base, des procédés de production, des méthodes de contrôle de la qualité, des méthodes et matériaux de conditionnement, des machines et équipements requis, des données sur la stabilité des produits et de leurs caractéristiques détaillées, et des matières premières, y compris les matériaux de mélange, aromatiques et colorants nécessaires pour les produits.

2.7 "Informations médicales et scientifiques" s'entend de toute la documentation médicale, scientifique et connexe ainsi que des données sur les essais pharmacologiques et cliniques des produits, y compris les informations, rapports, échantillons et documents à fournir à l'autorité de santé publique dans le pays du preneur de licence aux fins de l'autorisation de vente ou de l'enregistrement des produits**.

* Voir page 6, premier alinéa.

** Voir page 18, points 4.1 et 4.2.

2.8 "Produits" s'entend ...

2.9 "Ingrédients actifs de base"* s'entend des ingrédients ci-après entrant dans la préparation des produits ...

2.10 "Améliorations" s'entend de tout progrès technologique réalisé par le bailleur de licence ou dont celui-ci a bénéficié, ou réalisé par le preneur de licence et concernant la fabrication ou le conditionnement des produits. Les modifications importantes qui entraînent une transformation fondamentale de la technologie transférée ne constituent pas des "Améliorations" au sens de la présente clause.

2.11 "Date d'entrée en vigueur du Contrat" s'entend de la date à laquelle le présent Contrat entrera en vigueur conformément à la clause 19 dudit contrat.

3. Informations techniques

La teneur du savoir-faire ou des informations techniques devant être fournis pour la fabrication de produits pharmaceutiques dépend étroitement de la compétence technique du preneur de licence. Dans le cas de certaines entreprises de pays en développement qui possèdent déjà une certaine expérience et des compétences dans ce domaine, le transfert de telles informations peut être sans objet ou n'être nécessaire que dans une très faible mesure. Dans d'autres cas, particulièrement en ce qui concerne les pays les moins avancés, ce transfert peut revêtir une importance considérable, tout au moins dans les premières phases de développement de l'industrie pharmaceutique.

Le savoir-faire nécessaire est généralement simple et son application est possible sans grande difficulté. Toutefois, une assistance technique et des activités de formation peuvent se révéler nécessaires lorsque le preneur de licence n'a qu'un faible niveau de compétence.

L'expression "savoir-faire", qui est assez imprécise et ambiguë au plan de la pratique commerciale comme au plan juridique, est souvent utilisée pour désigner aussi des connaissances confidentielles non brevetées. Il vaut donc mieux éviter de l'employer et la remplacer par le terme "informations techniques" (comme on le suggère dans les modèles de clauses ci-joints).

Le preneur de licence voudra recevoir du bailleur de licence des informations techniques éprouvées sur le plan commercial. Celles-ci devront être présentées d'une manière suffisamment claire et compréhensible, et être correctes et complètes (voir également le point 14 "Garanties"). Le contrat devra aussi stipuler la forme sous laquelle elles seront transférées (spécifications, instructions, etc.) et la langue qui sera employée à cet effet, ainsi que les éléments de ces informations qui devront être considérés comme confidentiels (voir aussi le point 12 "Maintien du secret").

Les informations techniques comprennent éventuellement des formules, quelques manuels et autres documents écrits, et quelques notices explicatives ainsi que certains renseignements sur des aspects connexes du processus de production - inputs, entretien, stockage, conception générale.

* (Produits chimiques pharmaceutiques).

Le contrat devrait contenir une liste détaillée et exhaustive de tous les éléments de la technologie à transférer. Le contenu de cette liste dépend du médicament et du procédé concernés. Il est très probable qu'un élément manquant sur la liste et réclamé ultérieurement par le preneur de licence sera refusé par le bailleur de licence. Une telle liste est également utile pour ventiler le prix du contrat.

Une fois que la liste complète de tous les éléments devant être transférés a été établie et que chaque élément a été défini, le contrat devra préciser divers aspects concernant l'appui prévu pour ce transfert : fourniture de documentation (manuels, dessins, diagrammes, documents informatisés, bandes enregistrées), organisation de sessions de formation ou de démonstration, etc.

Lorsqu'il s'agira de mettre en place une unité de préparation entièrement neuve, le bailleur de licence devra fournir les documents suivants relatifs au processus et à l'ingénierie de base :

1. Description détaillée du processus avec indication de tous les paramètres pertinents et de toutes les conditions à respecter pour la fabrication des préparations*.
2. Spécifications des matières premières, des excipients et autres produits annexes, besoins en eau, etc.**.
3. Spécifications des produits finis.
4. Spécifications des matériaux de conditionnement***.
5. Coefficients de consommation - matières premières, excipients, eau, etc.
6. Procédures et méthodes d'analyse pour le contrôle de la qualité des matières premières, des excipients, des produits en cours de fabrication, des matériaux de conditionnement et des produits finis.
7. Manuels d'exploitation.
8. Diagrammes de processus.
9. Plan général d'implantation; approvisionnement en eau, énergie, gaz, etc.; services; entretien (annexe VIII).
10. Implantation du matériel et équipement des services.
11. Suggestions et recommandations pour la manutention et le stockage des matériaux et des produits finis.

* Voir à l'annexe V les schémas de production pour la fabrication de différentes préparations.

** Voir annexe VI.

*** Voir annexe IV.

12. Suggestions et recommandations en matière de sécurité industrielle, identification des matériaux et zones dangereux.
13. Liste détaillée des équipements, avec spécifications*.
14. Traitement des effluents (le cas échéant).
15. Récupération des solvants (le cas échéant).
16. Spécifications des souches (le cas échéant).
17. Besoins en main-d'oeuvre.

Pour ce qui est de l'équipement (point 13), le bailleur de licence devra fournir une liste complète du matériel de production proprement dit et des équipements auxiliaires. Les spécifications devront être suffisamment précises et indiquer le matériau utilisé pour la construction de l'équipement considéré, la capacité, les dimensions, l'épaisseur, le poids, les types d'agitateurs (dans le cas de préparations mélangées et en solution), de réceptiers ou de cuves, et - pour les moteurs - le voltage et le nombre de t/min. Il convient de noter que certains pays en développement sont actuellement autosuffisants dans la production de divers types d'équipements et de machines nécessaires pour la production par lots.

On trouvera en annexe VII une liste indicative de l'équipement et des machines nécessaires pour une unité de préparations pharmaceutiques.

Afin de permettre au bailleur de licence de remplir ses obligations en matière d'études de conception et d'ingénierie de base, le preneur de licence devra être prêt à lui fournir toutes les informations nécessaires à cet effet et notamment :

1. Le plan de l'emplacement pour l'élaboration du plan directeur et des divers plans d'implantation.
2. Des informations ayant trait à la météorologie.
3. Des renseignements concernant le terrain - nature du sol, rapport d'analyse.
4. Des données sur les conditions climatiques et sismologiques.
5. Des informations sur l'approvisionnement en eau, énergie, etc., y compris l'analyse de l'eau.
6. Les textes des codes, lois ou règlements en vigueur localement concernant les médicaments, la santé, les matières explosives toxiques, les solvants et les effluents.
7. Des copies de la pharmacopée officielle, ainsi que les spécifications et normes établies par l'Etat.

* Voir annexe VII.

Ces informations sont généralement fournies au bailleur de licence avant la signature de l'accord (ou immédiatement après).

Modèle de clauses*

3. Informations techniques

3.1 (Variante a : Dans les ... jours suivant la notification par le preneur de licence de l'obtention de l'autorisation de vente des produits)

(Variante b : Dans les ... jours suivant la date à laquelle le preneur de licence se sera acquitté de ses obligations, énoncées en 3.7 ci-dessous)

(Variante c : Dans les ... jours suivant la date d'entrée en vigueur du Contrat)

Le bailleur de licence fournira au preneur de licence des informations techniques ayant fait leurs preuves sur le plan commercial et correspondant à la définition donnée à l'article 2 ("Définitions") qui sont requises pour la fabrication, le contrôle de la qualité et le conditionnement des produits, et notamment :

3.2 La documentation susmentionnée sera fournie sous la forme de

3.3 Toute la documentation mentionnée en 3.2 sera rédigée en (langue) et sera présentée de façon claire et compréhensible pour un employé normalement qualifié de l'industrie pharmaceutique, utilisant (système d'unités).

3.4 Conformément à l'article 12 du présent Contrat ("Maintien du secret"), la documentation ci-après sera considérée comme ayant un caractère secret

3.5 La documentation sera

(Variante a : envoyée par courrier aérien recommandé à l'adresse suivante :

Le bailleur de licence confirmera par télex ou par tout autre moyen au preneur de licence la date d'expédition de chaque lot de documentation.)

(Variante b : remise à à

3.6 Dès réception, le preneur de licence établira un "certificat de réception" attestant que la documentation a bien été reçue et indiquant éventuellement les documents manquants.

3.7 Dans les ... mois suivant la signature du présent Contrat, le preneur de licence fournira au bailleur de licence les informations suivantes requises par celui-ci pour la réalisation des études de conception et de l'ingénierie de base relatives aux installations du preneur de licence :

* Voir page 6, premier alinéa.

4. Informations médicales et scientifiques. Enregistrement des produits

a) Importance et utilisation des informations

La transmission d'informations médicales et scientifiques liées aux produits faisant l'objet de la licence est l'un des principaux objectifs des accords de fabrication de préparations pharmaceutiques. Elle permet généralement au preneur de licence d'obtenir la plus grande partie des informations nécessaires pour l'approbation des produits par l'autorité compétente dans son pays.

En plus de ces informations, le bailleur de licence peut être invité à fournir un échantillon des produits, aux fins des essais en laboratoire requis dans le pays du preneur de licence.

Lorsque le bailleur de licence assure lui-même la fabrication et la vente des produits, la transmission des informations médicales et scientifiques n'entraîne pas d'autres dépenses que les coûts limités de reproduction de la documentation correspondante.

Etant donné ces deux caractéristiques inhérentes aux contrats de fabrication de préparations pharmaceutiques, il est d'usage, dans les accords ne comprenant pas la fourniture de l'ingénierie de base pour une nouvelle unité de production, que le preneur de licence n'effectue aucun paiement (par exemple quand la rémunération est fondée sur le paiement de redevances sur la vente*), avant d'obtenir l'approbation des produits par les autorités sanitaires. Sans cette approbation, le Contrat reste sans objet et peut donc être résilié sans que la responsabilité de l'une ou l'autre des parties soit mise en cause.

Dans certains cas, et afin d'éviter la conclusion d'un contrat qui risque de devenir nul et non avenu si les produits ne sont pas approuvés, il est signé un accord préliminaire pour la communication de l'information médicale et scientifique nécessaire pour demander et obtenir l'autorisation du produit. Un accord de licence n'est ensuite conclu que si cette approbation a été obtenue.

Les produits sont normalement enregistrés sous le nom du preneur de licence. Toutefois, en cas de résiliation du contrat pour des raisons qui lui sont imputables, le preneur de licence peut être tenu de transférer le certificat correspondant au bailleur de licence ou à toute personne par lui désignée et de tenir secrète toute information confidentielle qu'il pourrait avoir reçue.

Lorsque le bailleur de licence ne possède par l'information et la documentation nécessaires pour obtenir l'autorisation de vente ou l'enregistrement, les parties doivent convenir des modalités applicables pour l'établissement et le transfert de l'information additionnelle requise en précisant à qui seront imputables les dépenses y afférentes.

* Il s'agit d'un des principaux modes de paiement recommandés dans les modèles de clauses (Voir "Rémunération", p. 33).

b) Information à fournir

i) Enregistrement

Afin que le preneur de licence puisse obtenir l'enregistrement de ses produits, le bailleur de licence doit lui procurer un dossier complet contenant toutes les données et tous les rapports requis par les autorités sanitaires pour l'autorisation de vente ou l'enregistrement de chaque produit, et notamment :

- i) Description chimique des médicaments, déclaration du nom générique accepté au niveau international ou national ou du nom sous lequel on se propose de vendre le produit :
 - a. Description
 - b. Composition chimique complète
 - c. description des formes pharmaceutiques sous lesquelles le produit doit être commercialisé et des informations administratives de base, des doses suggérées et des propriétés attribuées à un tel médicament;
- ii) Composition du médicament, avec indication de la proportion de chaque ingrédient;
- iii) Méthodes de production;
- iv) Caractéristiques analytiques, méthodes d'analyse détaillées;
- v) Détails des études de stabilité du produit;
- vi) Détails des études portant sur la biodisponibilité ainsi que sur la sécurité et l'efficacité, si les autorités sanitaires du pays du preneur de licence l'exigent (voir annexe III);
- vii) Certificat d'approbation ou certificat de vente libre établis par les autorités sanitaires dans le pays d'origine et liste des pays où le médicament est enregistré et commercialisé;
- viii) Enoncé de toutes les contre-indications et de toutes les précautions à prendre au cours de l'utilisation du produit par les patients, notamment les problèmes que peut poser son absorption combinée avec certains aliments et certaines boissons.

ii) Informations médicales et matériel promotionnel

Documentation destinée aux membres des professions médicales et contenant des données factuelles - étayées par des preuves scientifiques acceptables - telles que :

- 1) Historique
- ii) Formule de constitution

iii) Aspects pharmacologiques

i) niveaux de sérum; ii) caractéristiques cinétiques;
iii) distribution du médicament dans le corps; iv) mode
d'action antimicrobienne; v) emploi thérapeutique du produit

iv) Comparaison avec des médicaments connus et avantages

v) Toxicité et effets secondaires

a) hypersensibilité; b) toxicité néphrétique; c) toxicité
hématologique.

c) Portée de la divulgation des informations

Au moment de la signature de l'accord comme pendant toute la durée d'application de celui-ci, il est important que le bailleur de licence communique au preneur de licence toutes les informations dont il dispose sur les effets secondaires ou nocifs probables ou vérifiés des produits, y compris les informations concernant les changements dans les conditions d'enregistrement de ces produits dans d'autres pays (par exemple, si une autorisation de vente des produits a été retirée ou si leurs usages thérapeutiques ont été réduits en raison de nouveaux effets nocifs supposés ou constatés). Le respect de cette obligation sert non seulement l'intérêt du preneur de licence mais aussi et surtout celui des patients et des autorités sanitaires dans le pays du preneur de licence et contribuera à éviter que des produits interdits dans certains pays du fait de leurs effets nocifs présumés ou vérifiés soient vendus dans d'autres pays sans restriction appropriée.

Modèle de clauses*

4. Informations médicales et scientifiques

4.1 Dans les ... jours suivant la date d'entrée en vigueur du Contrat, le bailleur de licence transmettra au preneur de licence toutes les informations médicales et scientifiques dont il dispose concernant les produits, y compris des échantillons des produits et tous les détails dont il a connaissance sur les effets nocifs ou secondaires de ceux-ci.

4.2 Si, au cours des formalités effectuées auprès de l'autorité compétente du pays du preneur de licence pour l'obtention de l'autorisation de vente de ces produits, ladite autorité réclame des résultats de laboratoire, spécifications ou informations supplémentaires, le bailleur de licence devra les fournir

(Variante a : aux frais du preneur de licence)

(Variante b : à ses propres frais)

dans les ... jours suivant la demande que lui en fera le preneur de licence.

4.3 Au cours de la durée d'application du Contrat, les parties devront se communiquer rapidement toute information nouvelle dont elles ont eu connaissance concernant des effets nocifs ou secondaires des produits, ainsi que toute information concernant des changements éventuels dans les conditions d'enregistrement des produits dans les pays où de tels produits sont commercialisés, lorsque ces changements sont dus à des effets nocifs ou secondaires, effectifs ou soupçonnés, de ces produits.

* Voir page 6, premier alinéa.

4.4 Les applications des produits sont les suivantes :

4.5 La documentation mentionnée dans le présent article sera en
(langue).

4.6 L'enregistrement des produits se fera sous le nom du preneur de licence. Toutefois, si le présent Contrat est résilié pour des raisons imputables au preneur de licence, celui-ci transmettra le certificat d'enregistrement au bailleur de licence ou à une personne par lui désignée, sous réserve de la législation en vigueur dans le pays du preneur de licence.

5. Assistance technique

Un preneur de licence dont l'expérience dans la fabrication de produits pharmaceutiques est nulle ou limitée aura peut-être besoin de conseils de la part du bailleur de licence sous la forme d'une assistance technique assurée par le personnel de ce dernier. Le contrat peut déterminer le nombre et la catégorie des membres du personnel chargés de cette tâche, ainsi que la durée de celle-ci, ou bien laisser au preneur de licence la possibilité de demander une assistance, s'il le juge nécessaire, jusqu'à un maximum de mois/hommes spécifié dans le contrat.

Le calendrier et la teneur des activités d'assistance technique peuvent faire l'objet d'un accord distinct entre les parties qui devra être conclu dans un délai raisonnable avant la date prévue pour le début de ces activités.

Le preneur de licence prendra normalement à sa charge, en plus du versement d'honoraires, une allocation de séjour destinée au personnel détaché - couverture directe des frais de logement, nourriture, transport, etc., ou versement d'une somme forfaitaire (effectué normalement en monnaie locale) pour chaque jour de présence dans le pays du preneur de licence.

Le tableau ci-après donne un exemple des catégories d'experts dont le bailleur de licence pourrait avoir à fournir les services pour des durées qui seraient fixées selon les besoins du projet à ses différentes étapes.

Désignation de l'expert	Fonction	Etape/durée
Ingénieur	Sélection, inspection des machines et des installations	Eventuellement en deux tranches
Chimiste	Aménagement du laboratoire	3 à 4 mois avant la mise en service
Pharmaco-technicien	Supervision des tests et de la mise en service, essais de garantie	Début des essais mécaniques et des essais des instruments

Modèle de clauses*

5. Assistance technique

5.1 (Variante a : Le bailleur de licence mettra à la disposition du preneur de licence, à l'usine de ce dernier, un total de ... mois/hommes d'assistance technique de manière à lui apporter les conseils et l'assistance requis pour l'exécution du présent Contrat. Les catégories de personnel à détacher par le bailleur de licence et la durée de cette affectation seront les suivantes :

<u>Catégorie professionnelle</u>	<u>Durée de l'affectation</u>
.....
.....)

(Variante b : Le bailleur de licence devra, sur la demande du preneur de licence, envoyer des experts à l'usine de ce dernier afin de lui fournir conseils et assistance techniques. Conformément à la présente disposition, la durée maximum de cette assistance sera de ... mois/hommes.)

5.2 Le preneur de licence versera à l'avance au bailleur de licence le prix d'un billet d'avion aller-retour, en classe économique, pour le personnel détaché à l'usine du preneur de licence.

5.3 (Variante a : Le preneur de licence assurera gratuitement, dans son pays, hébergement, repas et transport appropriés pour le personnel détaché par le bailleur de licence.)

(Variante b : Le preneur de licence versera une indemnité de subsistance de (en monnaie locale) pour chaque jour de présence, dans son pays, du personnel du bailleur de licence.)

5.4 Le calendrier et la teneur des activités d'assistance technique feront l'objet d'un accord entre le bailleur et le preneur de licence, conclu en temps voulu et au moins ... mois avant le début de ces activités.

6. Formation

Pour assurer une bonne assimilation des techniques transférées, le preneur de licence peut, dans certains cas, avoir besoin de former son personnel. Dans une telle hypothèse, il pourrait y avoir de considérables avantages à ce que cette formation soit dispensée dans les locaux du bailleur de licence et comprenne également un stage pratique portant sur la production, le contrôle de la qualité et le conditionnement des produits.

Ce stage pratique devrait, de préférence, avoir trait à la fabrication et au contrôle d'un certain nombre de lots ou être prévu pour une période déterminée.

Le contrat devrait déterminer le nombre, la catégorie, l'expérience et le niveau d'études des techniciens stagiaires (voir, à titre d'exemple, le tableau ci-après) et mentionner que le calendrier et la teneur spécifique du programme de formation seront arrêtés en temps utile. Les frais de voyage et de séjour du personnel stagiaire du preneur de licence sont normalement à la charge de celui-ci pendant les périodes convenues.

* Voir page 6, premier alinéa.

Catégories, niveau d'études et expérience du personnel
du preneur de licence à former par le bailleur de licence
(quelques exemples)

Catégorie	Niveau d'études	Expérience	Nature et durée du stage
Cadres de direction	Diplôme d'études universitaires/études universitaires supérieures en techn. pharmacologiques	Cinq ans - production ou laboratoire analyse produits pharmaceutiques	Deux mois
Contremaîtres production/entretien; responsable du laboratoire de contrôle des procédés et de la qualité des produits	Diplôme de niveau approprié dans les techniques correspondantes; diplôme d'études universitaires ou d'études supérieures universitaires en chimie, microbiologie, pharmacie, etc.	Trois ans	Deux à trois mois dans le secteur spécifique
Opérateurs/chimistes (spécialisés dans les secteurs sensibles)	Diplôme d'école professionnelle/ diplôme de pharmacie, sciences naturelles	Un an	Deux à trois mois dans le secteur spécifique

Modèle de clauses*

5. Formation

6.1 Le bailleur de licence dispensera, dans son usine, aux employés qualifiés du preneur de licence désignés par celui-ci et acceptés par lui-même une formation concernant la fabrication, le contrôle de la qualité et le conditionnement des produits, et comprenant un stage pratique

(Variante a : dont l'objet sera la production et le contrôle d'au moins lots, du début jusqu'à la fin des opérations.)

(Variante b : dont la durée sera de semaines au moins.)

6.2 Le nombre et le niveau d'études des stagiaires seront les suivants :

.....
.....

* Voir page 6, premier alinéa.

6.3 Le calendrier et la teneur du programme de formation feront l'objet, en temps utile, d'un accord entre le bailleur et le preneur de licence.

