

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE  
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

-----  
UNIVERSITE MOULOU MAMMARI DE TIZI-  
OUZOUFACULTE DES SCIENCES

-----  
DEPARTEMENT DE CHIMIE



## MEMOIRE

Présenté pour obtenir le Grade de

## MASTER

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Réalisé par

**TEMAR Léna**

Thème

Contribution à la validation d'un procédé de fabrication :  
AROVAN® 10 mg (Atorvastatine), suite aux changement de  
la taille du lot

**Organisme d'accueil** : EL KENDI filiale de MS pharma

Soutenu le 01/10/2022, devant le jury composé de :

Mme FERRAG Fatiha	M.C.A- UMMTO	Présidente
Mme KICHOU Noura	M.C.A- UMMTO	Promotrice
Mr YAHIAOUI Idrice	QC Senior Section Head	Co-Promoteur
Dr TOUBAL Lamia	Assistante en chimie Analytique CLCC de Tizi-Ouzou	Examinatrice
Mme OUAMROUCHE AMEL	M.A.A – UMMTO	Examinatrice



# Remerciements

**A**u terme de ce modeste travail, je tiens à exprimer mes profonds remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

**J**e remercie le bon dieu de m'avoir donné la force et le courage d'arriver au bout de ces longues années d'études et qui a mis sur mon chemin les bonnes personnes.

En particulier Mr **SAAL Amar**, pour sa confiance en moi, sa bienveillance et son inconditionnel soutien durant ces quatre dernières années.

**J**e désire adresser mes remerciements les plus chaleureux à mon enseignante et encadreur Mme **KICHOU NOURA**

**J**e tiens à vous remercier chaleureusement d'avoir proposé et bien voulu encadrer et suivre avec bienveillance la réalisation de ce travail, toutes mes reconnaissances pour vos précieux conseils, aides mais aussi et surtout pour vos qualités humaines.

**J'**adresse mes remerciements les plus respectueux à Mme **TOUBAL LAMIA** et Mm **OUAMROUCHE AMEL** qui ont fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail et d'y être jury. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**M**es sincères remerciements à Mme **FERRAG FATIHA**  
pour avoir accepté de présider ce jury.



**M**es chaleureux remerciements s'adressent également à Mr **YAHIAOUI IDRICE** pour avoir co-encadré ce travail. Je tiens à le remercier de m'avoir accueilli au sein de son équipe de m'avoir donné la possibilité de mettre en pratique et d'approfondir mes connaissances dans le domaine. Je vous adresse toutes mes reconnaissances pour votre aide, orientation, compétence et précieux conseils, pour votre sympathie et patience.

**J**e tiens également à remercier chaleureusement tout le personnel du laboratoire de contrôle qualité et de production d'El kendi sans exception pour leur amitié, soutien et les passionnantes discussions !

En particulier a

**Ryma, Naimi, Cousin, walid, Ahmed, Hemou, Imad et Sonia**

**U**n grand merci à **Rayan** et **Oussama**, mes amis d'aventure pour leur  
Présence et sympathie.

**A** mes sœurs de cœur, de galères : **Fafi, Soso, Faiza, Ania, Nassima, Avzim, sadia et Imilia**, « D<sub>53</sub> » nous a réunies et depuis, vous avez été pour moi les sœurs, que je n'ai pas eu.  
Les moments qu'on a passés ensemble sont gravés a  
jamais dans ma mémoire.

Sans vous, tout aurait été bien plus compliqué

Merci les filles !



# *Dédicaces*

*C' est avec la plus grande joie que je dédie ce  
modeste travail*

*A mes chers parents, à qui je dois tout dans ma  
vie, leur confiance, leurs sacrifices, leur amour  
inestimable qui m'accompagne au quotidien et leur  
soutien sans faille dans mes choix et études qui  
n'ont pas toujours été faciles.*

*A mon cher grand petit frère Belaid que j'aime  
tant, à qui je souhaite réussite dans son parcours  
scolaire.*

*A mon grand-père, que dieu le garde.*

*A toutes mes tantes et oncles « maternelle et  
paternelle » pour leur soutien inconditionnel.*

*A Na Mekhyousa pour son soutien moral.*

*A tous mes enseignants tout au long de mes études.*

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

*A tous ceux qui m'aiment !*

*A tous ceux que j'aime !*

# Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise Sur le Marché

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

EMA : European Medicinal Agency

FDA : Food and Drug Administration

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

ICH : International Conference on Harmonization

IPC : In Process Control

LCQ : Laboratoire Contrôle Qualité

PA : Principe Actif

Ph.Eur : Pharmacopée Européenne

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

PQP : Revue Qualité Périodique ;

AQ : Assurance Qualité

Rpm : Rotation par minute

RSD : Relative Standard Deviation

USP-NF : United States Pharmacopeia National Formulary (pharmacopée américaine)

# Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Structure chimique d'Atorvastatine Calcique Tri hydraté .....	8
<b>Figure 2</b> : Mécanisme d'action des statines.....	9
<b>Figure 3</b> : Boite AROVAN®10mg comprimées pelliculés El Kendi .....	11
<b>Figure 4</b> : Logigramme de fabrication de l'atorvastatine 10 mg.....	12
<b>Figure 5</b> : Principe de fonctionnement de l'HPLC .....	24
<b>Figure 7</b> : Echantillons pour le dosage .....	33
<b>Figure 8</b> : Echantillons pour tests physiques .....	33
<b>Figure 9</b> : Trois échantillons de la Station 1 .....	35
<b>Figure 10</b> : Trois échantillons de la station 2 .....	35
<b>Figure 11</b> : Trois échantillons de pelliculage (200 Cp) .....	37
<b>Figure 12</b> : Testeur d'angle de repos .....	41
<b>Figure 13</b> : Densitap .....	42
<b>Figure 14</b> : Granulomètre laser.....	42
<b>Figure 15</b> : spectre infrarouge de l'atorvastatine calcium tri-hydraté .....	50
<b>Figure 16</b> : Spectre Infrarouge du SCR de l'Atorvastatine calcique tri hydratée.....	51
<b>Figure 17</b> : Structure chimique de l'Atorvastatine calcique trihydratée.....	51
<b>Figure 18</b> : Chromatogrammes de dosage de l'Atorvastatine calcique tri hydratée .....	53
<b>Figure 19</b> : chromatogramme du standard, lot 1.....	65
<b>Figure 20</b> : Chromatogramme du diluant .....	65
<b>Figure 21</b> : chromatogramme de la solution à examiner .....	65

# Liste des Tableaux

<b>Tableau 1</b> : Les différentes formes galéniques .....	4
<b>Tableau 2</b> : les différents solvants utilisés pour tester la solubilité du principe actif.....	25
<b>Tableau 3</b> : Phase Mobile .....	26
<b>Tableau 4</b> : Système de gradient de la phase mobile .....	27
<b>Tableau 5</b> : Les différentes solution de solubilités de la Microcristalline cellulose .....	27
<b>Tableau 6</b> : les différents solvants de solubilité du stéarate de magnésium .....	29
<b>Tableau 7</b> : critères d'acceptation de l'angle de repos .....	34
<b>Tableau 8</b> : critères d'acceptation du test de la densité tapée.....	34
<b>Tableau 9</b> : Contrôles et critères d'acceptation de l'étape de compression .....	35
<b>Tableau 10</b> : Contrôles et les critères d'acceptations du pelliculage .....	38
<b>Tableau 11</b> : les conditions chromatographiques .....	39
<b>Tableau 12</b> : Les numéros d'échantillons déposés .....	40
<b>Tableau 13</b> : Les numéros d'échantillons déposés dans l'étape de compression.....	43
<b>Tableau 14</b> : Les numéros d'échantillons déposés dans l'étape de pelliculage .....	47
<b>Tableau 15</b> : la solubilité de l'Atorvastatine calcique tri hydraté .....	50
<b>Tableau 16</b> : les résultats de la teneur en eau de l'atorvastatine calcium.....	52
<b>Tableau 17</b> : Dosage du principe actif par HPLC .....	52
<b>Tableau 18</b> : les résultats Caractéristique de la cellulose microcristalline .....	53
<b>Tableau 19</b> : Essais sur la cellulose microcristalline.....	54
<b>Tableau 20</b> : caractère organoleptique du stéarate de magnésium .....	55