(Variante a : Les frais de voyage, d'hébergement, de nourriture et d'assurance maladie des stagiaires, durant tout leur séjour dans le pays du bailleur de licence, seront à la charge du preneur de licence.)

(Variante b : Le bailleur de licence prendra les dispositions appropriées pour assurer, à ses frais, le logement, la subsistance et le transport des stagiaires du preneur de licence pendant toute la durée du stage.)

7. Brevets

Dans le domaine pharmaceutique, la protection par les brevets, lorsqu'elle est reconnue, porte sur le procédé de fabrication (brevet de procédé) d'un ingrédient actif de base (entité chimique) ou sur l'ingrédient actif de base même (brevet de produit).

La production de préparations pharmaceutiques à partir d'ingrédients actifs finis de base n'implique pas l'utilisation des brevets de procédé, qui peuvent porter sur la production des ingrédients actifs de base, mais non sur celle des préparations elles-mêmes*, sauf dans des cas précis ayant trait à des améliorations galéniques. A moins de dispositions contraires de la législation en vigueur dans le pays du preneur de licence, la question des brevets de procédé ne doit pas, en principe, se poser pour des accords relatifs à la fabrication de préparations.

* Voir page 8, point 4.

Par contre, dans le cas de l'existence de brevets de produit*, le preneur de licence devra obtenir une licence d'utilisation et de vente de l'ingrédient actif entrant dans la préparation, même s'il n'entend pas produire lui-même cet ingrédient**.

En présence de brevets de produit***, un accord de licence pour la fabrication de préparations pharmaceutiques peut comporter les stipulations suivantes :

- a) Indication du nombre des brevets donnés en licence et éventuellement de leurs dates d'octroi et d'expiration;
- b) Garanties du bailleur de licence concernant son titre de propriété des brevets donnés en licence, son droit d'accorder des licences, et l'absence - à sa connaissance - de facteurs affectant la validité des brevets;
- c) Mesures à prendre en cas de contrefaçon des brevets donnés en licence, et incombant soit aux deux parties soit à une seule d'entre elles (normalement le bailleur de licence);
- d) Obligation (à la charge, normalement, du bailleur de licence) de maintenir en vigueur les brevets donnés en licence, en payant les éventuels frais de renouvellement nécessaires.

* Un grand nombre de pays en développement ne reconnaissent pas les brevets de produit dans le domaine pharmaceutique :

Argentine	Jamahiriya arabe libyenne
Bénin	Koweït
Bolivie	Liban
Brésil <u>1/</u>	Maroc
Burkina Faso	Mexique <u>1/</u>
Cameroun	Nigéria
Chili	Paraguay
Colombie	Pérou
Congo	République centrafricaine
Côte d'Ivoire	République de Corée
Egypte	Sénégal
Equateur <u>1/</u>	Syrie
Gabon	Tchad
Ghana	Thaïlande
Guyana	Togo
Honduras	Tunisie
Inde	Uruguay
Indonésie	Venezuela
Iran (République islamique d')	Yougoslavie
Iraq	

1/ Ces pays ne reconnaissent pas non plus les brevets de procédé.

** Le Secrétariat de l'ONUDI va examiner cette situation en ce qui concerne les médicaments figurant sur la liste de l'OMS (médicaments essentiels) et sur la liste indicative établie par l'ONUDI.

*** Il en serait de même dans les cas où la protection accordée par des brevets de procédé s'étend aux produits fabriqués grâce à ce procédé, par exemple, si le propriétaire du brevet est en droit d'empêcher les importations de tels produits dans le pays où le brevet est en vigueur.

Modèle de clauses*

7. Brevets

7.1 Le bailleur de licence octroie par le présent Contrat au preneur de licence, à partir de la date d'entrée en vigueur du contrat, une licence d'utilisation et de vente au titre des brevets ci-dessous, enregistrés en/au (nom du pays du preneur de licence)

7.2 Le bailleur de licence certifie que :

a) Les brevets susmentionnés lui appartiennent et qu'il est en droit d'octroyer des licences de vente des ingrédients actifs de base en/au (pays);

b) A sa connaissance, il n'existe pas de restrictions ni de procédure ou litige officiels en cours pouvant affecter directement la validité desdits brevets.

7.3 Les parties s'engagent à s'informer mutuellement le plus tôt possible de toute contrefaçon des brevets susmentionnés qui est portée à leur connaissance

(Variante a : Les parties entameront en commun les procédures contre tout contrefacteur et détermineront leurs responsabilités respectives ainsi que la répartition des dépenses et coûts.)

(Variante b : Le bailleur de licence entamera, à ses propres frais, les procédures appropriées contre tout contrefacteur et c'est à lui que reviendra toute somme devant être versée par le contrefacteur sous forme de redevances, droits de licence ou dommages et intérêts. Si le bailleur de licence n'engage pas les procédures stipulées, le preneur de licence, se fondant sur les pouvoirs ou autorisations données par le bailleur de licence, sera en droit d'intenter toutes les actions en justice appropriées contre les contrefacteurs; dans ce cas, toute somme devant être versée par les contrefacteurs reviendra au preneur de licence.)

7.4 Tous les frais de renouvellement nécessaires pour maintenir en vigueur les brevets susmentionnés seront à la charge du bailleur de licence.

8. Marques de fabrique

Les accords de licences de fabrication de spécialités comprennent parfois une licence de marques de fabrique dont le bailleur de licence est propriétaire. Une telle licence ne crée pas de problèmes spéciaux du point de vue juridique mais entraîne diverses conséquences économiques et industrielles que les preneurs potentiels de licence devraient examiner avec soin.

Pour le bailleur de licence, l'utilisation de ses propres marques de fabrique sur les produits vendus sous licence lui permet d'obtenir la maîtrise du marché développé par le preneur de licence : une fois l'accord arrivé à expiration, le bailleur de licence peut décider de le renouveler, ou d'exploiter le marché lui-même ou encore d'accorder la licence à une tierce partie. De son côté, le preneur de licence dépend totalement de la décision du bailleur de licence et peut être forcé d'accepter des modalités et des conditions moins avantageuses s'il veut continuer à utiliser la marque de fabrique.

* Voir page 6, premier alinéa.

De plus, la licence d'utilisation de marques de fabrique entraîne le paiement de sommes supplémentaires par le preneur de licence, ce qui - en l'absence de législation spécifique en la matière - peut continuer aussi longtemps que le produit mis sur le marché garde sa viabilité commerciale. De plus, dans le cas d'une telle licence, il est plus facile pour le bailleur de licence d'exiger, pour préserver la qualité des produits, que les ingrédients actifs de base entrant dans la composition des préparations soient achetés seulement auprès de lui-même ou d'autres sources par lui désignées (voir plus loin, point 9).

Etant donné ces problèmes et sauf dans des situations tout à fait exceptionnelles justifiant un autre choix, il serait judicieux pour le preneur de licence d'utiliser ses propres marques de fabrique ou d'autres marques de fabrique déterminées par ses soins sur les produits fabriqués sous licence. Le bailleur de licence qui se réserverait le droit d'approuver le choix des marques de fabrique fait par le preneur de licence ne pourra refuser cette approbation que pour des raisons valables.

Le fait que le preneur de licence choisisse d'utiliser une marque de fabrique du bailleur de licence peut présenter un intérêt du point de vue de la politique sanitaire dans la mesure où les produits fabriqués par le preneur de licence seraient alors soumis à des contrôles de la qualité appropriés et plus stricts. D'un autre côté, cela pourrait avoir pour conséquence que le bailleur de licence serait tenu responsable en cas d'accidents ou de dommages dus à l'utilisation de ces produits.

Modèle de clauses*

8. Marques de fabrique

3.1 (Variante a : Le preneur de licence sera libre de choisir les marques de fabrique devant être utilisées sur les produits, conformément à la loi en vigueur dans son pays.)

(Variante b : Le preneur de licence informera le bailleur de licence en temps voulu de la marque de fabrique qu'il a l'intention d'utiliser sur les produits. Dans les ... jours suivant la réception de cette communication, le bailleur de licence pourra faire connaître, en la justifiant, toute objection éventuelle, pour des raisons valables, au choix du preneur de licence.)

9. Fourniture d'ingrédients actifs de base (produits chimiques pharmaceutiques)

Dans la majorité des cas, la fabrication des produits pharmaceutiques nécessite l'achat par le preneur de licence des ingrédients actifs de base entrant dans leur préparation. Il est fréquent, en particulier dans les pays en développement, que ces ingrédients actifs de base ne soient pas produits sur place et doivent donc être importés.

L'obligation imposée au preneur de licence de se procurer les ingrédients actifs de base exclusivement auprès du bailleur de licence ou de toute autre source d'approvisionnement désignée par lui est considérée dans beaucoup de pays, tant développés qu'en développement, comme une pratique commerciale restrictive et donc illégale.

* Voir page 6, premier alinéa.

Cependant, lorsque le bailleur de licence est producteur d'ingrédients actifs de base, l'un des intérêts principaux que présente pour lui l'octroi d'une licence de fabrication de préparations pharmaceutiques réside souvent dans la possibilité de vendre au preneur de licence les ingrédients de base requis. Dans un pareil cas, un compromis raisonnable entre les intérêts des deux parties consisterait à donner une préférence au bailleur de licence en tant que fournisseur d'ingrédients actifs de base, sous réserve qu'il accorde des conditions de prix, de qualité et de livraison au moins égales à celles que le preneur de licence pourrait obtenir d'autres sources d'approvisionnement.

Il est à noter que dans de nombreux cas les ingrédients actifs en vrac utilisés, en particulier au début de la mise en place d'une industrie pharmaceutique dans un pays en développement, seront surtout des ingrédients actifs essentiels pouvant aisément être obtenus auprès de diverses sources d'approvisionnement. Le problème des brevets ne se pose alors pas, et le choix de l'ingrédient actif à acheter doit se fonder essentiellement sur la concurrence en matière de prix et de qualité et sur la régularité des livraisons. Le contrat devra donc laisser au preneur de licence une liberté totale d'action à cet égard.

Dans un cas seulement, le preneur de licence peut être contraint légalement d'acheter les ingrédients actifs de base auprès du bailleur de licence : lorsque celui-ci est titulaire de brevets de produit relatifs aux ingrédients actifs de base en question et valides dans le pays du preneur de licence et qu'il peut donc légalement empêcher l'importation des ingrédients par des tiers. Toutefois, même dans ce cas, l'accord ne devrait pas renfermer de clause énonçant l'obligation pour le preneur de licence de s'approvisionner auprès du bailleur de licence, car cette restriction ne devrait s'appliquer que dans la mesure et aussi longtemps que l'impose le brevet en vigueur.

Dans tous les cas de ce genre, les ingrédients actifs devraient être fournis par le bailleur de licence à un prix raisonnable et pas moins favorable que celui habituellement demandé pour des fournitures similaires par le même bailleur de licence ou par d'autres sources d'approvisionnement de même niveau que lui.

Le fait que le preneur de licence utilise les marques de fabrique du bailleur de licence ne devrait pas être considéré comme étant une raison suffisante pour le contraindre à acheter les ingrédients actifs de base auprès du bailleur de licence lui-même ou d'une autre source d'approvisionnement désignée par celui-ci, sauf si cela est nécessaire pour préserver la qualité du produit ou du service dans le cas où la marque de fabrique ou de service (ou un autre signe d'identification) du fournisseur est utilisée par la partie acquéreur ou pour remplir une obligation précise dont l'exécution a été garantie, ou si la spécification adéquate des ingrédients ne peut être donnée ou suppose la divulgation d'une technologie non couverte par les arrangements. L'intérêt du bailleur de licence ou l'intérêt public* quant à la garantie de la qualité des produits de marque fabriqués sous licence peut être satisfait par l'insertion d'une disposition prévoyant que les ingrédients actifs de base utilisés par le preneur de licence doivent correspondre

* Dans certains pays (Brésil, Colombie), la loi fixe elle-même l'obligation pour le bailleur de licence de garantir la qualité des produits vendus sous une marque de fabrique faisant l'objet d'une licence.

strictement aux spécifications du bailleur de licence. Ce dernier peut également être autorisé à exiger des échantillons des produits et le preneur de licence peut se voir interdire de vendre, sous les marques de fabrique du bailleur de licence, des produits dont il a été prouvé qu'ils n'étaient pas conformes aux spécifications énoncées dans le contrat.

Le contrat peut aussi définir les conditions de livraison des ingrédients actifs de base et les procédures à suivre en cas de différend quant au respect des spécifications convenues.

Modèle de clauses*

9. Fourniture d'ingrédients actifs de base (produits chimiques pharmaceutiques)

9.1 (Variante a : Le bailleur de licence fournira au preneur de licence, sur sa demande, les ingrédients actifs de base (dont la liste figure dans ...) fabriqués par lui-même et entrant dans la préparation des produits, à un prix ne devant pas être moins favorable que celui habituellement fixé par lui-même ou par des fournisseurs équivalents pour des ingrédients actifs de base conformes aux spécifications qu'il a énoncées dans le contrat.)

(Variante b : i) Le preneur de licence sera libre de se procurer les ingrédients actifs de base (dont la liste figure dans ...) auprès de n'importe quelle source, étant entendu que si le bailleur de licence est disposé à les lui offrir et est en mesure de le faire, au moins aux mêmes conditions de prix, de qualité et de livraison que celles qui pourraient être obtenues d'autres sources, le preneur de licence donnera la préférence au bailleur de licence.

ii) Si, après avoir comparé les offres de plusieurs sources d'approvisionnement, y compris celle du bailleur de licence, le preneur de licence constate que l'offre de ce dernier est moins favorable que d'autres offres analogues, il communiquera au bailleur de licence les conditions de la meilleure de ces offres. Le bailleur de licence indiquera dans un délai de ... jours à compter de la réception de cette communication s'il peut modifier son offre pour l'ajuster aux conditions plus avantageuses offertes par l'autre source d'approvisionnement.)

9.2** Si le preneur de licence entend acheter les ingrédients actifs de base auprès d'autres sources que le bailleur de licence, ce dernier peut, dans un délai de ... jours à compter de la date à laquelle le preneur de licence l'a informé de cette décision, exiger que des échantillons des ingrédients actifs de base devant être achetés lui soient expédiés pour être analysés dans ses laboratoires afin de vérifier leur conformité aux spécifications qu'il a définies.

Les échantillons seront considérés comme étant acceptés si le bailleur de licence ne communique pas ses objections, avec justifications à l'appui, dans un délai de ... jours à compter de la réception des échantillons. Le

* Voir page 6, premier alinéa.

** Cette clause ne s'applique que dans les cas où les marques de fabrique du bailleur de licence figurent sur les produits.

preneur de licence ne mettra pas sur le marché des produits portant les marques de fabrique du bailleur de licence dont il a été établi qu'ils n'étaient pas conformes aux spécifications énoncées dans l'annexe au Contrat. Tout différend résultant de divergences dans les résultats de l'analyse des échantillons sera définitivement tranché par*.

9.3 i) Les spécifications relatives aux ingrédients actifs de base devant être livrés sont énoncées dans l'annexe ...**. Le bailleur de licence garantit que les spécifications de tous les ingrédients actifs de base qu'il livre au preneur de licence sont conformes aux spécifications figurant dans cette annexe. Le bailleur de licence remplacera, gratuitement, les ingrédients actifs de base qui ne seront pas conformes à ces spécifications.

ii) Le bailleur de licence adressera au preneur de licence, en même temps que les documents d'expédition, un certificat d'analyse par lot ou fraction de lot composant chaque livraison. Les analyses correspondantes seront effectuées par le bailleur de licence conformément aux méthodes et aux modes opérationnels spécifiés dans le présent Contrat.

iii) Les conditions de stockage des ingrédients actifs de base recommandées par le bailleur de licence sont stipulées dans l'annexe ... Elles tiennent compte des conditions particulières prévalant dans l'usine et dans le pays du preneur de licence.

iv) Tous les coûts, frais et taxes seront à la charge du bailleur de licence s'ils sont encourus avant la date de livraison et à la charge du preneur de licence s'ils le sont après cette date. Toutefois, si ces diverses dépenses sont dues à une erreur prouvée d'une partie, celle-ci sera redevable du paiement ou du remboursement à l'autre partie.

10. Améliorations

L'accès aux améliorations apportées par le bailleur de licence peut présenter un intérêt pour le preneur de licence, en particulier si ces améliorations entraînent une réduction des coûts de production.

Une telle réduction pourrait résulter d'un raccourcissement du cycle de fabrication grâce à la correction des paramètres du processus ou grâce à l'installation d'un équipement ou de machines améliorés. Il est indiqué, en pareil cas, de faire une analyse coûts-avantages pour vérifier si les économies résultant des modifications dans les procédés de fabrication justifient les investissements requis. Dans les opérations de stérilisation et de séchage, il est possible de réaliser des économies d'énergie en appliquant des techniques plus perfectionnées. Une amélioration de la qualité des produits peut également être obtenue grâce à l'emploi de nouveaux produits pharmaceutiques auxiliaires.

Il est souhaitable que le contrat définisse la notion d'"amélioration", soit dans une clause générale consacrée aux définitions (voir plus haut p. 13, point 2.10), soit dans les clauses traitant spécifiquement de cet aspect.

* Il est recommandé d'indiquer ici le nom d'un laboratoire d'essais reconnu officiellement, de préférence le laboratoire national de contrôle des ingrédients actifs.

** Voir annexe VI pour l'établissement de cette annexe au contrat.

En général, le prix du transfert des améliorations éventuelles apportées par le bailleur de licence est censé être compris dans le prix total du contrat. Toutefois, si le preneur de licence assume des obligations réciproques dans le transfert d'améliorations réalisées par lui-même, les parties doivent convenir des modalités du transfert, y compris le prix. Une telle clause doit avoir un caractère de non-exclusivité : le preneur de licence doit avoir la possibilité de transférer ses améliorations à des tiers et pas seulement au bailleur de licence, à moins que cela soit incompatible avec les conditions concernant le maintien du secret énoncées dans le contrat principal.

Lorsque le bailleur de licence a bénéficié, contre rémunération, d'améliorations réalisées par une tierce partie et n'a accepté aucune restriction pour leur transfert au preneur de licence, le contrat peut stipuler que le preneur de licence versera un supplément raisonnable correspondant à la nature et à l'importance des améliorations en question.

Modèle de clauses*

10. Améliorations

10.1 Le bailleur de licence informera rapidement le preneur de licence de toute amélioration à sa disposition pendant la durée du Contrat et lui fournira toute la documentation nécessaire pour qu'il puisse l'appliquer dans son usine.

10.2 Le bailleur de licence informera le preneur de licence de toute amélioration dont il aura bénéficié moyennant paiement à une tierce partie et, s'il est habilité à le faire, transférera ladite amélioration au preneur de licence, à un coût raisonnable à fixer d'avance.

10.3 Le preneur de licence informera le bailleur de licence des améliorations qu'il réalisera pendant la durée du Contrat et mettra à sa disposition, selon des modalités et conditions à convenir et sur une base non exclusive, toute la documentation nécessaire à leur application.

11. Exclusivité

En général, il est de l'intérêt réciproque des parties que l'accord de fabrication et de commercialisation de préparations pharmaceutiques ait un caractère exclusif, et ce doit être là un aspect prioritaire. La dimension du marché national (en particulier dans les pays en développement) et la structure concurrentielle prévalant généralement dans l'industrie pharmaceutique rendraient anti-économique l'octroi de plus d'une licence.

La portée de l'exclusivité devrait être négociée compte tenu notamment de la nature des produits, des dimensions du marché, de la praticabilité économique du projet pour le preneur de licence et de la législation en vigueur dans son pays.

Par ailleurs, l'exclusivité peut être limitée au seul pays du preneur de licence ou s'étendre à un plus large territoire, par exemple aux pays voisins.

* Voir page 6, premier alinéa.

Modèle de clauses*

11. Exclusivité

11.1 Le bailleur de licence accorde la licence visée dans le présent Contrat uniquement au preneur de licence, à l'exclusion de toute autre partie

(Variante a : Dans le pays du preneur de licence.)

(Variante b : Sur le territoire comprenant le pays du preneur de licence et

12. Maintien du secret

Comme nous l'avons vu plus haut**, les techniques de fabrication de préparations pharmaceutiques mentionnées ici sont bien connues et largement diffusées. Dans la plupart des cas, elles ne comportent aucune information secrète, contrairement aux techniques de fabrication des médicaments en vrac.

Les informations techniques liées à la fabrication de préparations peuvent cependant comporter parfois certains éléments confidentiels, comme par exemple des informations concernant la stabilité, particulièrement en climat tropical, et certains paramètres de procédés de fabrication et excipients, pour lesquels les spécifications élémentaires de la pharmacopée risquent d'être insuffisantes. Notamment, certaines firmes ont adopté des spécifications particulières concernant la biodisponibilité ou la stabilité des ingrédients actifs.

Si l'information transmise au preneur de licence contient des éléments de caractère confidentiel, le bailleur de licence devrait être tenu de spécifier les éléments qu'il considère comme tels et le preneur de licence devrait prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter leur divulgation non autorisée.

L'obligation de maintien du secret ne doit pas s'appliquer dans la mesure où la divulgation est nécessaire pour se conformer aux règlements par lesquels les pouvoirs publics requièrent l'approbation ou l'enregistrement de l'accord ou des produits vendus en vertu de celui-ci, ou pour sous-traiter ou acquérir. Dans ce dernier cas, les sous-traitants et autres tiers peuvent être tenus de s'engager par écrit à ne pas divulguer l'information confidentielle.

L'obligation de maintien du secret cesse normalement d'exister à la date d'expiration du contrat stipulée par les parties. Elle peut cependant être prolongée pour une période raisonnable après cette date, si la nouveauté de la technologie le justifie.