<b>Tableau 21</b> : tests d'identification du stéarate de magnésium.....	55
<b>Tableau 22</b> : Essais sur le stéarate de magnésium.....	56
<b>Tableau 23</b> : Résultats des deux lots de dosage du mélange final .....	57
<b>Tableau 24</b> : Résultats de l'angle de repos deux lots .....	58
<b>Tableau 25</b> : Résultats des essais de tassements .....	58
<b>Tableau 26</b> : Résultats de la distribution granulométriques des deux lots .....	58
<b>Tableau 27</b> : Résultats du dosage des deux lots dans l'étape de compression.....	59
<b>Tableau 28</b> : Résultats de la dissolution des deux lots dans l'étape de compression.....	60
<b>Tableau 29</b> : Résultats de l'uniformité de teneur dans l'étape de compression .....	61
<b>Tableau 30</b> : Résultats des tests en cours de fabrication IPC.....	62
<b>Tableau 31</b> : Résultats des deux lots de l'étape de pelliculage .....	63
<b>Tableau32</b> : Résultats de la dissolution des deux lots dans l'étape de pelliculage .....	64
<b>Tableau 33</b> : Résultats de la recherche des impuretés lot 1.....	66
<b>Tableau 34</b> : Résultats de la recherche des impuretés lot 2.....	66
<b>Tableau 35</b> : Résultats de la teneur en eau des deux lots .....	66

# SOMMAIRE

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
---------------------------	----------

## **Chapitre 1 : Revue bibliographique**

1. Généralités sur les Médicaments.....	3
1.1 Que ce qu'un Médicaments ?.....	3
1.2. Eléments constitutifs d'un médicament .....	3
1.3. Médicament princeps .....	3
1.4. Générique .....	4
1.5. Les formes Galéniques .....	4
2. Concept de la qualité pharmaceutique .....	4
2.1. Qualité .....	4
2.2. Gestion de la qualité.....	5
2.3. Assurance qualité .....	5
2.4. Contrôle qualité .....	6
2.5. Contrôle qualité physico-chimique .....	6
2.6. Pharmacopées.....	6
3. Présentation EL Kendi .....	7
4. Atorvastatine 10 mg .....	8
4.1- Présentation de l'atorvastatine 10 mg.....	8
4.2. Mécanisme d'action d'atorvastatine 10 mg .....	8

4.4. Présentation des excipients.....	9
4.5. Le procédé de fabrication de l'atorvastatine 10 mg .....	12
5. Validation et réglementation en vigueur .....	13
5.1. La validation.....	13
5.2. Les bases réglementaires en vigueur .....	13
5.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F) .....	13
6. Validation du procédé de fabrication .....	15
6.1. Définitions.....	15
6.2. Intérêt de la validation .....	16
6.3. Les différents types de validation d'un procédé de fabrication .....	17
6.3.1. Validation prospective .....	17
6.3.2- Validation concomitante (simultanée) .....	17
6.3.3- Validation rétrospective .....	18
6.4- Maitrise des changements, revue qualité périodique et revalidation .....	19
6.4.1- Maitrise des changements .....	19
6.4.2 Revue qualité périodique.....	19
6.4.3- La revalidation .....	20
6.5. Les principaux documents en validation .....	21
6.5.1. Le Plan Maitre de Validation (PMV) .....	21
6.5.2. Protocole de validation.....	22
6.5.3. Le rapport de validation .....	22
7- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	23

## Chapitre II : Matériel et méthodes

1. Introduction .....	25
2. Contrôle qualité de la matière première .....	25
2.1. Principe actif (Atorvastatine calcique tri-hydraté) .....	25
2.2.1. Microcristalline cellulose .....	27
2.2.2. Stéarate de Magnésium .....	29
3. Les Prélèvements, contrôles et critères d'acceptation selon le protocole .....	32
3. 1. Mélange (Blend) : .....	32
3.2. Compression (uncoated) : .....	35
3.3. Pelliculage (coated) : .....	37
4. Validation du procédé de fabrication .....	38
4.1. Mélange (Blend) .....	39
4.1.1. Dosage .....	39
4.1.2. Tests physiques .....	41
4.2. Compression (uncoated) .....	43
4.2.1. Contrôle effectuée dans le laboratoire de contrôle qualité .....	43
4.2.2. Les Contrôles effectués en cours de fabrication IPC .....	45
4.3. Pelliculage (coated) .....	47
4.3.1. Dosage .....	47
4.3.2. Dissolution .....	47
4.3.3. Les impuretés .....	47
4.3.4. Teneur en eau (Water content) .....	48