A l'inverse, l'obligation de maintien du secret peut cesser d'exister avant la date d'expiration du contrat, si l'information confidentielle est rendue publique pendant la durée du contrat. Dans cette hypothèse, le preneur de licence peut exiger la renégociation des termes du contrat (par exemple, la réduction des redevances convenues) dans la mesure où la perte du caractère secret a dépourvu l'information de la valeur qui justifiait sa rémunération.

* Voir page 6, premier alinéa.

** Voir page 8.

Habituellement le preneur de licence exige de ses employés de s'engager par écrit à ne pas divulguer des informations confidentielles. La validité d'un tel engagement pourrait même s'étendre sur une période déterminée au-delà de l'expiration du contrat de travail liant les employés au preneur de licence.

Modèle de clauses*

12. Maintien du secret

12.1 Conformément aux dispositions énoncées ci-dessous, le preneur de licence ne divulguera aucune des informations que le bailleur de licence lui aura transmises en précisant leur caractère secret. Le preneur de licence prendra toutes les mesures nécessaires pour se conformer à cette obligation et, en particulier, il exigera de ses employés l'engagement écrit de ne pas divulguer les informations visées par cette disposition.

12.2 L'obligation de maintien du secret ne s'appliquera pas à la divulgation des informations :

i) Par le preneur de licence à des tiers dans la mesure où elle est nécessaire pour sous-traiter ou acquérir ou à d'autres fins légitimes en rapport avec la fabrication ou la vente des produits. Dans ce cas, le preneur de licence exigera des sous-traitants et autres tiers l'engagement écrit de ne pas divulguer l'information confidentielle transmise au titre du présent Contrat;

ii) A des autorités gouvernementales dans la mesure où cette divulgation est nécessaire pour obtenir l'approbation ou l'enregistrement du Contrat ou des produits.

12.3 L'obligation de maintien du secret stipulée à l'article 12.1 ci-dessus subsistera

(Variante a : jusqu'à l'expiration de l'accord, conformément à l'article ("Durée").)

(Variante b : Pendant une période de ... après l'expiration de l'accord.)

12.4 L'obligation prévue dans le présent article cessera à n'importe quel moment avant la date spécifiée au paragraphe 12.3 ci-dessus, si l'information en question est rendue publique indépendamment du preneur de licence.

13. Rémunération

La rémunération que doit payer le preneur de licence est la principale obligation contractuelle à sa charge :

En principe, les accords de fabrication de préparations pharmaceutiques prévoient le paiement d'une redevance applicable aux ventes des produits fabriqués sous licence. L'un des avantages de cette méthode, dans le cadre de

* Voir page 6, premier alinéa.

ces accords, est que le preneur de licence ne commence à effectuer les paiements qu'une fois que les produits ont été enregistrés ou approuvés par l'autorité sanitaire compétente et que la production et les ventes ont commencé*.

Dans le cas où des redevances sont prévues, le contrat devrait définir le taux applicable, la base de calcul, la forme de paiement et les échéances ainsi que les moyens de contrôle à la disposition du bailleur de licence. En ce qui concerne le calcul, on peut, si le bailleur de licence est également un fournisseur, envisager des calculs distincts pour les versements aux fournisseurs et pour les redevances. Dans certains pays en développement** le prix des ingrédients actifs de base livrés par le bailleur de licence est déduit de la base de calcul des redevances.

Le contrat peut également, surtout quand il comporte la fourniture de l'ingénierie de base, stipuler le paiement échelonné d'une somme forfaitaire, par exemple au moment de la fourniture des informations médicales et scientifiques et des informations techniques, et après la fabrication satisfaisante des premiers lots de produits.

Lors de l'aménagement d'une nouvelle installation de fabrication, la majeure partie de la rémunération correspond aux procédés de fabrication et à l'ingénierie de base. Le paiement est généralement effectué selon un pourcentage déterminé des investissements totaux, fixé habituellement à 5 %. En outre, le preneur de licence verse séparément les sommes correspondant à l'assistance technique et, le cas échéant - s'il en a été ainsi convenu - aux frais occasionnés par le détachement d'experts du bailleur de licence chargés de fournir une assistance au preneur de licence pour la sélection de l'équipement, la construction, le montage, la mise en service, etc.

Le calendrier des paiements pourra, en pareil cas, suivre le schéma ci-après, couramment retenu dans la pratique :

- 10 % à la date d'entrée en vigueur de l'accord, contre garantie bancaire en faveur du preneur de licence***;
- 30 % à la réception des plans de montage, des diagrammes de processus, des listes détaillées de l'équipement avec les spécifications correspondantes, des spécifications concernant l'approvisionnement en eau, énergie, etc., ainsi que d'autres détails d'ingénierie de base;
- 30 % à la réception des documents concernant les procédés, les matières premières - liste avec spécifications - et les méthodes d'analyse, ainsi que les modalités d'exploitation;

* Pour d'autres considérations sur les avantages et inconvénients respectifs des redevances et d'autres formes de paiement, voir ONUDI, Principes directeurs pour l'évaluation des accords de transfert de technologie, Série "Mise au point et transfert des techniques", N° 12, New York, 1979, p. 53.

** Par exemple, le Brésil, le Venezuela, la Yougoslavie.

*** Cette garantie, qui peut consister dans l'engagement de la banque du bailleur de licence à verser la somme convenue sur simple demande du bénéficiaire, subsistera normalement jusqu'au moment où le bailleur de licence aura accompli ses obligations à l'entière satisfaction du preneur de licence.

- 10 % à l'achèvement des essais mécaniques et des opérations de contrôle de l'eau;
- 10 % à l'achèvement des opérations de mise en service;
- 10 % au moment où sont remplies les garanties convenues.

Le contrat devrait préciser laquelle des deux parties devra payer les taxes et impôts auxquels est soumise la rémunération prévue, conformément à la législation applicable (dans certains pays en développement, les impôts, en particulier les impôts sur le revenu, sont automatiquement à la charge du bailleur de licence)*.

Modèle de clauses**

13. Rémunération

13.1 En contrepartie de la fourniture des informations techniques, médicales et scientifiques prévue dans le présent Contrat, le preneur de licence payera au bailleur de licence

(Variante a : ... % du prix de vente net sortie usine des produits, après déduction des rabais, escomptes, réductions, impôts et du prix des ingrédients actifs de base fournis par le bailleur de licence ou par une autre source indiquée par ce dernier et incorporée aux produits.

i) Les redevances sont payables ... (période) en ... (monnaie), conformément à un relevé établi par le preneur de licence et certifié conforme par un expert comptable;

ii) Le preneur de licence remettra au bailleur de licence des rapports de vente pour ... (période) indiquant le nombre de produits vendus, pour chaque type de produits fabriqués par le preneur de licence, ainsi que la date et le prix de vente respectifs. Le bailleur de licence peut désigner, à ses propres frais, un commissaire aux comptes ou un délégué pour vérifier les renseignements et l'exactitude des relevés mentionnés au point i) ci-dessus.)

(Variante b : Une somme forfaitaire de ... (monnaie) payable par versements échelonnés comme suit :

13.2 En plus des sommes susmentionnées, le preneur de licence payera au bailleur de licence, pour chaque expert détaché par ce dernier à l'usine du preneur de licence aux fins d'assistance technique, la somme ... (monnaie) par jour d'absence de l'usine du bailleur de licence.

13.3 Tous les impôts et taxes qui sont ou seront applicables, en vertu d'une loi en vigueur dans le pays du preneur de licence, aux sommes stipulées dans la présente clause seront à la charge

(Variante a : du bailleur de licence, auquel le preneur de licence transmettra, sur sa demande, les reçus des paiements effectués ou des déductions obtenues par lui en relation avec ces impôts.)

(Variante b : du preneur de licence.)

* C'est notamment le cas en Colombie (Décret 1234/72, art. 2.j), et au Venezuela (Décret 746/75, art. 1.h).

** Voir page 6, premier alinéa.

14. Garanties

a) Adéquation de la technique

Le bailleur de licence doit garantir que les brevets et les informations techniques transférés, s'ils sont exploités selon ses instructions précises, conviennent pour la fabrication des produits conformément aux spécifications énoncées dans le contrat. Bien qu'une telle garantie soit considérée comme implicite dans certains pays, il est recommandé de la stipuler expressément dans l'accord, en particulier si aucune garantie spéciale de bon fonctionnement n'est prévue (voir modèle de clause 14.a).

b) Caractère exact et complet de la documentation

De même, il est prudent de stipuler dans le contrat l'obligation presque évidente pour le bailleur de licence de fournir une documentation exacte et complète afin d'assurer un transfert intégral et une application adéquate de la technologie (voir modèle de clause 14.b).

c) Garanties de bon fonctionnement

La clause de garantie de bon fonctionnement dans les accords de fabrication de préparations pharmaceutiques peut être particulièrement importante dans le cas où le contrat comporte la fourniture par le bailleur de licence, d'études d'ingénierie de base pour la construction d'une unité de production. Si le contrat concerne uniquement le transfert d'un procédé de fabrication dans une installation existante, il n'est habituellement pas prévu de garantie de bon fonctionnement. Du reste, les bailleurs de licence seraient peu disposés à accepter une telle obligation, pour autant qu'ils ne sont ni directement concernés, ni en mesure de contrôler l'application de la technologie transférée. Par ailleurs, l'existence d'une garantie de bon fonctionnement entraînerait pour le preneur de licence des frais supplémentaires ou plus élevés, qui pourraient ne pas se justifier dans le cas d'une technologie relativement simple.*

La principale raison d'être de la clause de garantie de bon fonctionnement, dans un arrangement contractuel portant sur les préparations pharmaceutiques, est d'assurer que la qualité des produits soit conforme aux spécifications libellées sur l'étiquette.

Si les matériaux ne sont pas conformes aux spécifications, il se peut, particulièrement dans le cas de produits composés, que le lot complet soit perdu, car un recyclage n'est que très rarement possible. Ces problèmes se posent pour les vitamines et les antibiotiques ayant des dates limites d'utilisation. Les problèmes de qualité peuvent résulter de déviations par rapport aux normes en ce qui concerne les matières premières, l'eau, les excipients, etc.

La capacité de l'usine de fabrication dépend directement du rendement des divers machines et équipements et dépasse généralement le champ des responsabilités du bailleur de licence. En principe, c'est aux fournisseurs

* Pour dissiper les inquiétudes du preneur de licence quant aux résultats que permettra d'obtenir la technologie transférée, il serait possible de faire une démonstration du procédé pendant l'entraînement de son personnel à l'usine du bailleur de licence.

de l'équipement qu'en incombe la garantie. La plupart des machines destinées à l'industrie pharmaceutique, surtout dans le domaine du conditionnement, sont ultrarapides et très précises, et nécessitent une qualité uniforme du matériel utilisé pour le conditionnement (capsules en gélatine, flacons en verre, bouchons inviolables, bouchons en caoutchouc, etc.).

Le contrat (ou l'une de ses annexes) devrait définir de manière précise les paramètres et normes garantis, la méthode d'analyse et de calcul, les conditions à remplir (par exemple, utilisation d'ingrédients actifs de base conformes aux spécifications du bailleur de licence) et la durée des essais. Il peut également indiquer les dates auxquelles ces derniers doivent être effectués; toutefois, il conviendrait de donner au contrat une certaine souplesse sur ce point, du fait que l'enregistrement ou l'approbation des produits dépend d'une autorisation administrative dont la délivrance peut être retardée indépendamment de la volonté des parties.

Si les essais ne donnent pas satisfaction et si le bailleur de licence n'est pas disposé à remédier aux déficiences, ou n'est pas en mesure de le faire, le preneur de licence aura le droit de résilier le contrat et le bailleur de licence pourra être tenu de payer des pénalités (voir modèle de clause 14.c).

Modèle de clauses*

14. Garanties

14.a Le bailleur de licence garantit que les informations techniques transférées, si elles sont exploitées conformément à ses instructions précises, conviennent pour la fabrication et le conditionnement des produits.

14.b Toute la documentation fournie par le bailleur de licence en vertu du présent Contrat sera correcte et complète, et présentée d'une manière compréhensible pour un personnel qualifié dans ce domaine.

14.c.1 Le bailleur de licence garantit que les produits fabriqués par le preneur de licence satisferont aux normes stipulées dans l'annexe .., à condition que i) les informations techniques soient exploitées conformément aux instructions du bailleur de licence; et ii) les produits intermédiaires, les ingrédients actifs de base et les autres intrants utilisés pour la fabrication correspondent aux spécifications stipulées dans l'annexe ... Les essais seront effectués dans un délai de .. mois à compter de la date d'entrée en vigueur du présent Contrat ou d'une date convenue par les parties en présence de représentants autorisés du bailleur et du preneur de licence, et porteront sur ... lots consécutifs. Le bailleur de licence sera présumé avoir satisfait à cette garantie si la préparation fabriquée correspond aux paramètres garantis.

14.c.2 Au cas où les résultats des essais ne seraient pas satisfaisants, le bailleur de licence apportera son assistance au preneur de licence pendant .. à partir de l'achèvement du premier essai, afin que les paramètres garantis puissent être atteints.

* Voir page 6, premier alinéa.

14.c.3. Si le bailleur de licence ne fournit pas l'assistance visée au point 14.c.2 ou si les paramètres garantis ne sont pas atteints après la seconde série d'essais, le preneur de licence aura le droit de résilier le présent Contrat.

15. Garantie contre la contrefaçon

Le preneur de licence peut demander au bailleur de licence (en particulier quand il s'agit de la fabrication de nouvelles spécialités pharmaceutiques) de lui donner une garantie contre la contrefaçon de brevets de tiers lors de l'application de la technologie transférée.

Selon une variante adoptée dans certains accords de licence, le bailleur de licence est tenu d'indemniser le preneur de licence et de le dégager de toute responsabilité à l'égard de tels recours, ainsi que de se charger de sa défense. Dans d'autres cas, les bailleurs de licence sont peu disposés à accepter une si large responsabilité en raison de la difficulté de prévoir si des problèmes de cet ordre peuvent surgir dans le pays du preneur de licence. Dans cette hypothèse il est généralement accordé une garantie limitée, le bailleur de licence déclarant qu'à sa connaissance l'utilisation de la technologie transférée ou l'importation d'ingrédients actifs de base ne constitue aucune contrefaçon de brevets de tiers.

Modèle de clauses*

15. Garantie contre la contrefaçon

15.1 (Variante a : Le bailleur de licence garantit qu'à sa connaissance l'utilisation de l'information transférée et l'importation des ingrédients actifs de base ne constituent une contrefaçon d'aucun brevet en/au (pays) à la date de la signature du présent Contrat.)

(Variante b : i) Le bailleur de licence indemniserà le preneur de licence et le dégagera de toute responsabilité en cas de recours ou action en justice engagée contre le preneur de licence pour contrefaçon de brevet en raison de l'utilisation, conforme au présent Contrat, de tout brevet donné en licence ou de l'information technique fournie par le bailleur de licence; ii) à la réception de la notification correspondante, le bailleur de licence se chargera, à ses propres frais de la défense relative à une telle action en justice ou poursuite. La responsabilité et l'organisation de la défense en cas de telles poursuites ou action en justice incomberont au seul bailleur de licence, et le preneur de licence aura le droit de se faire représenter, à ses propres frais, par un conseiller juridique de son choix. Le preneur de licence contribuera dans la mesure du possible à la défense lors d'une telle poursuite ou action en justice et apportera toutes les preuves dont il dispose.)

16. Responsabilité

La fabrication des produits ou leur utilisation par des patients peut éventuellement donner lieu à des dommages matériels ou physiques.

* Voir page 6, premier alinéa.

La question de la responsabilité peut être tranchée selon la solution prévue par la loi locale régissant le contrat, ou bien les parties peuvent essayer d'établir quelques clauses générales applicables en la matière.

Le bailleur de licence ne peut être présumé responsable que si le dommage ou le préjudice s'est produit lors de l'utilisation strictement conforme à ses instructions de l'information par lui fournie. Lorsque le dommage invoqué est en liaison avec la fabrication, le bailleur de licence ne peut être tenu responsable que si le preneur de licence a suivi scrupuleusement ses instructions. Dans le cas où le préjudice est dû aux effets nocifs ou secondaires des produits, le bailleur de licence peut dégager sa responsabilité si les indications thérapeutiques et avertissements qu'il avait communiqués à temps n'ont pas été mentionnés lors de la vente ou de la publicité des produits.

Il se peut que les bailleurs de licence soient peu disposés à assumer une responsabilité étendue ou illimitée pour les causes précitées. Un compromis possible consisterait à limiter la responsabilité du bailleur de licence, soit qualitativement en la réservant, par exemple, au cas de négligence, soit quantitativement en lui fixant un plafond.

Modèle de clauses*

16. Responsabilité

Le bailleur de licence dégagera le preneur de licence de toute responsabilité contre tout recours de tiers fondé sur des préjudices physiques ou des dommages matériels résultant de la fabrication ou de l'utilisation appropriées des produits et l'indemniserà pour tous dommages-intérêts y relatifs qu'il pourrait être légalement tenu de payer, y compris toutes dépenses raisonnables d'ordre judiciaire ou autre, à condition que les produits aient été fabriqués et conditionnés en stricte conformité avec les informations techniques du bailleur de licence et que la vente et la publicité en aient été assorties d'une mention appropriée des risques et effets secondaires communiqués à temps par le bailleur de licence

(Variante a : Dans la mesure où le dommage ou le préjudice résultent directement d'une négligence du bailleur de licence.)

(Variante b : La responsabilité maximale du bailleur de licence en vertu de cette clause est fixée à)

17. Durée

La durée du contrat dépendra de l'intérêt des parties. Si les redevances sont stipulées, le contrat est d'autant plus avantageux pour le bailleur de licence que la durée en est longue, car son prix total augmente proportionnellement à celle-ci. Pour cette raison et parce que les améliorations réalisées dans le secteur des préparations pharmaceutiques ne sont en général pas très importantes, certains pays en développement ont fixé des limites pour la durée de tels arrangements contractuels.

* Voir page 6, premier alinéa.

Modèle de clauses*

17. Durée

17.1 La durée du présent Contrat est de, à compter

(Variante a : de la date d'entrée en vigueur du contrat.)

(Variante b : de la date à laquelle les premiers produits ont été vendus.)

18. Utilisation des informations techniques et des brevets

Habituellement, en particulier lorsque le pouvoir de négociation des parties est très inégal, les accords de fabrication de préparations pharmaceutiques renferment un certain nombre de restrictions (clauses de non-contestation, restrictions du domaine d'utilisation, clauses sur le maintien des prix, etc.).

Certaines de ces restrictions et modalités ont été traitées dans d'autres chapitres de ce document, d'une façon qui exclut leur application (voir par exemple points 7, 8 et 9).

De manière générale, le bailleur de licence devrait éviter d'imposer des obligations ou des restrictions qui limitent de façon injustifiée la liberté d'action du preneur de licence et l'utilisation de l'information qu'il reçoit. Ce n'est pas le lieu ici de traiter de toutes ces pratiques, aussi se bornera-t-on à recommander que le contrat mentionne certains aspects qui peuvent être pertinents dans tel ou tel cas particulier.

a) Restrictions du domaine d'utilisation

Le preneur de licence peut vouloir vendre les produits pour des usages différents de ceux qu'énonce le contrat (par exemple pour des usages vétérinaires, alors que le contrat prévoit l'utilisation en médecine humaine).

Dans ce cas, le bailleur de licence peut à juste titre exiger l'insertion d'une réserve limitant sa responsabilité aux domaines d'utilisation stipulés dans le contrat.

Cependant, il est à noter que, pour obtenir l'homologation vétérinaire, le preneur de licence aura besoin de renseignements complémentaires qui ne sont normalement pas compris dans les informations médicales et scientifiques fournies par le bailleur de licence (voir plus haut le point 3).

Dans certains cas complexes, il peut être nécessaire de négocier une prolongation du contrat.

b) Restrictions de l'utilisation de l'information et des brevets après l'expiration du contrat

Ce type de restriction est l'un des plus préjudiciables que l'on trouve dans les accords de transfert de technologie.

Si le contrat met en jeu des brevets de produit délivrés pour une période dépassant la date d'expiration du contrat, le bailleur de licence peut, à partir de cette date, user de ses droits d'exclusivité à l'encontre du preneur

* Voir Page 6, premier alinéa.

de licence aussi bien que des tiers. Comme il a été précisé plus haut, la licence de brevet dans le cadre d'un accord pour la fabrication de préparations pharmaceutiques, a seulement pour effet d'autoriser le preneur de licence à importer les ingrédients actifs protégés et à les mettre sur le marché après les avoir incorporés à une préparation pharmaceutique.

En pareil cas, le preneur de licence aurait intérêt à prendre en considération la situation après l'expiration du contrat et à négocier des conditions qui lui permettent de continuer à utiliser les brevets donnés en licence jusqu'à leur expiration. Un tel droit inconditionnel est la meilleure solution pour le preneur de licence, mais le contrat peut aussi stipuler d'autres formules (par exemple fourniture d'ingrédients actifs par le bailleur de licence à des prix compétitifs et paiement d'un taux réduit de redevance par le preneur de licence), ou bien prévoir leur négociation pour le moment où le contrat vient à expiration.

En ce qui concerne les informations techniques, le contrat ne devrait en aucune manière limiter le droit du preneur de licence de continuer à les utiliser, puisqu'il a payé le prix requis pour leur divulgation et qu'elles ne font l'objet d'aucun droit d'exclusivité.

c) Exportations

Une autre question délicate est souvent celle des exportations que peut effectuer le preneur de licence. Son importance dépend évidemment des dimensions des marchés considérés et des possibilités d'exportation des produits vers des pays tiers.

Entre la complète liberté d'exportation laissée au preneur de licence et l'interdiction totale, il existe un grand nombre de variantes pouvant faire l'objet de négociations en fonction des circonstances.