## **Chapitre III : Résultats et discussion**

I- introduction .....	49
2. Contrôle qualité des matières premières .....	49
2.1. Principe actif (Atorvastatine calcique tri-hydraté) .....	49
2.2. Cellulosemicrocristalline :.....	53
2.3.Stéarate de magnésium :.....	55
3. Validation du procédé de fabrication (contribution) .....	56
3.1. Mélange final.....	56
3.1.1. Dosage : .....	56
3.1.2. Tests physiques .....	58
3.2. Compression :.....	59
3.2.1. Contrôle effectuée dans le laboratoire de contrôle qualité .....	59
3.2.2. Les résultats du contrôle qualité dans le laboratoire de fabrication IPC .....	61
3.3. Pelliculage .....	63
3.3.1. Dosage : .....	63
3.3.2. Dissolution Pelliculage.....	64
3.3.3. Recherches des impuretés .....	64
3.3.4. Teneur en eau .....	66
<b>Conclusion .....</b>	<b>67</b>

### **Références bibliographiques**

### **Annexes**

# Introduction

---

Avant le début des années 1960, les industries pharmaceutiques n'étaient pas obligées de prouver la sécurité de leurs médicaments, la validation ne représentait pas une exigence réglementaire, La seule voie que les autorités avaient pour vérifier la sécurité de ce dernier était de montrer des défauts ou des écarts aux spécifications, qui étaient démontrés en prélevant et analysant des échantillons sur le produit fini.

L'exigence réglementaire de la validation a commencé à voir le jour suites aux événements tragique de la thalidomide sur les nouveaux nés, pris pendant la grossesse de leurs mères, et depuis 1962 les laboratoires sont tenus à démontrer la sécurité, l'efficacité et diffuser clairement les avantages et les risques de leurs produits, ces événements ont mené à l'évaluation des procédés de fabrication.

Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération. Les fabricants de médicaments sont dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques, pour ce faire, les unités de fabrication procèdent à l'approche de validation.

La validation est l'expression complète d'une séquence d'activités ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament peut être fabriqué de façon fiable par des procédés maîtrisés, répondant aux spécifications préétablies, avec une qualité appropriée pour leur utilisation destinée. Les contrôles en cours de procédé et l'analyse à libération seuls ne sont pas suffisants pour assurer cette qualité, par conséquent tous les facteurs qui peuvent affecter la qualité de produit doivent être correctement conçus et démontrés pour fonctionner efficacement. La validation est la preuve qu'un procédé fonctionne : elle doit être effectuée en utilisant des principes scientifiques, afin d'établir la capabilité du procédé et de confirmer l'acceptabilité du médicament.

Cependant, au cours de tout cycle de production, il arrive que des changements surviennent. Ces changements ou modifications peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité d'un produit. Il est donc nécessaire de maîtriser tous les changements effectués et d'en faire l'évaluation à priori quelle que soit leur nature. Les responsables de validation doivent être conscients du changement et doivent donc prendre un rôle actif dans l'anticipation, la planification, et la mise en œuvre des modifications à travers des stratégies efficaces de « change control ».

Toute modification doit être validée pour démontrer qu'elle n'a aucun impact sur la sécurité et la qualité du produit. Elle doit être documentée et soumise aux autorités de réglementation pour approbation, le contrôle des changements est ainsi nécessaire pour s'assurer que les modifications apportées soient conformes aux exigences juridiques et techniques.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail réalisé au sein du laboratoire pharmaceutique EL kendi filiale de *Ms pharm*. Notre objectif est de contribuer à la validation du procédé de fabrication de l'AROVAN® 10 mg (atorvastatine), comprimés pelliculés suite au changement, (augmentation) de la taille du lot.

En plus d'une introduction et une conclusion, ce mémoire se devise, en trois chapitres :

Le premier chapitre est une synthèse bibliographique dans laquelle on retrouve des généralités sur les médicaments, concept de la qualité, la présentation de l'entreprise, une description de l'AROVAN® 10 mg et de ces excipients, son procédé de fabrication, la validation et réglementation en vigueur, les types de validation de procédé de fabrication seront définis, ainsi que la maîtrise des changements et le document supports.

Le deuxième chapitre est consacré aux matériels et méthodes utilisés pour décrire les prélèvements, les tests et les critères d'acceptation selon le protocole. Le contrôle qualité a été réalisé sur les matières premières, les étapes critiques de validation et les contrôles.

La Présentation et la discussion des résultats seront exposées dans le troisième chapitre.

# **Chapitre 1**

---

## **Revue bibliographique**

## **1. Généralités sur les Médicaments**

### **1.1 Que ce qu'un Médicaments ?**

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [1].

### **1.2. Eléments constitutifs d'un médicament**

Le médicament est composé de deux sortes de substances : d'une ou de plusieurs substances actives « principe actif » et des excipients.

#### **➤ Principe actif**

Le principe actif d'un médicament est la substance active lui conférant ses propriétés thérapeutiques. Elle est souvent d'origine chimique ou naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme [2].

#### **➤ Excipient**

L'excipient désigne toute substance autre que le principe actif présente dans un médicament. D'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif, Il n'a aucune activité pharmacologique. Ils peuvent jouer un rôle dans la stabilité et l'absorption du principe actif ou encore conditionner l'aspect, la couleur ou le goût du médicament [2].

### **1.3. Médicament princeps**

Un médicament princeps ou médicament d'origine est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation [3]).

## 1.4. Générique

Un médicament générique est une copie conforme du médicament original (princeps), dont les excipients sont changés selon les besoins du laboratoire générique. Il répond aux mêmes critères de qualité, d'efficacité, de sécurité et d'innocuité que le produit de référence et fait l'objet de contrôles. Le médicament générique, peut être fabriqué et commercialisé sous un nom différent par des laboratoires pharmaceutiques agréés [4].

## 1.5. Les formes Galéniques

On appelle formes pharmaceutiques ou formes galéniques, les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie [5].

**Tableau 1** : les différentes formes galéniques.

Formes Solides	Formes Liquides	Formes Semi-solides ou pâteuses	Formes gaz
Poudre/ granulés Comprimé Gélule Implants	Solutions Suspensions Sirops Emulsion Ampoule Goutte Collyre	Pommade Crème Gels Pates Suppositoires Ovules	Gaz médicaux pour inhalation Aéro-dispersion / Aérosols

## 2. Concept de la qualité pharmaceutique

### 2.1. Qualité

La qualité est définie comme un ensemble de propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites [6]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), détermine la qualité du médicament, par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou annoncé, et par conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres

caractéristiques [7] La qualité d'un médicament concerne toute la chaîne de production de ce dernier, incluant des matières premières, des principes actifs, des excipients, de l'étape de la fabrication, du conditionnement, de la validation des procédures analytiques et de la stabilité.

## **2.2. Gestion de la qualité**

La norme ISO 9000, définit le management de la qualité comme « un ensemble d'activités coordonnées pour orienter et contrôler un organisme en matière de qualité »

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication BPF, « la gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. »

## **2.3. Assurance qualité**

Selon la norme ISO 9000:2005, l'assurance qualité (AQ) est la "Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites" [8]

C'est une discipline qui a pour but la prévention de l'erreur ou le défaut, plutôt que d'avoir à le constater à posteriori. Elle permet de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition. L'AQ vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise de ses processus (actions et activités de l'entreprise). C'est à dire que pour avoir un produit de qualité, il faut maîtriser tous les domaines, de la conception au développement à l'achat de packaging, de matière, mais également l'organisation, le savoir-faire, le matériel et les compétences nécessaires à l'activité. ) . Ainsi prouver la qualité au moyen de documents décrivant de façon claire, précise et accessible toutes les précautions et mesures à prendre. Les points majeurs de l'AQ sont : planifier, faire, contrôler et agir, tout en gardant une trace de chaque action

Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir entre autre la validation des procédés de production assurant ainsi son efficacité et sa reproductibilité.