Dans certains pays, la loi stipule qu'un contrat de licence ne doit pas contenir de restrictions aux exportations*. Lorsque tel n'est pas le cas et que les parties ne sont pas convenues d'une entière liberté sur ce point, le contrat peut énumérer les pays vers lesquels les exportations par le preneur de licence ne sont pas autorisées; ce pourrait, par exemple, être les pays où les produits sont fabriqués et/ou vendus par le bailleur de licence ou ses concessionnaires de licence exclusive.

Modèle de clauses**

18. Utilisation de l'information et des brevets

18.1 Aucun élément du présent Contrat ne sera interprété comme :

a) Limitant directement ou indirectement le domaine d'utilisation par le preneur de licence des informations techniques, médicales et scientifiques fournies par le bailleur de licence, étant entendu toutefois que les responsabilités de ce dernier en vertu du présent Contrat sont limitées à l'utilisation de ces informations conformément aux modalités et conditions énoncées dans ledit contrat;

* Par exemple : Espagne, Portugal, Japon, Brésil, Bolivie, Colombie, Equateur, Pérou, Venezuela, Mexique, Inde, Nigéria, Philippines, Yougoslavie.

** Voir page 6, premier alinéa.

b) Restreignant directement ou indirectement l'utilisation desdites informations après l'expiration du présent Contrat;

c) Empêchant directement ou indirectement le preneur de licence d'exporter les produits

(Variante a : vers quelques pays ou régions que ce soit.)

(Variante b : sauf vers les pays suivants

(Variante c : sauf vers les pays où le bailleur de licence ou ses concessionnaires de licence exclusive fabriquent et vendent les produits. A la date de signature du présent Contrat ces pays sont les suivants).

18.2* (Variante a : Le bailleur de licence n'utilisera pas les brevets donnés en licence pour empêcher le preneur de licence de fabriquer et de vendre les produits après la date d'expiration du contrat stipulée à l'article ... "Durée".)

(Variante b : Le preneur de licence aura le droit de continuer à utiliser les brevets donnés en licence après la date d'expiration du contrat stipulée à l'article ... "Durée", selon des modalités et conditions à convenir en temps voulu avec le bailleur de licence.)

19. Date d'entrée en vigueur du contrat

Afin d'éviter des malentendus et d'assurer dans les délais voulus l'exécution du contrat, il est important de définir clairement la période pendant laquelle s'appliquent les obligations contractées par les parties, par exemple en se référant à la "Date d'entrée en vigueur du contrat". Dans les pays où le contrat nécessite un enregistrement ou une approbation par une autorité compétente, il est recommandé d'en prendre la date en considération.

Modèle de clauses**

19. Date d'entrée en vigueur du contrat

19.1 La période de validité du présent Contrat commence à la date de sa signature par les représentants dûment autorisés du bailleur et du preneur de licence.

19.2 Le présent Contrat entre en vigueur à la date

(Variante a : de sa signature par le bailleur et le preneur de licence.)

(Variante b : de son enregistrement ou de son approbation par l'autorité compétente dans le pays du preneur de licence.)

(Variante c : du premier versement au bailleur de licence.)

* Clause applicable uniquement si le contrat comporte également la licence de brevets.

** Voir page 6, premier alinéa.

20. Résiliation

Les clauses relatives à la résiliation du contrat varient normalement en fonction de la législation applicable, particulièrement en ce qui concerne les conditions et les conséquences juridiques de l'inexécution par les parties.

Dans les accords portant sur la fabrication de préparations pharmaceutiques, l'une des causes de résiliation automatique peut être le défaut d'enregistrement ou d'approbation des produits dans le pays du preneur de licence, ou une restriction ultérieure de leur vente. L'objectif principal du contrat ne pouvant alors être atteint, celui-ci n'a plus de raison d'être.

Le contrat peut déterminer les raisons pour lesquelles l'une des deux parties peut le résilier (par exemple défaut de paiement, défaut de fourniture d'information technique, etc.) ou en laisser le soin à la loi applicable au contrat.

En cas de carence du bailleur de licence, le preneur de licence peut être autorisé à continuer d'utiliser tous les éléments fournis et tous les droits faisant l'objet de la licence jusqu'à la date prévue pour l'expiration du contrat si la résiliation est due à une carence du preneur de licence, celui-ci devrait cesser de vendre les produits.

Dans tous les cas, un délai raisonnable devrait être accordé aux parties, après notification de l'une d'elles à l'autre, pour remédier à la carence invoquée.

Modèle de clauses*

20. Résiliation

20.1 Le présent Contrat est automatiquement résilié si l'autorité compétente dans le pays du preneur de licence n'autorise pas la vente des produits ou si, après avoir donné son approbation, elle la révoque ultérieurement ou limite considérablement la vente des produits dans ce pays.

20.2 (Variante a : Le présent Contrat peut être résilié par écrit par l'une ou l'autre partie pour tout motif considéré comme suffisant conformément à la loi applicable au contrat, si la partie fautive n'a pas remédié à la carence dans un délai de après réception de la notification de l'autre parti .)

(Variante b : Sans préjudice de toute clause expresse relative à la résiliation,

- i) Le présent Contrat peut être résilié par le bailleur de licence si le preneur de licence n'effectue pas les paiements prévus dans le présent Contrat dans un délai de après réception de la notification du bailleur de licence;
- ii) Le présent Contrat peut être résilié par le preneur de licence si le bailleur de licence n'exécute pas ses obligations prévues dans les clauses ("Informations techniques", "Informations médicales et scientifiques", "Assistance technique", "Formation", "Garanties"), et s'il n'a pas remédié à la carence dans un délai de après réception de la notification du preneur de licence.)

* Voir page 6, premier alinéa.

20.3 Si le contrat est résilié par le preneur de licence pour des raisons imputables au bailleur de licence, le preneur de licence aura le droit de continuer à utiliser tous les éléments fournis et tous les droits donnés en licence par le bailleur jusqu'à la date d'expiration prévue à ("Durée").

20.4 Si le contrat est résilié par le bailleur de licence pour des raisons imputables au preneur de licence, le preneur de licence arrêtera la production et la vente des produits.

20.5 En aucun cas, le preneur de licence ne sera libéré de ses obligations, en ce qui concerne le maintien du secret, conformément à l'article .. ("Maintien du secret").

21. Exonération (Force majeure)

Conformément à la conception traditionnelle de la force majeure, une partie n'est pas présumée être en défaut si l'exécution du contrat est entravée par des circonstances imprévisibles (à la signature du contrat), inévitables et indépendantes de la volonté des parties, et qui rendent impossible l'exécution des obligations contractuelles.

La pratique contractuelle internationale a généralement atténué la sévérité de ce concept. Ainsi, la notion d'inévitabilité est remplacée par celle d'évènements échappant au contrôle (ou au contrôle raisonnable) des parties. De même, au lieu de l'effet traditionnel d'extinction accordé à la force majeure, la pratique recommande de suspendre le contrat jusqu'à la cessation des circonstances empêchant son exécution.

Les dispositions pertinentes peuvent inclure :

a) La définition de la force majeure et l'énumération des circonstances imprévues qui en relèvent, tels que catastrophe naturelle, guerre (déclarée ou non), grève, lock-out, arrêté ou décret gouvernemental, etc.;

b) La notification de l'existence de ces circonstances et de leur preuve;

c) Les effets de la force majeure :

i) Exclusion de la responsabilité pour non-exécution;

ii) Consultation entre les parties en cas de prolongation des circonstances constituant la force majeure.

Modèle de clauses*

21. Exonération (Force majeure)

21.1 Ni le bailleur ni le preneur de licence ne seront présumés avoir manqué à leurs obligations contractuelles si l'exécution en est entravée par des circonstances qui échappent au contrôle de la partie concernée et qu'elle n'aurait pu éviter ou maîtriser en faisant raisonnablement preuve de diligence

* Voir page 6, premier alinéa.

et de prévoyance, y compris en particulier les cas tels que guerre ou hostilités, émeute ou agitation civile, catastrophe naturelle, grève, lock-out ou actes concertés d'ouvriers, accidents, incendie ou explosion.

21.2 La partie se trouvant dans l'impossibilité d'exécuter le contrat en informera l'autre partie aussi rapidement que possible, en apportant la preuve que l'exécution de l'obligation contractuelle est entravée ou retardée et, si le cas de force majeure subsiste sans interruption pendant une période de, le bailleur et le preneur de licence se consulteront au sujet de l'exécution future du contrat.

21.3 Si les consultations visées dans la disposition précédente n'ont pas abouti à un accord, ou si elles n'ont pas eu lieu parce que les parties n'ont pu communiquer entre elles

(Variante a : Chacune des parties aura le droit de résilier le contrat, après avoir informé l'autre partie par écrit.)

(Variante b : Chacune des parties pourra faire appel à un arbitrage, conformément à l'Article .. ("Loi applicable et règlement des litiges").)

22. Cessation et sous-licences

La cession du contrat ne sera normalement pas permise (sinon avec le consentement préalable de l'autre partie) car le contrat est habituellement présumé être intuitu personae, c'est-à-dire conclu compte tenu de la solvabilité, de la capacité et de la réputation de l'autre contractant.

Etant donné la nature et le contenu des accords portant sur la fabrication de préparations pharmaceutiques, ni le bailleur ni le preneur de licence n'ont normalement intérêt à accorder des sous-licences. Pour ce dernier, l'octroi d'une sous-licence dans son propre pays signifierait l'apparition d'un concurrent, et l'octroi d'une sous-licence dans d'autres pays peut être moins intéressant que l'exportation directe des produits, en admettant qu'elle soit possible.

Toutefois, si le preneur de licence s'attend à ce que certaines sous-licences soient octroyées dans son pays ou dans d'autres, une clause pourrait être négociée à cet effet.

Une variante souple consisterait à prévoir dans l'accord une participation du bailleur de licence dans le cas où le preneur de licence est disposé à céder la technologie à une tierce partie dans le cadre d'un contrat de sous-licence. L'accord pourrait par exemple stipuler que le preneur de licence peut accorder des sous-licences, sous réserve de l'approbation du bailleur de licence et du partage des redevances et autres paiements à la charge des bénéficiaires d'une sous-licence.

Une solution encore plus souple serait d'accorder au preneur de licence le droit d'octroyer des sous-licences sous réserve de négociations appropriées avec le bailleur de licence et la tierce partie intéressée. Dans certains cas, les parties peuvent convenir de limiter le droit de sous-licence au pays du preneur de licence ou à certains types d'entreprises (par exemple les entreprises publiques) dans ce pays. De telles restrictions ne seraient évidemment pas de nature à favoriser la coopération technique entre les pays en développement.

Le bailleur de licence peut être tenu de donner au bénéficiaire d'une sous-licence la possibilité de visiter son entreprise, comme il peut lui être demandé de fournir des moyens pour la formation du personnel dudit bénéficiaire aux frais de celui-ci.

Modèle de clauses*

22. Sous-licence et cession

22.1 (Variante a : Le présent Contrat ne peut faire l'objet de cession sans le consentement préalable écrit de l'autre partie.)

(Variante b : Aucune partie au présent Contrat ne cédera ses droits ou obligations résultant dudit Contrat à un tiers si ce n'est à son ayant cause ou à toute personne morale qui aura acquis la totalité ou la quasi-totalité des avoirs et de l'entreprise de l'une des parties.)

22.2 (Variante a : Le preneur de licence n'accordera pas de sous-licences sans l'accord écrit du bailleur de licence, lequel ne pourra cependant pas être refusé sans raison valable.)

(Variante b : Le preneur de licence peut accorder des sous-licences au titre du présent Contrat à une tierce partie de/du (pays du preneur de licence et autres pays spécifiés), selon des conditions et modalités à déterminer par accord entre le bailleur de licence, le preneur de licence et la tierce partie.)

(Variante c : Sous réserve du consentement écrit du bailleur de licence, le preneur de licence aura le droit d'accorder des sous-licences au titre du présent Contrat, à condition que :

- i) Le bailleur de licence reçoive .. pour cent du montant total lui revenant au titre de la licence et du transfert d'information technique dans le cadre du présent Contrat;
- ii) Le bénéficiaire d'une sous-licence aura, en matière du maintien du secret, les obligations stipulées pour le preneur de licence dans l'Article ("Maintien du secret") du présent Contrat;
- iii) Le bailleur de licence n'aura aucune obligation envers le bénéficiaire d'une sous-licence mais il fournira des moyens pour la formation du personnel dudit bénéficiaire, aux frais de celui-ci.)

23. Loi applicable et règlement des différends

Les solutions retenues pour ces questions importantes dépendront des préférences des parties et de la loi applicable.

Une possibilité - encouragée et imposée dans certains pays en développement** - consiste à soumettre le contrat à la juridiction du pays du preneur de licence et tout différend entre les parties aux tribunaux de ce pays.

* Voir page 6, premier alinéa.

** Par exemple, Philippines, Inde, Mexique, Nigéria, pays du Groupe andin (Bolivie, Colombie, Equateur, Pérou, Venezuela).

Une autre méthode courante dans la pratique du commerce international consiste à stipuler le recours à l'arbitrage, sous réserve que la loi des parties l'autorise ou ne s'y oppose pas. En ce qui concerne la loi régissant le contrat, les parties peuvent choisir une loi qui a un rapport étroit et réel avec le contrat ou stipuler que les arbitres rendent leur sentence "ex aequo et bono". Dans tous les cas, le choix de la loi ne devrait pas avoir d'incidence sur des questions relatives aux règles d'ordre public nationales ou internationales ou à la souveraineté du pays où l'arbitrage a lieu et des pays des parties. A cette réserve près, cette formule peut permettre de concilier les avantages de procédure de l'arbitrage avec le respect des règles impératives des Etats impliqués dans la transaction, tout en assurant l'exécution de la sentence dans la juridiction de l'un de ces Etats.

Si un arbitrage est prévu, le contrat devrait au moins préciser :

- a) Le nombre et la méthode de désignation des arbitres;
- b) Le lieu de l'arbitrage;
- c) La langue à utiliser et la procédure à appliquer.

Le contrat peut également mentionner le caractère obligatoire de la sentence arbitrale. Il est généralement reconnu que, dans tous les cas, l'une ou l'autre partie peut faire examiner la légalité de la sentence, par exemple par les tribunaux du pays où l'arbitrage a eu lieu.

Par souci de simplicité et de clarté, le contrat peut se référer aux règles d'arbitrage d'une organisation internationale, comme les Règlements de conciliation et d'arbitrage de la Commission des Nations Unies pour le droit commercial international (CNUDCI).

Avant d'appliquer les dispositions mentionnées dans la présente section, les parties auraient intérêt à essayer de régler leurs différends au moyen de négociations directes ou amiables. Le contrat peut également prévoir la désignation par consentement mutuel d'un expert indépendant dont les conclusions et recommandations ne sont pas nécessairement obligatoires pour les parties, mais peuvent contribuer à faciliter la solution des différends.

Modèle de clauses*

23. Loi applicable et règlement des différends

23.1 (Variante a : Le présent contrat sera interprété d'après la loi de/du pays du preneur de licence) et régi par elle.)

(Variante b : Le présent contrat sera interprété d'après la loi de/du (pays à préciser ou juridiction dudit pays), sauf pour les questions intéressant l'ordre public de/du (pays du bailleur ou du preneur de licence), qui seront réglées selon la loi applicable de ce pays.)

(Variante c : Le tribunal arbitral appliquera la loi désignée par la règle de conflit de lois qu'il jugera applicable en l'espèce, sans préjudice des dispositions en matière d'ordre public de/du (pays du bailleur ou du preneur de licence).)

* Voir page 6, premier alinéa.

(Variante d : Le tribunal arbitral décidera ex aequo et bono et conformément aux dispositions en matière d'ordre public des pays des parties.)

23.2 (Variante a : Tous les différends découlant du présent Contrat ou s'y rapportant seront réglés par le tribunal compétent de/du ...)

(Variante b :

- i) Tous les différends relatifs au présent Contrat non résolus à l'amiable par des négociations de bonne foi entre les parties seront définitivement réglés par trois arbitres dont deux seront désignés par les parties (un chacun) et le troisième par accord mutuel des parties. Si les parties ne se mettent pas d'accord en ce qui concerne le troisième arbitre, chaque partie peut demander au Directeur (nom de l'institution) de désigner le troisième arbitre. L'arbitrage sera conforme à (loi d'arbitrage ou règles, par exemple Règlement de conciliation et d'arbitrage de la Commission des Nations Unies pour le droit commercial international);
- ii) Si l'une des parties est en défaut au titre d'une disposition du présent Contrat et n'a pas remédié audit défaut dans les ... jours suivant la notification écrite donnée par l'autre partie et s'il n'a pas été possible de parvenir à un règlement conformément à la procédure décrite au point i) ci-dessus, l'autre partie aura le droit de soumettre la question pour solution et règlement à l'arbitrage;
- iii) La sentence des arbitres sera définitive et obligatoire pour les parties. Le jugement sur la sentence arbitrale peut être prononcé par le tribunal de/du (pays);
- iv) Le bailleur de licence continuera à s'acquitter de ses obligations au titre du présent Contrat pendant la procédure d'arbitrage sauf si le preneur de licence a accepté par écrit qu'il en soit autrement. Le bailleur et le preneur de licence conviennent que, dans le cas d'une procédure d'arbitrage, les arbitres auront accès sans restriction aux usines respectives du bailleur et du preneur de licence aux fins dudit arbitrage;
- v) Le lieu de l'arbitrage sera (ville) et toute la procédure se déroulera en ... (langue).)

ANNEXE I

LISTE INDICATIVE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES COURAMMENT UTILISES
DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

A. Comprimés

a) Analgésiques et antipyrétiques

1. Acide acétylosalicylique 100-500 mg*
2. Paracétamol 100-500 mg*

b) Antidiabétiques

3. Glibenclamide** 5 mg

c) Antacides/anti-ulcères

4. Hydroxyde d'aluminium 500 mg
5. Cimétidine 200 mg

d) Antiallergiques

6. Chlorphénamine, maléate** 4 mg

e) Antilépreux

7. Dapsone 50 mg et 100 mg

f) Antipaludiques

8. Chloroquine** 150 mg (phosphate ou sulfate)
9. Primaquine 7,5 mg et 15 mg (phosphate)

g) Anthelmintiques

10. Pipérazine 500 mg (citrate ou adipate)
11. Mébendazole** 100 mg

h) Antiasthmatiques

12. Salbutamol, sulfate 4 mg

i) Antiamibiens

13. Métronizadole** 200-500 mg

* Dosage approprié à choisir, à l'intérieur de cette fourchette, selon les besoins et disponibilités locaux.

** Exemple de groupe ou sous-groupe thérapeutique.

j) Antituberculeux

- 14. Ethambutol, chlorhydrate 100-500 mg*
- 15. Isoniazide 100-300 mg*

k) Bactériostatiques

- 16. Sulfadimidine** 500 mg
- 17. Sulfaméthoxazole 100 mg* Triméthopriime 20 mg
- 18. Sulfaméthoxazole 400 mg + Triméthopriime 80 mg

l) Vitamines

- 19. Acide ascorbique 50 mg

m) Hypotenseurs

- 20. Méthyldopa 250 mg

B. Capsules ou comprimés enrobés

a) Bactériostatiques

- 1. Ampicilline** 250 mg et 500 mg
- 2. Chloramphénicol** 250 mg
- 3. Erythromycine 250 mg (stéarate ou éthylsuccinate)
- 4. Tétracycline**, chlorure 250 mg

b) Antituberculeux

- 5. Rifampicine 150 mg et 300 mg

C. Elixirs

a) Analgésiques

- 1. Paracétamol 120 mg pour 5 ml

b) Anthelminthiques

- 2. Pipérazine, hydrate 500 mg (citrate, pour 5 ml)

D. Suspensions à usage oral

a) Bactériostatiques

- 1. Sulfaméthoxazole 200 mg + Triméthopriime 40 mg pour 5 ml

* Dosage approprié à choisir, à l'intérieur de cette fourchette, selon les besoins et disponibilités locaux.

** Exemple de groupe ou sous-groupe thérapeutique.

E. Liquides pour injections

a) Solvants

1. Eau pour injections, ampoules de 2 ml, 5 ml, 10 ml

b) Solutions de rééquilibration hydro-électrolytiques

2. Glucose, isotonique, 5 %
3. Glucose 4 % + chlorure de sodium 0,18 % (Na⁺ 30 mmol/l, Cl⁻ 30 mmol/l)

F. Pommades et crèmes

a) Antiinflammatoires et antiprurigineux

1. Hydrocortisone** 1 %

** Exemple de groupe ou sous-groupe thérapeutique.

ANNEXE II

PRATIQUES DE FABRICATION RECOMMANDEES PAR L'OMS - Bref résumé

1. Locaux de fabrication

Les médicaments devront être fabriqués, traités, conditionnés, étiquetés et contrôlés dans des locaux convenant à cette fin. Il faudra, à cet égard, prêter attention aux points suivants :

- a) Adéquation de l'espace de travail;
- b) Compatibilité des autres opérations de fabrication pouvant être exécutées dans les mêmes locaux ou dans des locaux adjacents;
- c) Immeubles conçus et construits de façon à empêcher la pénétration d'animaux et notamment d'insectes; surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) polies et sans fissures, ne s'écaillant pas et faciles à nettoyer;
- d) Eclairage, chauffage et ventilation/climatisation assurant une température et une humidité relative appropriées et n'affectant pas les médicaments durant la fabrication et le stockage;
- e) Zones closes séparées, spécialement conçues pour des fins spéciales telles que la fabrication de produits stérilisés. Ces zones devront comprendre un sas à air d'entrée et ne devront pas être exposées à la poussière et être ventilées avec de l'air filtré de toutes bactéries. Des comptages de microbes dans l'air de ces zones devront être effectués régulièrement avant et pendant les opérations de fabrication.