## **2.4. Contrôle qualité**

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies [9] Il existe deux types de contrôle

## **2.5. Contrôle qualité physico-chimique**

Les contrôles de qualité sont basés sur des analyses physico-chimiques et consistent à déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques, identifier et doser le ou les principes actifs, déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification, déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (dissolution, pH, densité ...). La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production en l'occurrence ; contrôle des matières premières (substance(s) active(s) et excipients), contrôle in-process des produits semi-finis et contrôle du produit fini, contrôle en cours de validation [10].

## **2.6. Pharmacopées**

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humaine ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale et publié sous forme de monographies.

Le rôle de pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. Ces normes font autorité pour toutes substance figurant dans la pharmacopée ; celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour

La pharmacopée est indispensable à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, aux laboratoires chargés des contrôles qualité et aux services d'enregistrement des médicaments.

La pharmacopée américaine (USP) et la pharmacopée japonaise (JP) sont, avec la pharmacopée européenne, les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes (ICH).

D'autres pharmacopées, sans avoir le même statut juridique, sont publiées par différents états du monde [11].

### **3. Présentation EL Kendi**

El kendi est une filiale de MS Pharma qui est une société pharmaceutique multinationale présent au Moyen-Orient, en Afrique du Nord, en Turquie et en Grèce. Spécialisée dans le développement, la production et la distribution de médicaments génériques et de spécialité.

Le laboratoire pharmaceutique El KENDI se trouve en tête des laboratoires pharmaceutiques en Algérie, parmi les trois premiers et emploie plus de 1100 collaborateurs. La production est assurée dans deux usines mitoyennes situées au niveau de la zone industrielle de Sidi Abdallah, la première usine inaugurée en 2008 et une nouvelle usine opérationnelle depuis 2019. Plus de 175 médicaments sont fabriqués c'est l'une des gammes les plus larges en Algérie El KENDI est spécialisé dans les maladies chroniques, c'est-à-dire la fabrication de médicaments pour l'hypertension artérielle, les maladies neuropsychiatriques, le diabète, les maladies urologiques, les maladies rhumatismales ainsi que des médicaments pour l'usage hospitalier. C'est un laboratoire qui fabrique aussi des molécules nouvelles, Ces molécules sont fabriquées, aux normes BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Diverses gammes de médicaments sont produites par le laboratoire El KENDI, des produits de qualité qui sont mis sur le marché pour le plus grand bien des patients algériens. Ces gammes concernent :

- ❖ Cardiologie et système vasculaire
- ❖ Système nerveux central
- ❖ Uro-gynécologie
- ❖ Rhumatologie
- ❖ Diabète et métabolisme
- ❖ Pneumonie et allergie
- ❖ Dermatologie
- ❖ Les anti-infectieux
- ❖ Les antis inflammatoires

Parmi les médicaments les plus produits par El kendi on retrouve le produit **Arovan®** 10mg (Atorvastatine 10mg).

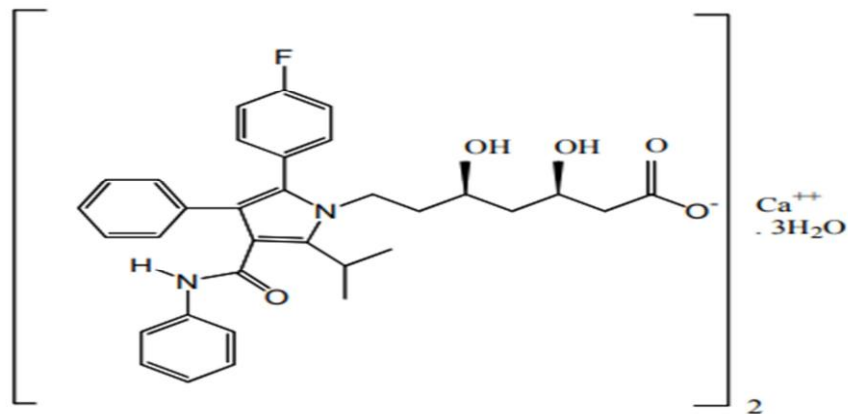
#### 4. Atorvastatine 10 mg

##### 4.1- Présentation de l'atorvastatine 10 mg

L'atorvastatine 10 mg est un médicament générique, un hypolipidémiant de la famille des statines. Son rôle est de lutter contre l'hypercholestérolémie qu'elle soit acquise ou d'origine familiale en abaissant le taux de cholestérol et de triglycérides circulant dans le sang. Il est également utilisé dans la prévention des accidents cardiovasculaires chez les patients à risque élevé de survenue d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Atorvastatine 10mg est prescrit lorsque le régime et les autres mesures non médicamenteuses (exercice physique, perte de poids) se sont avérés insuffisants [12].