2. Zones de stockage

Règles à observer pour les zones de stockage :

- a) Espace suffisant et éclairage approprié;
- b) Séparation appropriée et efficace entre les matériaux mis sous quarantaine et les autres;
- c) Zones spéciales et isolées pour le stockage de substances présentant des risques d'incendie et d'explosion, de produits très toxiques, de stupéfiants et autres drogues dangereuses ainsi que des matériaux/produits et retirés du circuit.

3. Equipement

L'équipement de fabrication devra être conçu, mis en place et entretenu de façon à lui assurer un caractère fonctionnel, à permettre un nettoyage aisé chaque fois que nécessaire, à éliminer toute contamination des médicaments et de leurs récipients durant le processus de fabrication et à minimiser le risque de confusion ou d'omission d'une étape du processus, comme le filtrage ou la stérilisation.

Les équipements et ustensiles servant à la fabrication devront être nettoyés à fond de manière à éliminer tout résidu de médicaments provenant d'opérations antérieures et, si nécessaire, stérilisés. Ils devront être entretenus de façon à assurer une fabrication continue dans les conditions requises. Des procès-verbaux en bonne et due forme devront être établis pour les opérations d'entretien. Les équipements utilisés pour la fabrication et le remplissage dans des conditions aseptiques devront être contrôlés à des intervalles appropriées selon des méthodes microbiologiques. Les appareils de pesage et de mesure utilisés lors de la production et du contrôle de la qualité devront être étalonnés et vérifiés à des intervalles appropriés.

4. Système sanitaire

Les locaux de fabrication devront être entretenus conformément aux normes sanitaires les plus strictes. Il sera rédigé un programme sanitaire indiquant quelles zones doivent être nettoyées, à quels intervalles, selon quelles procédures et par qui. Les règles d'hygiène devront être respectées dans les locaux de fabrication et dans les toilettes, et il sera interdit d'y manger et d'y fumer. Il est recommandé de prévoir des zones appropriées de loisirs. Le personnel de fabrication devra avoir à sa disposition des toilettes, lavabos et vestiaires propres et bien aérés à proximité des zones de travail.

5. Matériaux utilisés (matières premières et matériaux de conditionnement)

Il devra être établi un inventaire de tous les matériaux à utiliser aux divers stades de la fabrication. On tiendra des registres indiquant, pour ces matériaux, les fournisseurs, l'origine, la date de réception, la date d'analyse, la date d'approbation par le service de contrôle de la qualité, durée de la validité et l'utilisation ultérieure dans la fabrication. Tous les matériaux devront être identifiés et leurs conteneurs examinés afin de déceler d'éventuels dommages. Ils devront être correctement stockés dans les locaux de quarantaine, jusqu'à ce que le service de contrôle de la qualité, après en avoir analysé des échantillons pour s'assurer qu'ils remplissent les conditions requises, autorise leur utilisation en remettant des instructions écrites à cet effet. Les matériaux acceptés ou approuvés devront être étiquetés en conséquence, puis transférés aux zones de stockage. Tous les matériaux rejetés devront être identifiés et détruits, ou retournés aussitôt que possible au fournisseur. La mise en circuit des matériaux devra avoir lieu suivant leur ordre de réception.

6. Opérations de fabrication

Les opérations et contrôles de fabrication devront être exécutés sous la supervision d'un personnel qualifié.

- a) Propreté : toute opération de fabrication devra être précédée de vérifications portant sur la propreté et le bon état de marche des divers appareils et équipements utilisés pour cette opération;
- b) Equipements et récipients : le contenu de tous les récipients et conteneurs utilisés pour la fabrication et le stockage entre les différents stades de la fabrication devra être identifié au moyen d'étiquettes bien lisibles où figureront le nom et/ou le code d'identification des matériaux traités et les données nécessaires d'identification des lots. Des étiquettes semblables devront également être apposées sur l'équipement mécanique de fabrication durant son fonctionnement;

- c) Précautions à prendre contre la contamination et les accidents : il convient d'effectuer toutes les opérations de fabrication dans des zones réservées à cet effet ou bien de prendre les mesures nécessaires afin d'éviter une contamination réciproque ou un mélange. Dans les zones de fabrication des vêtements de travail propres doivent être portés à la place des vêtements de ville. Lorsque les différentes opérations ne sont pas séparées matériellement et qu'il existe un risque de confusion entre les produits stérilisés et les produits non stérilisés, tous les récipients des lots de produits destinés à la stérilisation devront porter une indication précisant si leur contenu a été ou non stérilisé. Les produits soumis à des opérations de stérilisation devront être protégés de la contamination à l'aide des méthodes habituelles telles que la technique de flux laminaire. Toutes les opérations produisant de la poussière et faisant intervenir des substances très actives, en particulier les antibiotiques, devront être effectuées dans des zones équipées de systèmes d'évacuation appropriés ou bien maintenues sous une pression adéquate afin d'éviter une contamination croisée. Des précautions suffisantes devront être prises pour prévenir la recirculation de l'air contaminé;
- d) Registres de fabrication des lots : les registres de fabrication doivent fournir un compte rendu complet du déroulement de la fabrication pour chaque lot de médicaments, indiquant que la fabrication, les tests et les analyses ont été effectués, conformément aux procédures et instructions correspondants. Pour chaque lot il sera en outre tenu un registre séparé comprenant les indications et éléments ci-après :
- Nom du produit et forme pharmaceutique
 - Date de fabrication
 - Identification du lot
 - Formulation complète du lot
 - Numéro du lot
 - Rendement réel obtenu aux différents stades de la fabrication du lot, comparé au rendement théorique
 - Compte-rendu dûment signé de chaque étape, avec mention des précautions prises et des observations spéciales faites d'un bout à l'autre de la fabrication du lot
 - Compte-rendu de tous les contrôles effectués au cours des opérations et résultats obtenus
 - Type, quantité et qualité de chaque matière de départ
 - Identification des matériaux, récipients et types de fermeture utilisés pour le conditionnement
 - Rendements théoriques escomptés aux différents stades de la fabrication et limites de rendement admises

- Instructions détaillées et précautions à prendre pour la fabrication et le stockage des médicaments et des produits semi-finis
- Description de tous les tests de contrôle de la qualité et analyses nécessaires, pour tous les stades de la fabrication
- Signature - datée - du responsable des opérations de fabrication
- Rapport d'analyse - daté et dûment signé par le responsable indiquant si le lot est conforme aux spécifications
- Référence de la décision de mise en circulation ou de rejet du lot par le service de contrôle de la qualité
- Validité
- Mention de la destruction ou de l'utilisation du lot rejeté.

7. Etiquetage et conditionnement : les matériaux d'étiquetage et de conditionnement devront être stockés et manipulés de façon à éviter des confusions entre matériaux destinés à des produits différents. L'accès à ces matériaux devra être strictement limité aux personnes autorisées.

Avant le conditionnement et l'étiquetage, il faudra s'assurer, d'après les divers compte rendus, que le lot a été dûment approuvé et mis en circulation par le service de contrôle de la qualité. Afin d'éliminer les erreurs, un nombre déterminé d'unités d'étiquetage et de conditionnement doit être prévu pour les opérations de conditionnement et d'étiquetage; celles-ci une fois achevés, on comparera le nombre total d'unités avec le nombre d'articles étiquetés et conditionnés plus le nombre d'unités inutilisées.

Tous les médicaments finis devront être identifiés par une étiquette où apparaîtront clairement les indications suivantes :

- Nom du médicament
- Liste des ingrédients actifs, avec la quantité présente, et énoncé des contenus nets, par exemple le nombre des unités de dosage, le poids ou le volume
- Numéro du lot
- Dates de fabrication et d'expiration (selon les besoins)
- Eventuelles conditions spéciales de stockage ou précautions à prendre lors de la manipulation
- Instructions d'utilisation ainsi que mises en garde et précautions éventuellement nécessaires
- Nom et adresse du fabricant.

8. Systèmes de contrôle de la qualité : le service responsable doit accomplir les fonctions suivantes :

- Rédiger des instructions détaillées pour l'exécution de chaque test et analyse
- Mettre en circulation ou rejeter chaque lot de matériaux de départ, de produits semi-finis, de matériaux de conditionnement et d'étiquetage, et de médicaments finis
- Estimer la qualité et la stabilité des matériaux de départ semi-finis et finis, fixer la date d'expiration et définir les spécifications concernant la durée de vie d'un produit
- Examiner les médicaments refusés pour déterminer s'ils doivent être remis en circulation, traités ou détruits conformément aux procédures prévues
- Etablir et conserver tous les registres concernant les observations, les résultats d'analyse, y compris les calculs effectués, avec la signature du personnel responsable
- Effectuer une inspection périodique des stocks
- Conserver un registre de distribution
- Examiner dans les plus brefs délais les réclamations et rapports de réactions négatives et prendre des mesures correctives.

ANNEXE III

MODELE DE CLAUSES RELATIVES AU CONTROLE DE QUALITE

1. Les deux parties contractantes reconnaissent que la réussite du transfert de technologie faisant l'objet du présent Contrat suppose l'existence dans les installations du preneur de licence, d'un service efficace de contrôle de la qualité. Le bailleur de licence apportera son concours au preneur de licence pour créer un tel service ou, s'il en existe déjà un, pour l'adapter et vérifier son efficacité eu égard aux exigences particulières de la technologie transférée et aux résultats recherchés.

Le preneur de licence s'engage par les présentes à appliquer les recommandations du bailleur de licence en la matière.

Ces recommandations prendront en considération les ressources financières, techniques et humaines du preneur de licence, ainsi que les conditions particulières propres à son pays.

2. Afin de mettre en oeuvre les dispositions du point 1. ci-dessus, le preneur et le bailleur de licence constitueront dans les jours suivant la date d'entrée en vigueur du contrat, un "comité mixte pour le contrôle de la qualité". Les représentants du bailleur de licence au sein de ce comité seront des membres du service de contrôle de la qualité qui, dans les installations du bailleur de licence, est chargé du contrôle de la technologie de production à transférer en vertu de l'accord de licence.

3. Les deux parties conviennent qu'en raison de ses fonctions et responsabilités particulières, chacun des services de contrôle de la qualité aura la plus grande autonomie possible.

En conséquence, les responsables du service du contrôle de la qualité rendront compte uniquement à la direction générale, et non pas à la direction de la production. Ils pourront librement échanger des informations scientifiques et techniques en rapport avec les contrôles de production des médicaments faisant l'objet du présent Contrat. Les conclusions auxquelles ils parviendront en commun auront force obligatoire pour les deux parties contractantes.

4. Les informations à transmettre et les contrôles à effectuer par le bailleur de licence porteront sur les points suivants, sans pour autant s'y limiter :

- 4.1 Organisation interne; qualifications et responsabilités du personnel du preneur de licence (par exemple les agents chargés du prélèvement d'échantillons ne devront pas être chargés des analyses).
- 4.2 Espace et locaux dont dispose et est exclusivement responsable le service de contrôle de la (quarantaine).
- 4.3 Identification (étiquetage) des matières premières, des produits demi-finis et finis, d'après leur place dans le processus de production.
- 4.4 Equipements, matériaux, substances chimiques, agents de réaction et leur entretien.

- 4.5 Enchaînement des opérations de contrôle de la qualité.
 - 4.6 Registres des contrôles effectués et échantillons à conserver.
 - 4.7 Conformité de l'assistance fournie par le bailleur de licence aux règlements en matière de contrôle de qualité en vigueur dans le pays du preneur de licence.
 5. Pendant la durée du contrat, le bailleur de licence aidera le preneur de licence à utiliser (dans la mesure du possible), des produits disponibles sur place au lieu de produits importés, et à réaliser les modifications permettant de réduire les frais proposées par le service de contrôle de qualité du preneur de licence.
 6. Une fois exécutés les tâches visées au point 4 ci-dessus, le bailleur de licence certifiera que le service de contrôle de qualité du preneur de licence peut entrer en fonction; le preneur de licence sera tenu de conserver des registres et des échantillons (le cas échéant) pour toutes les opérations effectuées par son service de contrôle de la qualité, comme indiqué au point 4.6.
 7. Le bailleur de licence aura libre accès à ces registres et échantillons, ainsi que, le cas échéant, aux matières premières fournies par lui et refusées par le service de contrôle de qualité du preneur de licence.
 8. Un libre échange d'informations étant profitable aux deux parties et aux utilisateurs de leurs produits, le bailleur et le preneur de licence conviennent de ne pas limiter à la durée du présent accord de licence les relations entre leurs services de contrôle de la qualité.
- (N.B. Il sera possible d'avoir recours (si besoin est) aux services de laboratoires indépendants.

Il conviendrait d'envisager des arrangements selon lesquels le bailleur de licence approuvera l'ensemble des lots dans les premiers temps de la coopération, puis certains lots pris au hasard lorsque cette coopération aura fonctionné de manière satisfaisante pendant quelques années.)

ANNEXE IV

MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT ET D'EMBALLAGE

Produits solides

i) Poudres

- Sachets en feuille de plastique ou d'aluminium hydrofuge, intérieur revêtu de plastique
- Récipients en aluminium, parfois revêtus de plastique à l'intérieur
- Boîtes en carton
- Flacons en verre (verre jaune pour certains produits)
- Flacons en plastique (matériau de qualité appropriée)
- Fioles en verre.

ii) Granulés effervescents et autres

- Sachets en feuille de plastique ou d'aluminium hydrofuge, intérieur éventuellement revêtu de plastique
- Récipients en aluminium, intérieur éventuellement revêtu de plastique
- Flacons en verre.

iii) Comprimés

- Blisters pour 1 à 10 ou 30 unités, coque en feuille thermosoudable, support en feuille d'aluminium. Pour les produits destinés aux zones tropicales et les comprimés enrobés, la coque est en ACLAR, Tristar ou matériau analogue, ou en feuille de type courant mais doit alors être placé dans un sachet en aluminium. Pour les produits nécessitant des dosages unitaires, prévoir des marques à perforation et encoches
- Bandes en feuille de plastique ou d'aluminium
- Flacons en verre jaune pour 20 à 500 unités
- Boîtes en fer blanc pour hôpitaux (1000 - 5000 unités)
- Fûts pour grandes quantités de comprimés enrobés.

iv) Capsules

- Gélatine dure :
 - . Blisters (comme pour les comprimés)
 - . Flacons en verre jaune
 - . Boîtes en fer blanc, intérieur revêtu, pour hôpitaux

- Gélatine molle :

- . Blisters spéciaux analogues à ceux utilisés pour les comprimés
- . Flacons en verre jaune

v) Suppositoires et comprimés gynécologiques

- Bandes en aluminium à alvéoles (thermoformage ou formage mécanique)
- Blisters avec feuilles d'aluminium sur les deux côtés

Stockage des produits finis à des températures n'excédant pas 20°C.

Produits semi-solides*

- Tubes métalliques souples, normalement préimprimés avec un code d'orientation, intérieur laqué sur les côtés et revêtu de plastique à l'extrémité pour assurer une meilleure fermeture. Fermeture par 3, 4 ou 5 plis.
- Tubes en matière plastique
- Récipients (fûts) revêtus de plastique pour le stockage et le transport de produits en vrac
- Exceptionnellement, récipients en verre ou fer-blanc.

Produits liquides

- a) Préparations aqueuses pour usage oral (émulsions**, suspensions, sirops, teintures, etc.)
 - Flacons en verre (jaune ou blanc)
 - Flacons en plastique (éventuellement, pour certains produits)
 - Récipients en verre, métal ou plastique pour les produits en vrac;
- b) Préparations aqueuses pour usage non oral (lotions et gouttes pour les yeux*)
 - Flacons en verre (jaune ou blanc)
 - Flacons en plastique avec bout verseur
 - Tube en plastique ou caoutchouc du type "un-coup";
- c) Préparations injectables* :
 - Ampoules en verre blanc ou jaune (neutre/à oxyde de sodium, etc.)
 - Fioles en verre
 - Flacons en verre, ou sachets en plastique non réutilisables, pour infusions/transfusions;

* Les récipients (ampoules, fioles, tubes, etc.) destinés à recevoir des préparations ophtalmologiques stériles ou des parentéraux doivent être au préalable stérilisés.

** Base en deux phases avec agent émulsifiant. Les deux phases, ou seulement l'une d'elles, peuvent également être non aqueuses.

d) Produits liquides non aqueux :

- Huiles, oléovitamines : récipients en verre, métal ou plastique
- Collodions, élixirs, glycérines, liniments, alcools : flacons en verre
- Produits d'inhalation : atomiseurs en métal, verre ou plastique (gaz propulseurs : généralement un composé de chlorofluor) - valve habituellement en dichlorodifluorométhane ou trichloromonofluorométhane (matériau spécial ressemblant aux matières plastiques).

Stockage et transport des récipients à produits pharmaceutiques

Selon les circonstances et les besoins, les récipients sont mis sous carton ou cellophane et emballés dans des boîtes en carton ou en bois cerclées.

La qualité des matériaux de conditionnement et d'emballage doit assurer la stabilité des produits faisant l'objet de la licence.

ANNEXE V

TECHNOLOGIE DE FABRICATION

Comprimés

Les comprimés sont la forme pharmaceutique la plus courante. Présentés sous des aspects très divers (comprimés ordinaires, à revêtement de sucre, à revêtement entérique, enrobés d'une pellicule) et pouvant avoir une action échelonnée dans le temps ou retardée, ils se prêtent à de nombreuses applications correspondant à différents besoins médicaux.

Les formes les plus usuelles sont les suivantes : comprimé plat et biseauté, convexe-convexe, oblong, ovoïde, triangulaire, carré.

L'emploi de couleurs, rainures, cannelures, lettres, etc., facilite la différenciation. Des perforations légères servent à indiquer le dosage.

La figure I présente sous forme d'ordinogrammes les diverses étapes de la fabrication décrites ci-après.

a) Monture et tamisage

Les ingrédients sont pulvérisés et tamisés.

b) Mélange

Selon l'importance du lot, des quantités exactement pesées de divers ingrédients - principes actifs, diluants, liants, colorants, etc. - sont mélangés dans un mélangeur de masse ultra-rapide ou planétaire, en fonction des besoins.

c) Préparations de pâte/liquide de granulation

La pâte est préparée dans un récipient à enveloppe distincte.

d) Mélange par voie humide

La pâte est ajoutée à la masse et bien mélangée jusqu'à ce qu'elle ait la consistance de la neige mouillée ou de la cassonade.

e) Granulation par voie humide

La masse humide est granulée à la dimension voulue dans un granulateur oscillant ou rotatif.

f) Séchage

Les granules humides sont séchés dans un séchoir réglé par thermostat afin de conserver l'activité du médicament.

g) Granulation

Les granules séchés repassent par un granulateur oscillant ou rotatif réglé à la dimension voulue.

h) Homogénéisation

Les granules sont homogénéisés à l'aide d'agents de lubrification et de désintégration.

i) Mise en forme des comprimés

Les granules lubrifiés passent dans la machine à mettre les comprimés en forme par compression. Tout au long de l'opération sont effectués des contrôles de désintégration, dureté, friabilité, uniformité de poids, etc.

j) Inspection

Les comprimés passent sur des tapis roulants aux fins de contrôles - uniformité, revêtement, détection d'ébréchures ou grumeaux, etc.

k) Conditionnement

Selon les besoins, les comprimés sont mis sous blister, placés dans des récipients en terre ou fer blanc, ou emballés sous bandes. Le comptage se fait à la main ou mécaniquement.

l) Etiquetage ou impression

Les emballages sont étiquetés (numéro du lot, date de la fabrication et date limite d'utilisation). L'emballage doit porter une mention indiquant la composition en ingrédients actifs et les doses moyennes. Pour les blisters et les bandes, les indications requises sont imprimées sur la feuille.

COMPRIMES ENROBES

Divers modes d'enrobage sont utilisés : enrobage au sucre, revêtement entérique, enrobage par pellicule, enrobage à sec. La mise en forme et le conditionnement sont effectués de la même manière que pour les comprimés ordinaires (Figure I).

a) Enrobage au sucre

Le revêtement est appliqué sur le comprimé en couches successives : solutions de scellage, poudres et adhésifs préparant au revêtement, solutions de lissage, solutions de coloration et de finissage, solutions ou suspensions de polissage. On utilise couramment de la gomme-laque exempte d'arsenic dissoute dans de l'alcool pour sceller les comprimés afin d'empêcher la pénétration de l'humidité. D'autres matériaux sont également employés : cire d'abeille, silicone, résines ou polymères hydrofuges, en combinaison avec du talc purifié. Les poudres de revêtement sont composées de sucre, farine d'acacia, amidon, carbonate de calcium, etc. Pour le polissage, on emploie du carnauba, de la paraffine ou de la cire d'abeille.

b) Enrobage à sec

Les granules de différentes substances pharmaceutiques sont préparés séparément. On introduit une ou plusieurs substances dans une machine rotative à comprimés où est constitué le noyau, lequel est ensuite transféré à une autre machine rotative où il est, par compression, enrobé avec les granules de la substance pharmaceutique restante. Ce procédé permet d'assurer une plus grande stabilité des différentes substances les unes par rapport aux autres ou par rapport à l'atmosphère.

c) Revêtement entérique

Le procédé du revêtement entérique repose sur l'utilisation d'une pellicule qui empêche la libération d'une grande quantité de médicament dans l'estomac et assure une libération rapide et complète de la substance pharmaceutique lors du passage dans l'intestin.

d) Enrobage par pellicule

Ce procédé présente certains avantages par rapport à l'enrobage au sucre : poids du revêtement inférieur à 3 % de celui du comprimé fini, meilleure résistance aux ébréchantures, plus grande solidité du comprimé, moindre coût du produit, visibilité des marques d'identification par transparence (lettres de code, couleur, encoches, etc.). Son inconvénient réside dans une apparence moins soignée du produit. Les substances utilisées pour réaliser la pellicule sont des polymères - dérivés de cellulose hydrosolubles ou pouvant se disperser dans l'eau (hydroxypropyl méthylcellulose, carboxyméthylcellulose, par exemple).