La molécule a été découverte par la société américaine Warner-Lambert et lancée en 1997. Elle est tombée dans le domaine public aux États-Unis le 30 novembre 2011.

La formule chimique brute de l'Atorvastatine Calcique Tri hydraté est  $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ . Sa structure chimique est présentée dans la figure ci-dessous.



**Figure 1** : Structure chimique d'Atorvastatine Calcique Trihydraté

##### 4.2. Mécanisme d'action d'atorvastatine 10 mg

Les statine ou **inhibiteurs de l'HMG-Co A réductase** inhibent de façon compétitive l'activité de HMG-CoA réductase en se substituant à son substrat naturel, l'HMG CoA, au niveau du site catalytique de l'enzyme. L'HMG CoA réductase est l'enzyme permettant la transformation de

l'HMG CoA en mévalonate, étape limitante de la synthèse du cholestérol par les cellules (Figure 02 ).

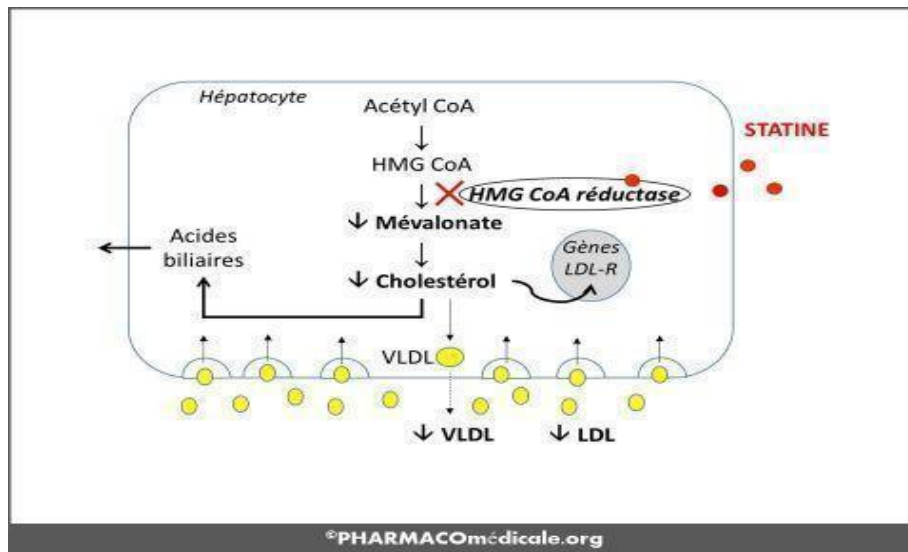


Figure 2 : Mécanisme d'action des statines

Les statines provoquent une **diminution** de la concentration intracellulaire de **cholestérol** en particulier dans les **hépatocytes**. Cette chute de concentration du cholestérol libre intra-hépatocytaire active les mécanismes moléculaires responsables de la **surexpression des récepteurs au LDL** permettant l'**augmentation de la capture des lipoprotéines athérogènes** (LDL, remnants, IDL) par les hépatocytes. D'un point de vue biologique, il en résulte une réduction de la concentration plasmatique du LDL cholestérol. La diminution du LDL circulant contribue également à la diminution des VLDL. L'Atorvastatine a montré son efficacité à diminuer le taux de LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres traitements hypolipidémifiants. [12]

#### 4.4. Présentation des excipients

L'Atorvastatine 10mg est un comprimé pelliculé contenant 10mg du principe actif Atorvastatine Calcique Tri hydraté et les différents excipients qui sont : le Stéarate de magnésium, la Cellulose microcristalline, le Lactose monohydraté, la Croscarmellose sodique, le Carbonate de calcium, Simecicone émulsion, l'Opadry, eau purifié.