CAPSULES

Les capsules sont des formes pharmaceutiques dans lesquelles les substances médicamenteuses sont enfermées dans une enveloppe rigide ou souple en gélatine de type approprié.

- Capsules de gélatine dure permettant l'administration selon un dosage exact (avantage sur les comprimés) d'une ou plusieurs substances pharmaceutiques en poudre. Taille des capsules allant du N° 5 (capacité environ 30 mg) au N° 000 (capacité environ 600 mg). Teneur en eau de la gélatine dure : 12 à 16 %. Les capsules vides doivent être stockées dans un local frais à régulateur d'humidité (environ 15°C, humidité relative 40 à 50 %).
- Capsules de gélatine molle élastique, de forme elliptique, oblongue ou ronde, contenant une substance pharmaceutique liquide, en pâte ou en poudre. La gélatine est rendue molle par adjonction de glycérine ou de sorbitol et peut contenir un agent de conservation destiné à empêcher l'apparition de champignons. (Voir à la figure II le schéma de fabrication.)

a) Mouture et tamisage

Les ingrédients de base sont pulvérisés et tamisés à la taille voulue.

b) Mélange

Les ingrédients requis sont pesés et mélangés à fond dans un mélangeur de masse ultra-rapide ou dans un mélangeur planétaire.

c) Préparation de la solution ou de la pâte

Si l'on veut obtenir des petits granules, la solution ou la pâte de granulation doit être préparée séparément.

d) Mélange par voie humide

La solution ou pâte est ajoutée à la masse et mélangée à fond dans le mélangeur de masse ultra-rapide ou planétaire susmentionné.

c) Granulation par voie humide ou sèche

La masse humide ou sèche est granulée à la taille voulue.

f) Séchage

Les granules humides sont séchés dans un séchoir à thermostat. Cette opération, ainsi que la granulation par voie humide, ne sont pratiquées que pour des types spéciaux de préparations.

g) Homogénéisation

Les granules sont homogénéisés à l'aide d'agents de lubrification.

h) Tri et nettoyage des capsules

Si nécessaire, les capsules de gélatine dure vides, stockées dans des locaux climatisés à régulateur d'humidité, sont triées et nettoyées avant le remplissage.

i) Remplissage des capsules

Les capsules de gélatine vides sont placées dans la trémie d'une machine automatique de remplissage : le couvercle de la capsule est retiré, un poids déterminé de substance pharmaceutique placé dans la capsule, et le couvercle remis en place. On utilise également des machines à commande manuelle pour le remplissage. Ces opérations doivent se faire dans des locaux climatisés à régulateur d'humidité (30 % \pm 5 % d'humidité relative). Les variations de poids doivent être éliminées au moyen de contrôles fréquents et de réglages appropriés de la machine.

j) Polissage et inspection

Les capsules remplies et scellées passent dans un polissoir où elles sont nettoyées. Elles font ensuite l'objet d'une inspection et d'un contrôle de la qualité, avant d'être emballées.

k) Scellage

Les variations de tolérances et de propriétés adhésives de la gélatine rendent souvent nécessaires de sceller les capsules.

l) Impression

Les capsules peuvent porter des impressions aux fins d'identification. On utilise aussi de la gélatine de différentes couleurs.

m) Conditionnement

Selon les besoins, on place les capsules dans des récipients en verre ou en fer blanc ou dans des blisters. Le comptage se fait à la main ou mécaniquement.

n) Etiquetage

Les récipients, blisters, etc., sont munis d'une étiquette indiquant le numéro du lot, la date de fabrication et la date limite d'utilisation, selon les besoins, ainsi que la composition en ingrédients actifs et la posologie courante.

Les opérations mentionnées sous les points h) à m) ci-dessus et le stockage doivent se faire dans des locaux climatisés à régulateur d'humidité.

PREPARATIONS LIQUIDES A USAGE ORAL

Les ingrédients actifs sont dissous dans un solvant aqueux ou non aqueux; en cas d'insolubilité dans des solvants pharmaceutiquement ou thérapeutiquement acceptables, ils sont dispersés dans des émulsions, suspensions, etc. (Voir à la figure III le schéma de fabrication.) Pour les préparations liquides*, les opérations sont en principe les suivantes :

a) Préparation d'eau déminéralisée

La plupart des préparations pharmaceutiques exigent l'emploi d'eau déminéralisée répondant à des spécifications précises en ce qui concerne la concentration ionique, le pH, la conductivité et la pureté. L'eau potable passe par un filtre au carbone, une série de colonnes d'échange ionique, et un deuxième filtre. Pour des raisons d'économie et afin d'assurer un degré élevé de pureté, on peut prévoir des installations d'osmose inverse, d'irradiation UV ou d'ozonisation.

b) Les ingrédients actifs et les matériaux de base sont pesés avec précision et placés dans une cuve munie d'un agitateur à hélice ou ultra-rapide. On ajoute, si nécessaire, de l'eau déminéralisée. La masse est mélangée à fond jusqu'à obtention d'une solution uniforme. Dans le cas des suspensions, le produit passe par un homogénéisateur. Selon le procédé utilisé, on ajoute, durant le malaxage, des agents de conservation, de stabilisation, de coloration et d'aromatisation autorisés.

c) Ajustement des paramètres

Pour obtenir la qualité de produits requise, on ajuste le pH, la viscosité et les volumes en fonction des besoins.

d) Filtration

Dans le cas des solutions, on fait passer la masse malaxée par un filtre à plateau. Les suspensions ne nécessitent pas de filtration.

e) Transfert de la masse

La masse prête est transférée dans les cuves de stockage.

f) Lavage et nettoyage des flacons

Les récipients sont nettoyés et lavés à fond - mécaniquement ou à la main - avec de l'eau déminéralisée, puis séchés dans des fours ou des séchoirs en continu.

* Par souci de clarté, on distingue les trois catégories ci-après :

- Solutions aqueuses : eau, eaux aromatisées, acides aqueux, jus, sirops, teintures, etc.,
- Solutions non aqueuses : élixirs, oléovitamines, alcools, etc.,
- Bases à deux phases : émulsions, suspensions.

g) Lavage et nettoyage des capsules de bouchage

Les capsules de bouchage sont nettoyées, lavées et séchées en lots.

h) Remplissage

Les préparations liquides sont mises en flacons, en volume uniforme, par une machine de remplissage. Le dosage est fait par vide ou au moyen de pistons.

i) Capsulage

Les récipients remplis sont capsulés à la main, au moyen d'un appareil semi-mécanique, ou à la machine. Pour des raisons de sécurité, on utilise plusieurs dispositifs de scellage. Dans le cas de produits non compatibles avec l'oxygène, l'emploi de gaz inerte est nécessaire.

j) Etiquetage

Les récipients sont munis d'étiquettes sur lesquelles sont imprimés, au cours de la même opération, le numéro du lot, la date de fabrication et la date limite d'utilisation. Les étiquettes doivent également indiquer la composition, la posologie courante, les conditions de stockage, etc.

k) Emballage

Pour le transport vers les points de vente, les flacons sont placés individuellement dans des emballages pliants ou des boîtes en carton, qui peuvent être groupés par 6, 8, 10 ou 25 unités (exceptionnellement 50) dans une caisse d'expédition.

PREPARATIONS LIQUIDES A USAGE NON ORAL

Le procédé de fabrication est le même que pour les préparations liquides à usage oral, à cela près qu'il doit se dérouler dans des conditions d'asepsie.

PARENTERAUX (substances injectables)

Les substances pharmaceutiques destinées à être injectées par voie intracisternale, intradermique, intramusculaire, intraspinale, intrathecale, intraveineuse ou sous-cutanée peuvent être classées en cinq catégories : solutions prêtes à être injectées, produits solubles secs prêts à être combinés avec un solvant immédiatement avant usage, suspensions prêtes à être injectées, produits insolubles secs prêts à être combinés avec un véhicule immédiatement avant usage, émulsions.

La figure IV résume les étapes de la fabrication. La climatisation des locaux est recommandée pour le confort du personnel, qui doit porter des vêtements complètement fermés et des masques. Tous les locaux doivent être parfaitement propres et aseptisés. La filtration et le remplissage des préparations, le séchage et la stérilisation des ampoules et fioles ainsi que leur transport à la section de remplissage et de scellage doivent se faire dans des conditions absolument stériles pour assurer l'obtention d'un produit non contaminé.

A cet effet, l'air frais (ou, pour des raisons d'économie, l'air recyclé) doit passer par trois filtres : un filtre standard mécanique ou électrostatique, un filtre fin de fibres de plastique, un filtre stérile normalement constitué de fibres de verre. L'air doit être renouvelé dans les locaux au moins 10 à 15 fois par heure. Si l'on veut assurer des conditions extrêmes de stérilité, on a recours au flux laminaire, qui permet une ventilation complète sans turbulences.

La fabrication de préparation en ampoules et fioles comprend les opérations ci-après :

a) Préparation d'eau distillée exempte de substances pyrogènes

L'eau passe par des tuyaux en acier inoxydable et un filtre stérile (stérilisé à l'autoclave avant utilisation).

b) Préparation de la solution

Après avoir déterminé la quantité requise (pesage de précision) ou introduit l'(les) ingrédient(s) actif(s) dans la cuve de préparation de la solution et l'on mélange à fond avec le solvant pour obtenir une solution homogène.

c) Filtration

Dans le cas de substances thermolabiles, la solution est stérilisée avec filtration profonde ou à membrane en conditions aseptiques; pour les solutions ordinaires, il suffit d'une filtration simple, suivie d'une thermostérilisation. Après contrôle de la qualité et tests de stérilité, la solution est prête pour le remplissage et stockée dans des récipients sous pression. Les locaux doivent être stériles.

d) Lavage et thermostérilisation à sec des ampoules et des fioles

Les ampoules et fioles sont nettoyées, lavées à fond avec de l'eau distillée exempte de substances pyrogènes, et passées sous un jet d'air filtré comprimé. Elles sont ensuite stérilisées dans des stérilisateur à chauffage indirect. Les bouchons sont également lavés et stérilisés en autoclave. Une variante consiste à remplacer le lavage des ampoules par l'utilisation d'ampoules closes dont l'ouverture se fait automatiquement sur la machine de remplissage immédiatement avant le remplissage. La sortie de l'autoclave ou de la machine de lavage/stérilisation doit se trouver dans la zone stérile.

e) Remplissage

La solution est versée mécaniquement dans les ampoules et fioles, qui sont ensuite scellées. La salle de remplissage doit être stérile et climatisée à l'air sous pression positive. Les conditions aseptiques sont maintenues à l'aide de lampes UV et de hottes à flux laminaires.

f) Stérilisation à l'autoclave

Les récipients scellés sont thermostérilisés à l'autoclave, directement à la vapeur sous une pression donnée et pendant une durée déterminée. Les substances thermolabiles peuvent, dans certaines conditions, être stérilisées par irradiation.

g) Tests d'étanchéité et contrôle de la qualité

L'étanchéité des ampoules est vérifiée sous vide, et des contrôles de qualité très stricts sont effectués afin de tester la stérilité. Des contrôles visuels servent à détecter les impuretés visibles.

h) Etiquetage et emballage

Les récipients non préimprimés sont munis d'une étiquette sur laquelle sont imprimés le numéro du lot, la date de fabrication et la date limite d'utilisation. Les cartons pliants et les caisses d'expédition utilisés doivent être choisis compte tenu de la fragilité des ampoules.

i) Fabrication de produits à base de pénicilline

Ces produits doivent être fabriqués et mis en flacons dans des locaux complètement isolés afin d'éviter la contamination avec tous les autres produits.

INFUSIONS - TRANSFUSIONS

Les parentéraux utilisés en grand volume sont destinés à être administrés par voie intraveineuse. Les étapes de leur fabrication sont résumées à la figure V. Toutes les opérations sont analogues à celles qui sont effectuées pour la fabrication des produits injectables. Là encore, il est indispensable que les locaux de remplissage et de scellage soient maintenus dans des conditions absolues de stérilité.

On peut, au lieu de flacons en verre, utiliser des sacs en plastique. Dans le système "Bottle Pack", par exemple, les granules contenus dans une manche sont versés par soufflage dans un sac approprié dont la fabrication s'effectue immédiatement avant le remplissage.

POMMADES

Les pommades sont des préparations semi-solides destinées à l'application externe (topique) sur la peau ou les muqueuses. Sauf pour les préparations ophtalmologiques, la fabrication ne doit pas nécessairement s'effectuer dans des locaux stériles.

Les pommades peuvent être à base d'émulsion "eau dans huile" ou "huile dans eau"; à base oléagineuse ou à base dite hydrosoluble. Un produit qui contient de grandes quantités de solides est appelé pâte. Les matériaux de base sont le pétrolatum blanc, le pétrolatum hydrophile (paraffines), etc.

La fabrication des pommades à usage topique comprend les principales opérations décrites ci-après (voir également l'ordinogramme de la figure VI).

a) Préparation de la base

La base de la pommade est préparée dans un récipient chemisé muni d'un système de malaxeurs (dont un agitateur ultra-rapide) et d'un dispositif de réchauffement et de refroidissement.

b) Incorporation des ingrédients actifs

Les ingrédients actifs (en quantités déterminées par un pesage précis) sont lentement incorporés à la base avec brassage continu, et mélangés à fond. Pour les préparations stériles, la base est stérilisée au thermostérilisateur à sec dans des récipients appropriés, ou bien dans le récipient chemisé. L'addition d'ingrédients actifs est également effectuée dans des conditions aseptiques, comme il est indiqué à propos des parentéraux.

c) Homogénéisation

Si nécessaire, le mélange passe également par un homogénéiseur/émulseur.

d) Remplissage

Une machine automatique de remplissage et sertissage charge le produit dans des tubes pliables ou en plastique. Pour les préparations stériles, on stérilise les tubes avant le remplissage en utilisant de l'oxyde d'éthylène, du formaldéhyde, etc.

e) Etiquetage

Diverses informations nécessaires sont imprimées sur les tubes : contenu, précautions à prendre, etc. Le numéro du lot, la date de fabrication et la date limite d'utilisation sont soit imprimés au creux sous forme codée au bas du tube, soit imprimés sur le carton en même temps que le numéro de code, lequel est également marqué au bas du tube.

N.B. Les crèmes sont des pommades à base d'émulsion "eau dans huile".

POUDRES ET GRANULES

Les poudres et les granulés sont destinés à l'administration par voie orale ou parentérale ou à un usage topique. Les principales étapes de la fabrication (voir figure VII) sont analogues à celles décrites à propos des comprimés. Aux opérations de mouture, tamisage, granulation, séchage et homogénéisation succèdent des tests de contrôle de la qualité. Les granulés sont ensuite mis en flacons ou en sachets par des machines automatiques de remplissage et de capsulage ou scellage. On prélève des échantillons pour déceler des variations de poids. Une fois les indications nécessaires portées sur les récipients (étiquetage des flacons, impression sur les sachets), ceux-ci sont emballés. La nature du produit et l'usage auquel il est destiné peuvent exiger que les opérations de fabrication et de remplissage soient effectuées dans des locaux stériles, climatisés et secs.

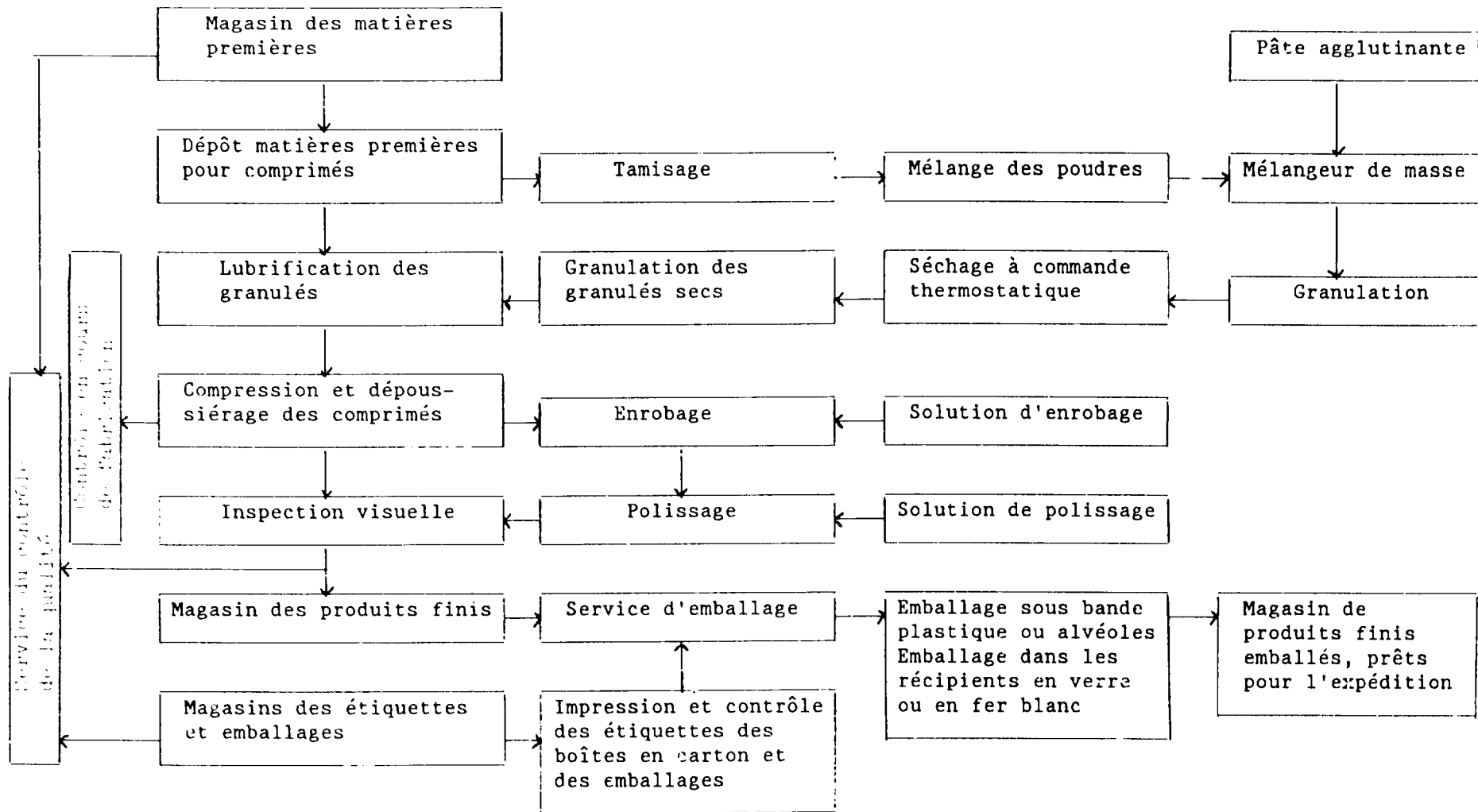


Figure I. Ordinogramme pour la préparation de comprimés

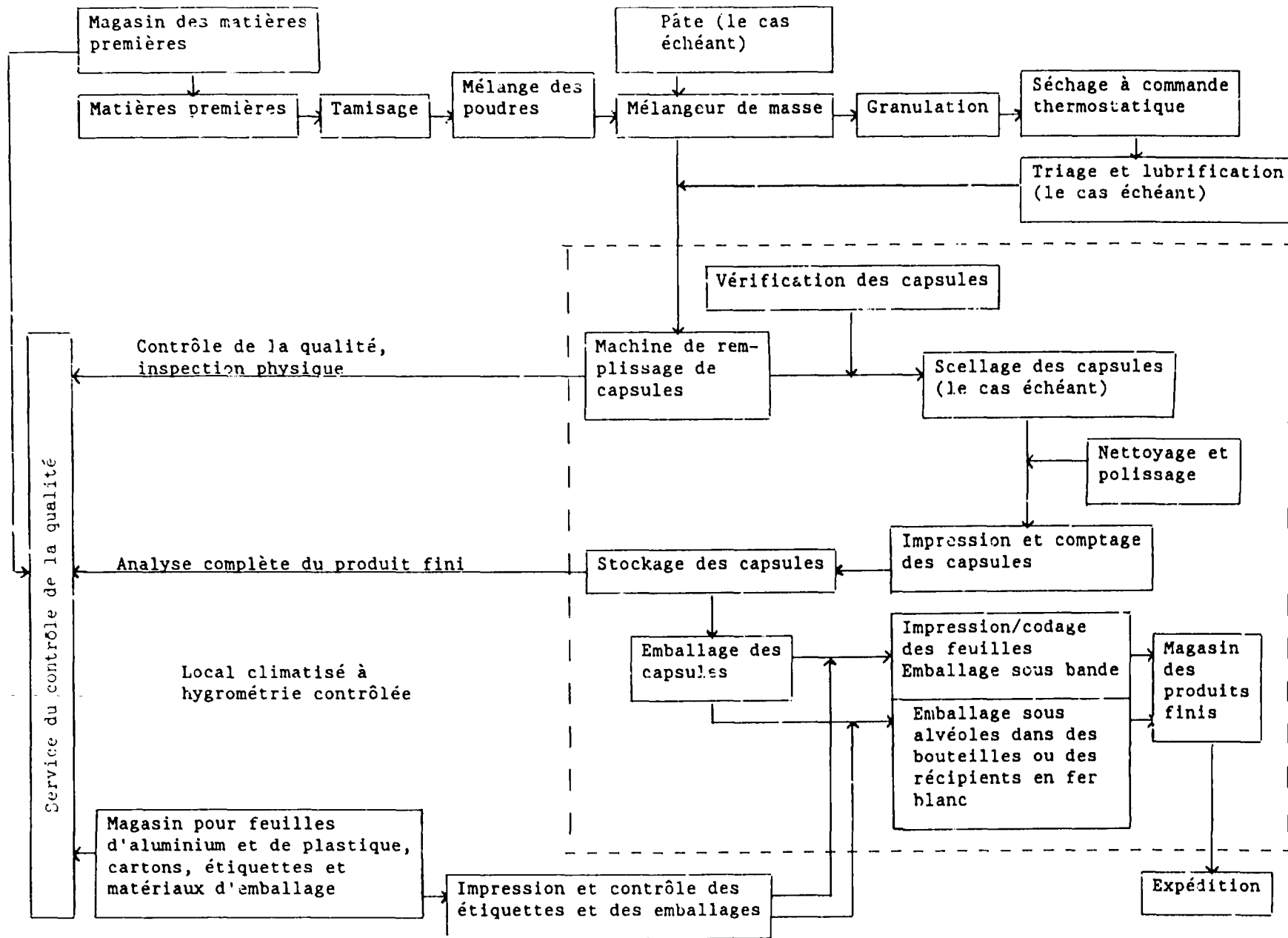


Figure II. Ordigramme pour la fabrication des capsules

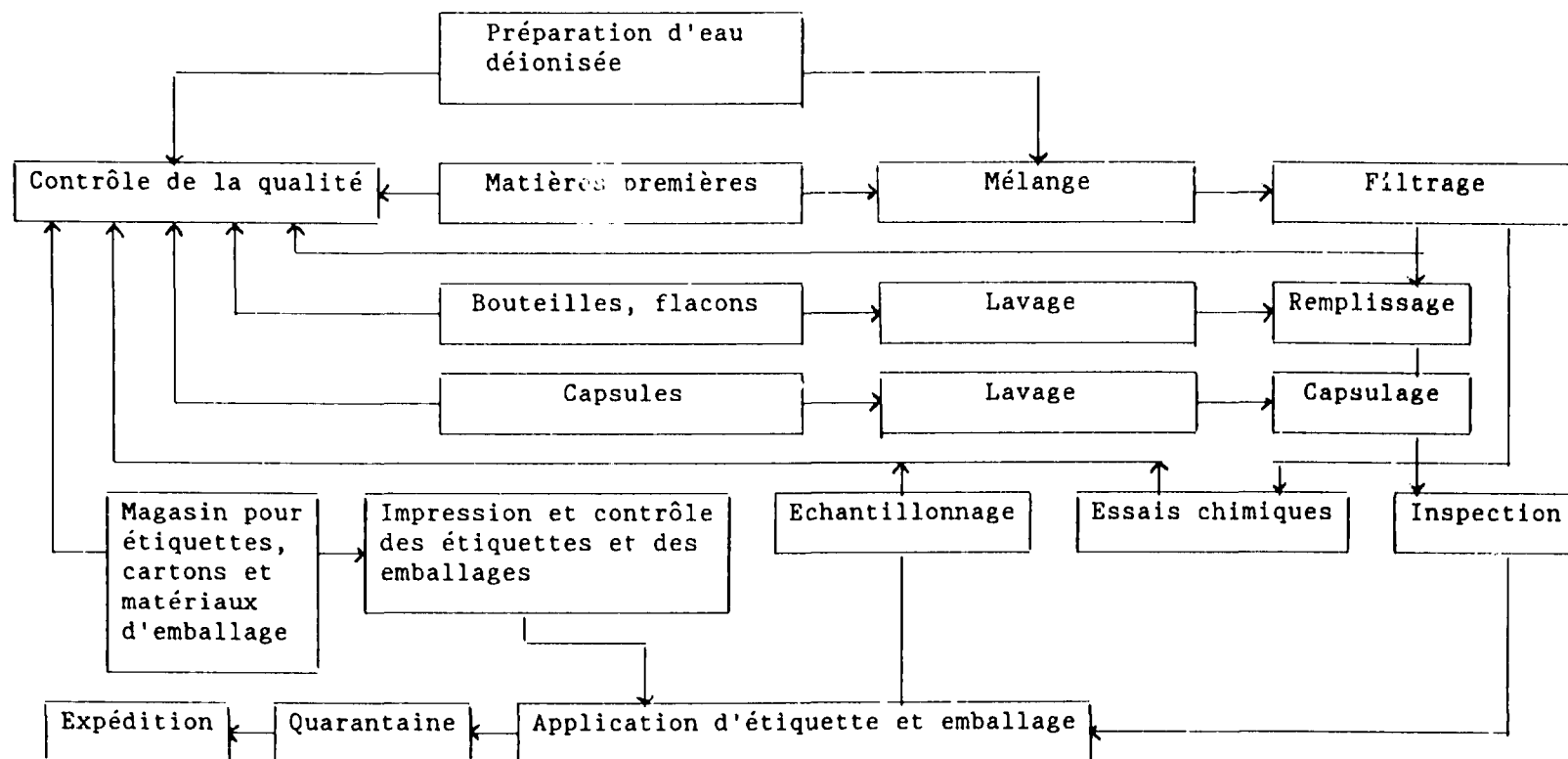


Figure III. Ordinogramme pour la préparation de sirops, élixirs et solutions

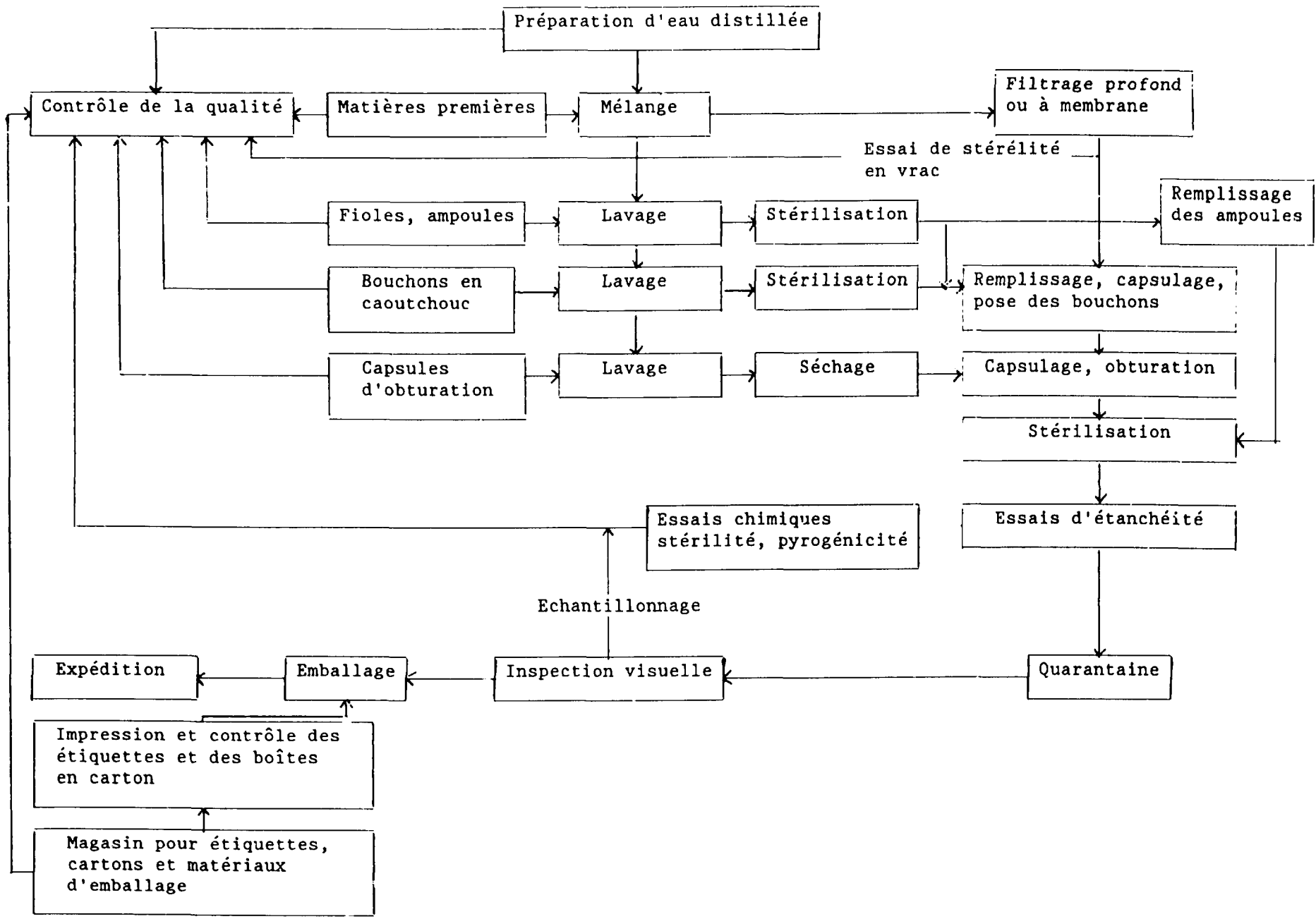


Figure IV. Ordinogramme pour la fabrication de parentéraux

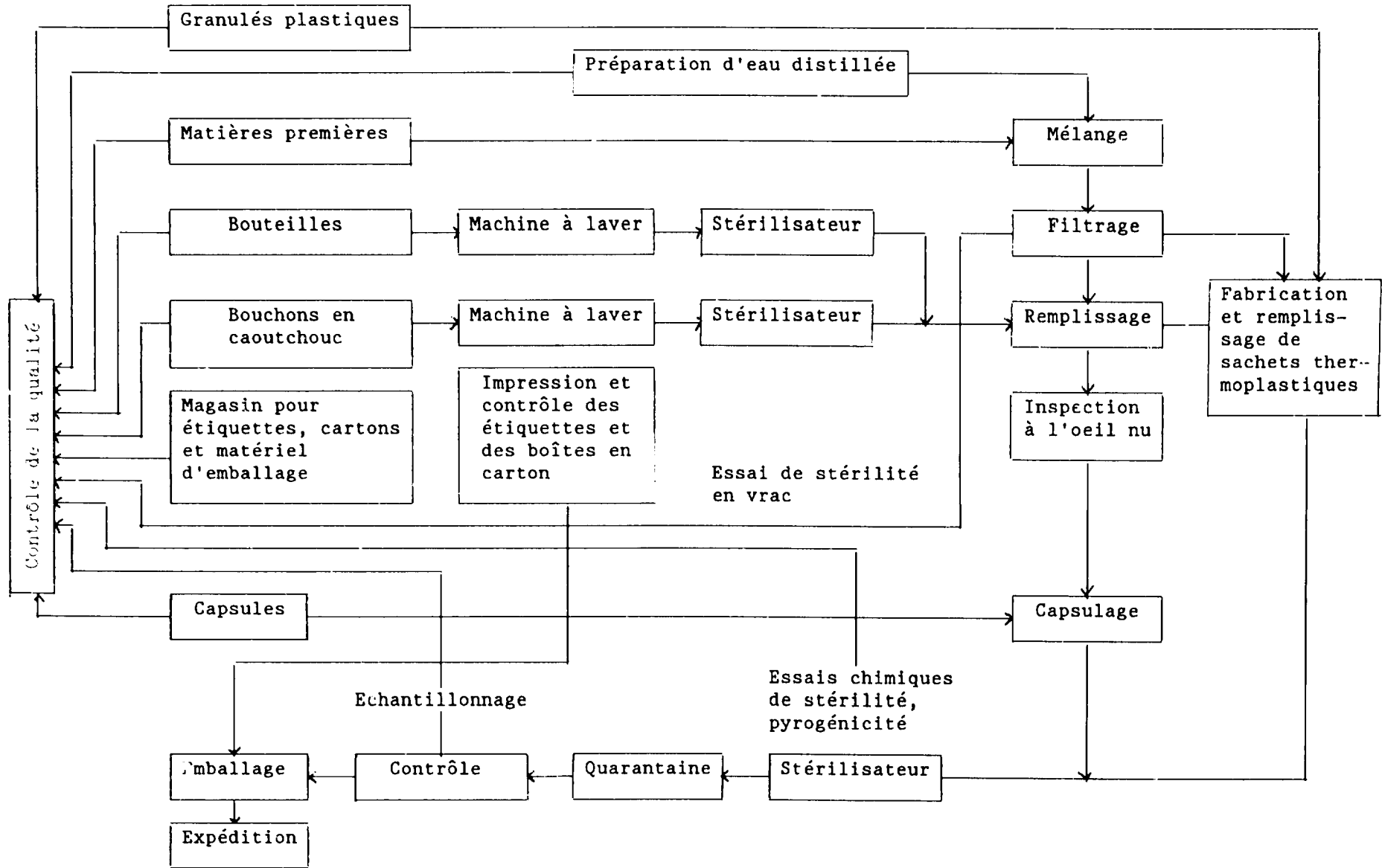


Figure V. Ordinogramme pour la préparation de liquides de transfusion

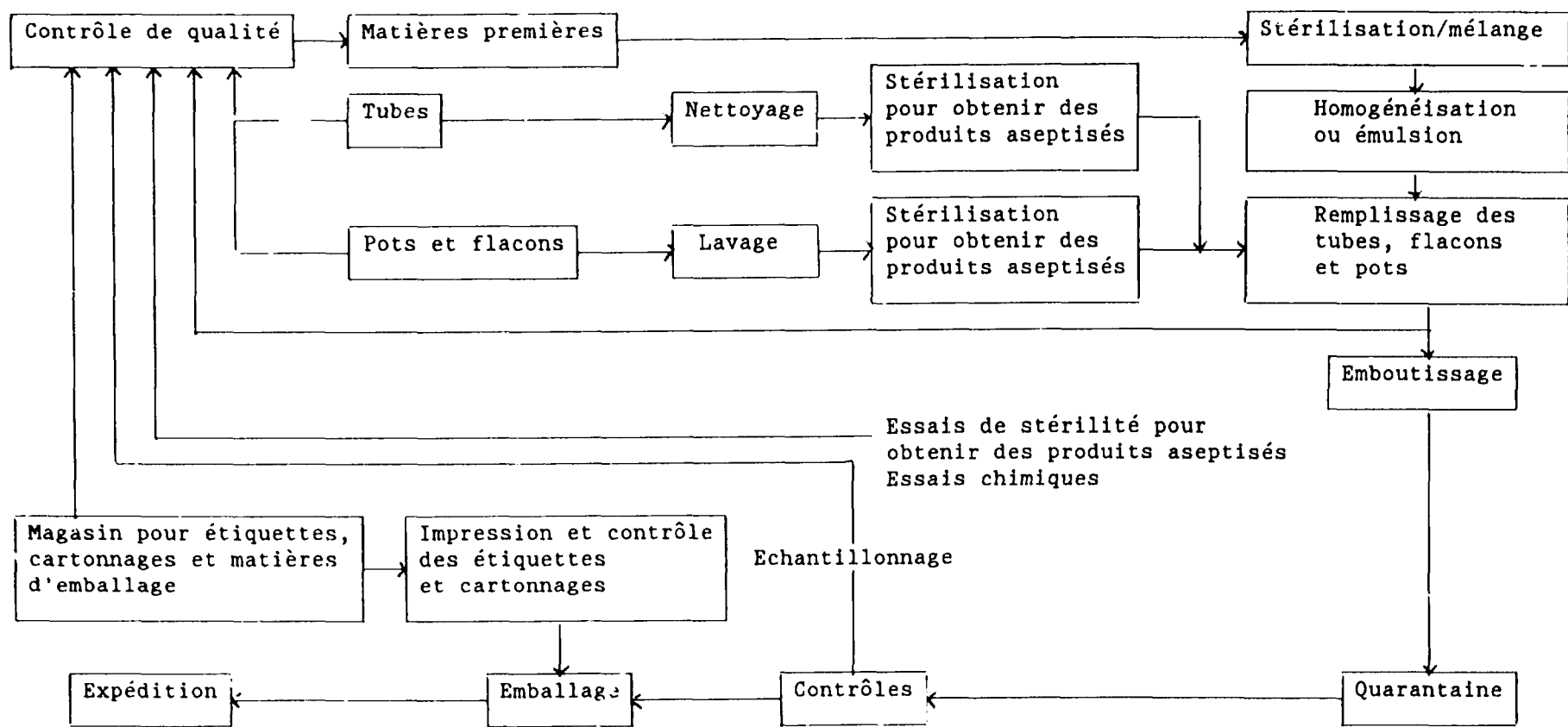


Figure VI. Ordinogramme pour la préparation des pommades, émulsions, lotions et suspensions
(Les tubes sont livrés avec capsules vissées)

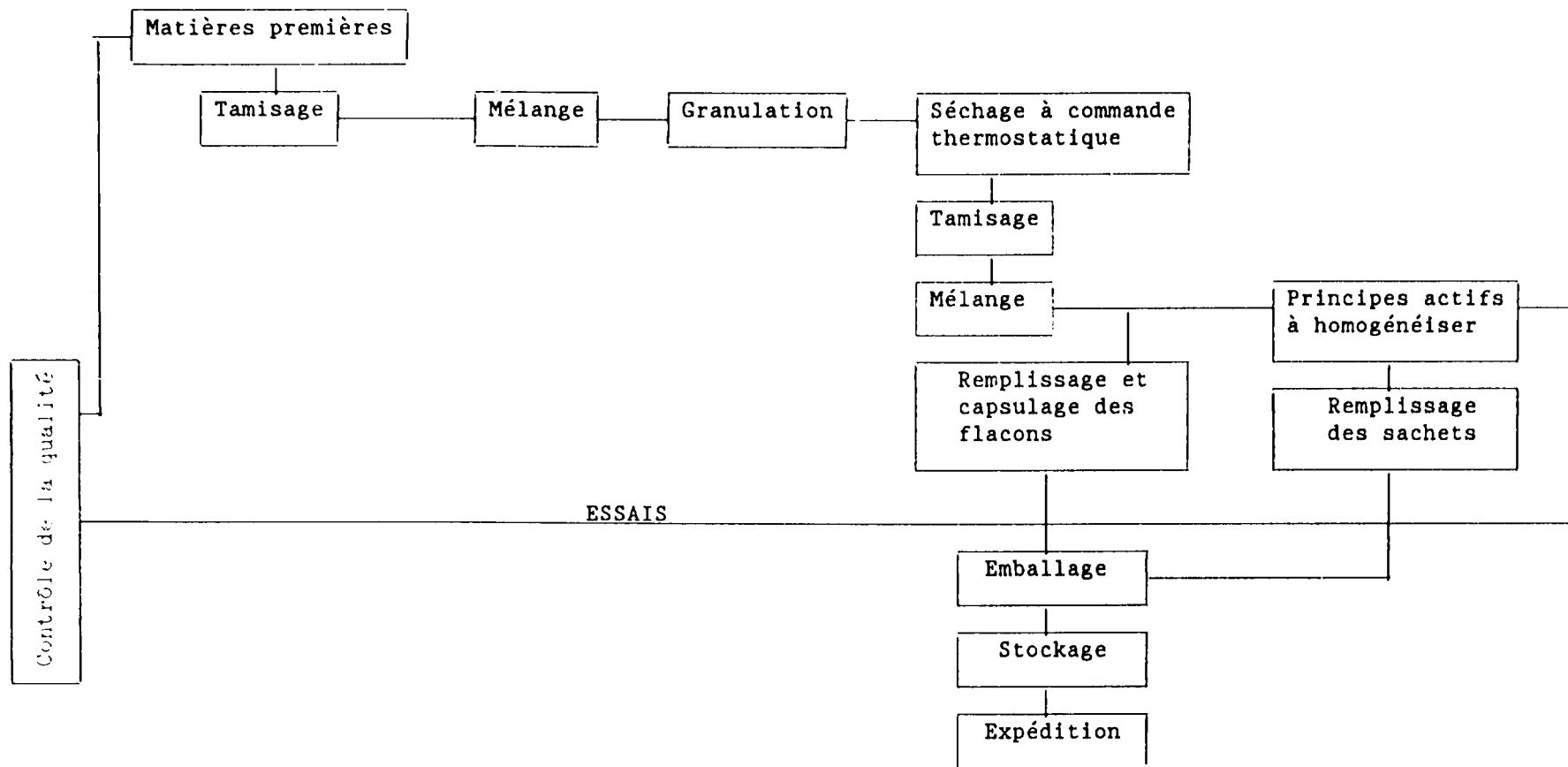


Figure VII. Ordigramme pour la mise en flacon des poudres

ANNEXE VI

QUELQUES PRODUITS CHIMIQUES ESSENTIELS ET MATIERES AUXILIAIRES
EMPLOYES DANS LA FABRICATION DE FORMULES PHARMACEUTIQUES

Produits chimiques

Acide acétylsalicylique, paracétamol, mébendazole, ampicilline, benzylpénicilline, erythromycine, streptomycine, sulfadimidine, tétracycline, diéthylcarbazine, dapsonne, phosphate de chloroquine, primaquine, éthambutol, isoniazide, propanobol, réserpine, furosémide, insuline, éthinylestradiol/norgestrel (levo), rétinol, hydrozycobalamine, acide ascorbique.

Diluants pour préparations pharmaceutiques solides

Sulfate de calcium, monohydrate de dextrose, phosphate dicalcique, lactose, mannitol, cellulose microcristalline, amidon, sucrose

Diluants pour préparations pharmaceutiques liquides

Sirop/mucilage d'acacia, huile de maïs, huile de graines de coton, élixir iso-alcoolique, teinture de citron, eau/alcool de fleurs d'oranger, eau/alcool mentholé(e), eau purifiée, huile de sésame.

Diluants ou bases pour pommades, etc.

Huile de graines de coton ou de noyaux d'olives, hydrolanoline, paraffine blanche, paraffine liquide, glycols polyéthylènes, silice base, acide stéarique, lanoline, vaseline blanche ou hydrophile.

Agglutinants

Alcool, ethylcellulose, gélatine (en solution), gomme adragante, glucose liquide, méthylcellulose, mucilage de gomme d'acacia, de gomme de guarea ou d'amidon, pyrrolidène de polyvinyle, eau purifiée, alginate de sodium, carboxyméthylcellulose de sodium.

Lubrifiants

Aérosil, stéarate de calcium, paraffine liquide, stéarate de magnésium, acide stéarique, talc.

Enrobage de sucre

Sucrose mélangée à du talc purifié, de l'amidon ou autres substances inoffensives appropriées.

Revêtement entérique

Dérivés de l'endragite.

Colorants

Tous colorants, ou mélanges de colorants, pour aliments et médicaments approuvés et homologués, ainsi que sucre caramélisé.

Aromatisants

Tous agents homologués, tels que : anéthole, essence d'anis, eau camphrée, sirop de cerise, cannelle, cacao, encalyptus, miel, essence de lavande, essence de citron, essence d'orange, alcool/eau mentholé(e), essence d'aiguilles de pin, essence de rose, saccharine, sucre, vanille, etc.

Agents de désintégration

Acide alginique, dérivés de la cellulose (microcristalline), amidon, etc.

Emulsifiants

Agar, chlorure de benzalkonium, monostéarate de glycérite, gomme d'acacia, span-20, tween-80.

Agents de suspension

Gomme d'acacia, gomme adragante, acide polyacrylique, alginate de sodium, carboxyméthylcellulose de sodium, sorbitol.

Edulcorants

Dextrose, glucose, saccharine, saccharine au sodium, sucre.

Anti-oxydants

Hydroxyanisole butylé, hydroxytoluène butylé, gallate de propyle, sulfite de sodium, sulfoxylates.

Agents de conservation

Alcool (phényléthyle), hydroxybenzoates, méthylester ou propylester, méthylparabène, acide benzoïque parahydroxylé, sorbate de potassium, acide sorbique.

Base pour suppositoires

Beurre de cacao, polymères de glycol polyéthylène ou combinaisons tensio-actives de glycol.

Les monographies relatives aux produits précédemment énumérés figurent dans la plupart des pharmacopées, avec spécifications, méthodes d'essai et autres méthodes d'analyse, ainsi que propriétés physiques permettant d'identifier le produit et d'en déterminer la pureté.

ANNEXE VII

RENSEIGNEMENTS GENERAUX CONCERNANT LA PRODUCTION ET LISTE INDICATIVE DES EQUIPEMENTS ET MACHINES NECESSAIRES

Unités/quantités selon type de présentation	Par an	Min. Nombre d'unités	Max. par boîte	Boîtes Nombre par an	
a) Cachets (0,3 g/C et C enrobé 50 %)	300 millions		30 T	10 millions	
b) Capsules (C)	30 millions		15 C	2 millions	
c) Liquides (administration par voie orale)	100 000 l	50 ml	-	100 ml	2-1 millions
d) Liquides injectables (ampoules, 3 ml en moyenne) (A)	4,5 millions	3 A	-	5 A	1,5-0,9 millions
e) Pommades	4 400 kg	5 g	-	15 g	0,9-0,3 millions
Total théorique				<u>16,4-14,2 millions</u>	

- 240 jours ouvrables par an
- Equipes de fabrication = 2 x 7 heures/jour
- Equipe des services généraux y compris emballage = 8 heures/jour

N° de réf.	Description du matériel et des machines	Parties en contact avec le produit*	Capacité	Energie requisse	Quantité
1	2	3	4	5	6

A. CACHETS

1	Tamis mécanique, mobile, grille unique, mailles à dimensions variables	CrNi	300-1 000 kg/h	0,4-1,5 kW	1
2	Chaudron pour préparation des bouillies, à double paroi, avec agitateur	CrNi	30-60 l	0,5 kW	1
3	Mélangeur de granulations à grande vitesse avec couperet, sortie mécanique vers le broyeur de granulation par voie humide	CrNi/CrNiMo	300-400 l	18-35 kW	1
3.1	Mélangeur planétaire avec cuvette de réserve	CrNi	300 l	8-9 kW	(1)

- * Acier inoxydable au Cr = chrome
Mo = molybdène
Ni = nickel
Ti = titane

1	2	3	4	5	6
4	Broyeur de granulation par voie humide	CrNi/CrNiMo	200-500 kg/h	1-4 kW	1
5	Séchoir en lit fluide, chauffé à la vapeur, récipient pour le produit + un de réserve, moteur de ventilation ignifugé	CrNi	Lots de 50 à 100 kg	15 kW air comprimé = 6 bars	1
6	Séchoir à plateaux, chauffé à la vapeur	CrNi	18-36 plateaux	1-3 kW	1
6.1	Séchoir sous vide pour produits qui ne doivent pas entrer en contact avec l'oxygène	CrNi	0,5 m ³	5 kW	(1)
7	Broyeur de granulation par voie sèche, avec lames tranchantes rotatives et tamis à mailles de dimensions différentes, vitesse variable	CrNi	1 500 kg/h	5-6 kW	1
8	Broyeur oscillant	CrNi	500-1 000 kg/h	0,6-1,1 kW	1
9	Mélangeur à tambour	CrNi	30-60 l	0,5 kW	1
10	Machine rotative pour cachets, 15 à 25 positions pour cachets de 13 à 25 mm ϕ	Surface coupante et colorante spécialement traitée	Jusqu'à 100 000 C/h	1,1-5,5 kW	1
11	Machine rotative pour cachets, 12 à 20 positions pour cachets de 3 à 28 mm ϕ	"	Jusqu'à 15 000 C/h	1-3 kW	2
12	Récipients pour préparation de sirops et de laques, à double paroi, avec agitateur	CrNi CrNi	1 = 60 l 1 = 160 l	0,5-2,5 kW 0,5-5,5 kW	1 1
13	Bassine d'enrobage, normale, avec souffleuse d'air chaud	CrNi ou cuivre	50 kg poids final	0,6-3 kW	2-3
14	Bassine d'enrobage pour grandes quantités avec souffleur d'air chaud	CrNi ou cuivre	300 kg poids final	2,2-4,5 kW	1
15	Bassine pour revêtement par pellicule avec système complet de climatisation	CrNi	100-200 kg poids final	9,5-12,5 kW	1-2

-
- | | |
|------|---|
| 16 | Bassine de polissage, entraînement à vitesse variable |
| 17 | Séchage des cachets revêtus, dans des tambours |
| 18 | Bande convoyeuse pour inspection des cachets |
| 19 | Empaqueuseuse en alvéoles, assurant l'impression et la perforation des bandes |
| 19.1 | Variante avec cartonneuse intégrée |
| 20 | Empaqueuseuse en bandes, 2-4 voies, impression par lots |
| 21 | Remplisseuse et capsuleuse de bouteilles |
| 22 | Emboutisseuse (pour assurer inviolabilité) (scellage) |
| 23 | Remplisseuse de boîtes en fer blanc |
| 24 | Scelleuse de boîtes en fer blanc |
| 25 | Empaqueuseuse dans boîtes en carton |
| 26 | Vérificatrice de poids |
| 27 | Bande convoyeuse, table de travail pour 10 personnes, 5 m de long |

3	4	5	6
CrNi	50 kg	0,6-0,8 kW	2
CrNi	200 l/tambour	1 kW	6 tambours
Caoutchouc/ plastique	60-100 kg/h	0,5-0,7 kW	1
Alu/PVC ou ACLAR ou analogue	18 000 alvéoles/h	15 kW	1
	18 000 alvéoles/h	19 kW	(1)
Alu/PVC ou ACLAR ou analogue	60 000- 100 000 C/h	2,1-2,6 kW	(1)
CrNi	Jusqu'à 6 000 bouteilles/h	0,5-0,6 kW	(1)
CrNi	Jusqu'à 6 000 capsules/h	0,2 kW	1
CrNi	Jusqu'à 240 000 C/h	0,2 kW	1
	Jusqu'à 1 000 boîtes/h	0,2 kW	1
	1 500-4 500 paquets/h	1-4 kW	1
	2 000-30 000 paquets/h	0,2-0,6 kW	3
		1 kW	1-2

B. CAPSULES

- 1 Broyeur à galets
- 1.1 Variante : malaxeur à chute libre

- 2 Tamis
- 3 Cuve de préparation des agents mouillants
- 4 Mélangeur : employer A/3 ou A/3.1 ou mélangeur planétaire
- 5 Granulation par voie humide : employer A/4
- 6 Séchoir en lit fluide : employer A/5
- 6.1 Séchoir sous vide : employer A/6.1
- 7 Granulation par voie sèche : employer A/7
- 8 Mélangeur : employer A/9 ou B/1.1
- 9 Encapsuleuse

- 10 Poliseur de capsules dans bassine d'enrobage avec sel : employer A/13
- 11 Empaqueuse à bandes à alvéoles avec imprimante et perceuse
- 11.1 Variante : avec empaqueuse dans des cartons
- 12 Empaqueuse à bandes, 2-4 voies, impression par lot
- 13 Empaqueuse dans boîtes en carton

3	4	5	6
Porcelaine	50-100 1	0,2 kW	1
Tambour ou porcelaine	50-100 1	0,4-2,2 kW	1
CrNi	300-1 000 kg/h	0,4-1,5 kW	1
CrNi	60 1	0,4 kW	1
CrNi	150 1	6,2 kW	(1)
CrNi	4 000-24 000 capsules/h	2,5 kW	1
Alu/PVC ou ACLAR ou analogue	18 000 alvéoles/h	15 kW	1
Alu/PCV ou ACLAR ou similaire	60 000-75 000 capsules/h	2,1-2,6 kW	1
	1 500-4 500 paquets/h	1-4 kW	(1)

1	2	3	4	5	6
14	Vérificatrice de poids : même que A/26		2 000-30 000 paquets/h	0,2-0,6 kW	1
15	Bande convoyeuse, table de travail pour 10 personnes, 5 m de long			1 kW	1
C. LIQUIDES (ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE)					
1	Réceptacle de préparation, double paroi, avec couvercle; surface interne meulée, externe lisse; amovible; agitateur	CrNi ou	1 = 60 l	0,5-3,5 kW	1
2		CrNiMo (Ti)	1 = 250-300 l	0,5-3,5 kW	1
3	Réservoir de stockage, avec couvercle; surface interne meulée, externe lisse; amovible;	CrNi ou	1 = 60 l	(0,5-3,5 kW)	2
4	agitateur indépendant, amovible (mêmes fournisseurs que pour précédent)	CrNiMo (Ti)	1 = 250-300 l	(0,5-3,5 kW)	2
5	Pompe centrifuge ou à piston rotatif; amovible	CrNi ou CrNiMo	0,25-5 m ³ /h	0,25-5 kW	1
6	Filtre-presse; matière filtrante en cellulose	Revêtu de MS ou de CrNi	Jusqu'à 500 l/h	-	1
7	Machine à laver les flacons à eau déionisée douce ou recyclée et air comprimé propre	CrNi ou CrNiMo	Jusqu'à 1 250 bouteilles/h	9 kW air comprimé = 2 bars	1
8	Sécheuse pour bouteilles	CrNi	170-450 kg verre/h	35-75 kW	1
9	Remplisseuse de bouteilles de tailles diverses; à piston ou par vide; remplissage manuel ou mécanique	CrNi	Jusqu'à 3 000 bouteilles/h	0,2-1 kW	1
10	Capsuleuse (capsules vissées) (si n'est pas comprise dans C/9)	CrNi	Jusqu'à 3 600 bouteilles/h	0,4-0,6 kW	1
11	Emboutisseuse (pour assurer inviolabilité)		Jusqu'à 6 000 bouteilles/h	0,5-0,6 kW	1

1	2	3	4	5	6
12	Bande convoyeuse, table de travail pour 10 personnes, 5 m de long			1 kW	1
13	Eau déminéralisée, pH = 7,0, conductivité = 14 μ ohms, sans CO ₂ , avec canalisations de circulation	CrNi ou CrNiMo	Jusqu'à 1 m ³ /h		1
14	Agitateur portatif	CrNi	Jusqu'à 300 l	0,8-5,5 kW	1
15	Cuve, portative, à usage général	CrNi	60 l		1-2
16	Percolateur, s'il y a lieu				
D. LIQUIDES INJECTABLES					
1	Préparation d'eau distillée, pH = 7,0, 1 μ ohm/cm	CrNiMo	100-200 l/h	1-10 kW vapeur : 2-8 bars 5-8 kg/h	1
2	Réservoir de stockage d'eau distillée, avec canalisations de circulation	CrNiMo	250-300 l		2
3	Pompe centrifuge ou à piston rotatif, amovible	CrNiMo	0,25-5 m ³ /h	0,25-5 kW	2
4	Cuve de préparation des solutions; double paroi, fermée ou à couvercle fixe; surface interne et externe meulée, amovible; agitateur	CrNiMo(Ti)	60 l	0,8-1,6 kW	2
5	Réservoir de stockage; fermé ou à couvercle fixe; surface interne et externe meulée; amovible; agitateur	CrNiMo(Ti)	60 l	0,8-1,6 kW	3
6	Filtre profond ou à membrane	CrNiMo	Selon type et fournisseur		1-2
7	Stérilisateur électrique à sec, à deux portes	CrNi	500 l (18 pieds ³)	1,5 kW	1

1	2	3	4	5	6
8	Autoclave, chauffé à la vapeur	CrNi	400-500 l (14-18 pieds ³)	2,5-37 kW vapeur : 2,5 bars, 50-180 kg/h	1
7.1/ 8.1	Variante : installation de lavage, de séchage, de stérilisation des ampoules	CrNi	1 500- 2 500 A/h	18-25 kW	(1)
7.2/ 8.2	Variante : ampoules à tige fermée				
9	Machine à remplir et obturer les ampoules (avec marquage annulaire du code)	CrNiMo	2 500 A/h	0,2-2 kW	1
7.3/ 8.3/ 9.1	Variante : installation de lavage, de séchage, de stérilisation et de remplissage des ampoules	CrNi CrNiMo	4 000 A/h	25-35 kW	(1)
10	Autoclave, chauffé à la vapeur, y compris contrôle par bain bleu	CrNi	400-1 300 l	2,5-37 kW vapeur : 2,5 bars 50-180 kg/h	1
11	Etiqueteuse d'ampoules (variante = ampoule imprimée)	CrNi	1 000- 10 000 A/h	0,1-4 kW	1
12	Bande convoyeuse, table pour 10 personnes, 5 m de long			1 kW	1
E. POMMADES					
1	Cuve de phase, double paroi, amovible*	CrNi	30-60 l		1
2	Cuve de préparation avec agitateur et émulsifieur	CrNi	100 l	10-16 kW	1

* Sert également à stériliser les substances et les bases pharmaceutiques. La stérilisation peut aussi être assurée dans des fours de séchage.

1	2	3	4	5	6
3	Homogénéiseur (le type est fonction du produit et de ses applications)	CrNi	50-500 kg/h	1,5-11 kW	1
3.1	Variante : à 3 cylindres			0,5 kW	(1)
4	Installation de nettoyage et de stérilisation des tubes à l'oxyde d'éthylène	CrNi	55-115 l	1-9,4 kW	1
5	Remplisseur de tubes avec 2, 3 ou 4 plis (avec ou sans pli de base, nettoyage des tubes, chauffage des trémies, agitateur, plieuse, inscription du code en relief, lecteur de code)	CrNi	2 000- 4 000 tubes/h	1-2 kW	1
6	Etiquetage du tube (à éviter dans la mesure du possible)		500-600	0,6 kW	(1)
7	Bande convoyeuse, table de travail pour 10 personnes, 5 m de long			1 kW	1

ANNEXE VIII

SERVICES DE DISTRIBUTION, D'ENTRETIEN ET AUTRES

1. Electricité (tension, période et équipement électrique conformes aux spécifications du pays considéré)
 - Sous-station : (20 kV à 380 V : 2 transformateurs de 750 kVA)
 - Réseau de distribution pour alimentation 380 V et 220 V
 - Générateur de secours : 60-400 kVA (selon fiabilité du réseau)
 - Stabilisateurs de tension (selon les besoins)
 - Dispositifs antidéflagrants (selon les besoins).
2. Eau
 - Alimentation principale : 50-100 m³/jour (selon château d'eau)
 - Réservoirs de stockage, souterrain et surélevé : 300 à 400 m³, divisés en deux parties
 - Système de circulation d'eau sous pression : 3 à 4 bars
 - Installation de déionisation de l'eau : jusqu'à 1 m³/h avec réservoir de 4 à 5 m³
 - Installation de distillation de l'eau (antipyrogène pour préparations parentérales) : 100 à 200 l/h. Canalisations en acier inoxydable.
3. Vapeur
 - Chaudière génératrice de vapeur avec lignes d'alimentation isolées : 5 à 6 t/h à 6 bars
 - 85 % au moins du condensat de chaleur doit pouvoir être récupéré.
4. Gaz
 - Alimentation par le réseau national, par générateur ou par cylindres en acier
 - Oxygène et azote.
5. Alimentation centrale en air comprimé, pur de toute huile, sec : 30-70 N m³/h à 7-8 bars. Canalisation en cuivre ou en acier inoxydable.
6. Alimentation centrale en vide (normalement non utilisée).
7. Système de climatisation (conçu en fonction des besoins de l'usine)
 - Climatisation centralisée
Grande ou moyenne : service d'emballage doté de préférence d'un dispositif refroidi par air pour économiser l'eau

Variante :

- Système divisé - plusieurs unités raccordées à un compresseur/condenseur central
- Parois vitrées pour l'isolement des petites zones
- Unité frigorifique pour le stockage à froid
- Unité de déshumidification de l'air (au lieu requis, par exemple remplissage des capsules)
- Système de conditionnement/traitement de l'air stérilisé pour les opérations dans les zones stériles
- Unité centralisée/isolée de collecte ou d'évacuation des poussières
- Ecoulement laminaire - conduites d'air filtré (stérilisé)

8. Entretien et atelier de réparation

- Entièrement équipé pour l'entretien général, petites réparations/pièces de rechange et remise en état de l'équipement et des instruments de laboratoire.

9. Système d'évacuation des déchets

- Evacuation des déchets de l'usine, des détritrus, incinérateur, etc.
- Traitement des effluents et système d'évacuation avec installation de dégraissage (fosse septique et contrôle d'épuration, traitement des boues).

10. Moyens de transport

- Chariots à main
- Elévateurs à fourche
- Convoyeurs.

11. Moyens de contrôle de la qualité

- Contrôle en cours de fabrication
- Contrôle analytique
- Contrôle biologique
- Contrôle chimique
- Contrôle physique.

ANNEXE IX

LISTE INDICATIVE DE 26 MEDICAMENTS ESSENTIELS
ETABLIE PAR L'ONUUDI

- | | |
|----------------------------|--|
| A. ANALGESIQUES | C. SANG |
| 1. Acide acétylsalicylique | 17. Fractions de plasma |
| 2. Paracétamol | |
| B. ANTI-INFECTIEUX | D. MEDICAMENTS DE L'APPAREIL
CARDIOVASCULAIRE |
| <u>Anthelmintiques</u> | <u>Antihypertenseurs</u> |
| 3. Mébendazole | 18. Hydralazine |
| 4. Pipérazine | 19. Propranolol |
| <u>Antibactériens</u> | 20. Résérpine |
| 5. Ampicilline | E. DIURETIQUES |
| 6. Benzylpénicilline | 21. Furosémide |
| 7. Erythromicine | |
| 8. Sulfamidine | F. MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SANG |
| 9. Tétracycline | 22. Hydroxocobalamine |
| <u>Antifilariens</u> | G. HORMONES |
| 10. Diéthylcarbamazine | <u>Antidiabétiques</u> |
| <u>Antilépreux</u> | 23. Insuline |
| 11. Dapsone | <u>Contraceptifs oraux</u> |
| <u>Antipaludiques</u> | 24. Ethinylestradiol/
levonorgestrel |
| 12. Chloroquine | |
| 13. Primaquine | H. VITAMINES |
| <u>Antituberculeux</u> | 25. Acide ascoibique |
| 14. Ethambutol | 26. Rétinol |
| 15. Isoniazide | |
| 16. Streptomycine | |

Note : Liste arrêtée par l'ONUUDI, de concert avec l'OMS. La classification et la nomenclature ont été mises à jour d'après "L'utilisation des médicaments essentiels", N° 685 de la série de rapports techniques de l'OMS.

ANNEXE X

Soucieux de rendre cet ouvrage aussi utile que possible, nous vous serions reconnaissants de bien vouloir remplir le questionnaire qui suit et le retourner au Chef du Service des négociations, ONUDI, B.P. 300, A-1400 Vienne (Autriche).

QUESTIONNAIRE

1. Les renseignements contenus dans le document vous ont-ils été utiles ? OUI [] NON []

2. Certains d'entre eux étaient-ils nouveaux pour vous ? OUI [] NON []
Dans l'affirmative, prière de nous préciser les articles et les clauses en question.

3. Avez-vous eu des difficultés pour appliquer ou faire adopter les dispositions contenues dans le document ? OUI [] NON []
Prière de préciser.

4. Les renseignements contenus dans le document vous ont-ils aidé à établir un contrat plus avantageux ? OUI [] NON []
Dans l'affirmative, prière de préciser les articles.

5. Avez-vous des propositions à faire pour rendre le document plus utile encore ? OUI [] NON []
Dans l'affirmative, précisez en indiquant les domaines et les articles.

6. Une mise à jour du document vous paraît-elle souhaitable ? OUI [] NON []
Dans l'affirmative, quand devrait-elle intervenir ?

7. Avez-vous d'autres propositions ou observations à faire ? OUI [] NON []

Organisation : _____

Adresse complète : _____

Nom de l'intéressé : _____

G

I 243



87 12 13

AD 88 II

AI 800