➤ **Microcristalline Cellulose**

La cellulose microcristalline se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse, inodore, sans saveur. Sa formule brute est  $(C_6H_{10}O_5)_n$  insoluble dans l'eau, mais s'y disperse en donnant un gel stable. Elle est utilisée dans la fabrication des comprimés comme agent liant en granulation humide et sec, adjuvant de lubrification et délitant les celluloses microcristallines provoquent l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau, ceci d'autant mieux que leur structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. La poudre de cellulose est également employée comme dispersant et stabilisant dans les émulsions et les suspensions ainsi que comme absorbant. Elle présente une perte à dessiccation faible (moins de 1,5%), ce qui facilite la stabilité du principe actif .[13]

➤ **Lactose monohydraté**

Le lactose monohydraté est un excipient, de formule chimique  $C_{12}H_{24}O_{12}$ , largement utilisé comme diluant et agent de remplissage. Il se présente sous forme de poudre ou de cristaux blancs, inodores avec un goût légèrement sucré. C'est un disaccharide de glucose et galactose, présent naturellement dans le lait à des proportions de 5%. Le lactose utilisé pour la compression, il se présente sous la forme  $\alpha$ -lactose monohydrate qui est un monocristal non hygroscopique et stable à l'air, et se présente aussi sous la forme d'agrégats sphériques avec un poids moléculaire de 360,31 Daltons [14]

➤ **Carbonate de calcium**

Le carbonate de calcium est composé d'ions carbonate ( $CO_3^{2-}$ ) et d'ions calcium ( $Ca^{2+}$ ). Sa formule chimique est de  $(CaCO_3)_n$ , son poids moléculaire est de 100,1 Daltons. Il se présente sous forme d'une poudre blanche très fine, pratiquement insoluble dans l'eau, souvent utilisé comme agent de remplissage et excipient de compression ayant une excellente aptitude à la compression directe et offrant un très bon écoulement.

➤ **Croscarmellose sodique**

La croscarmellose sodique est un polymère de la carboxyméthylcellulose sodique. Son poids moléculaire varie de 90 000 à 700 000 Daltons. Elle se présente sous forme d'une poudre blanche, inodore, insoluble dans l'eau. Elle est aussi bien utilisée en compression directe qu'en granulation humide en tant que désintégrant [15].

➤ **Stéarate de magnésium**

Sa formule chimique est  $C_{36}H_{70}MgO_4$ , C'est un mélange en proportions variées de stéarate de magnésium, de palmitate et d'oléate. Il se présente sous forme de poudre fine, blanche, visqueuse, avec une légère odeur et le goût d'acide stéarique. Pratiquement insoluble dans l'eau, l'éthanol et l'éther. Son poids moléculaire pour une poudre pure est de 591,27 Daltons. Il est utilisé comme lubrifiant de compression dans les formes orales (capsule et comprimé). Il est également utilisé en cosmétologie et dans l'alimentation [15].

➤ **Opadry**

L'Opadry est un revêtement de film aqueux à base de (polyvinyle-alcool), ce revêtement offre un haut niveau de rétention d'humidité et une stabilité améliorée de la couleur du produit final combinée à des temps de traitement rapides. Ce revêtement est recommandé comme revêtement immédiat pour utilisation avec des produits génériques nécessitant une protection contre l'humidité [16].

➤ **Simethicone Emulsion**

C'est une émulsion non ionique diluable dans l'eau contenant 30% de Siméthicone en poids utilisé comme antimousse

➤ **Eau purifiée**

L'eau purifiée ne contient que des molécules  $H_2O$  et des ions ( $H^+$  et  $OH^-$ ) en équilibre. Il est obtenu par élimination des ions, soit par inter réaction avec des substances échangeuses d'ions, soit par électro-osmose. Elle est souvent un stade intermédiaire intéressant, en vue de l'obtention de l'eau distillée. L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation de médicament autre que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes [17].



Figure 3 : Boite AROVAN®10mg comprimés pelliculés El Kendi

#### 4.5. Le procédé de fabrication de l'atorvastatine 10 mg

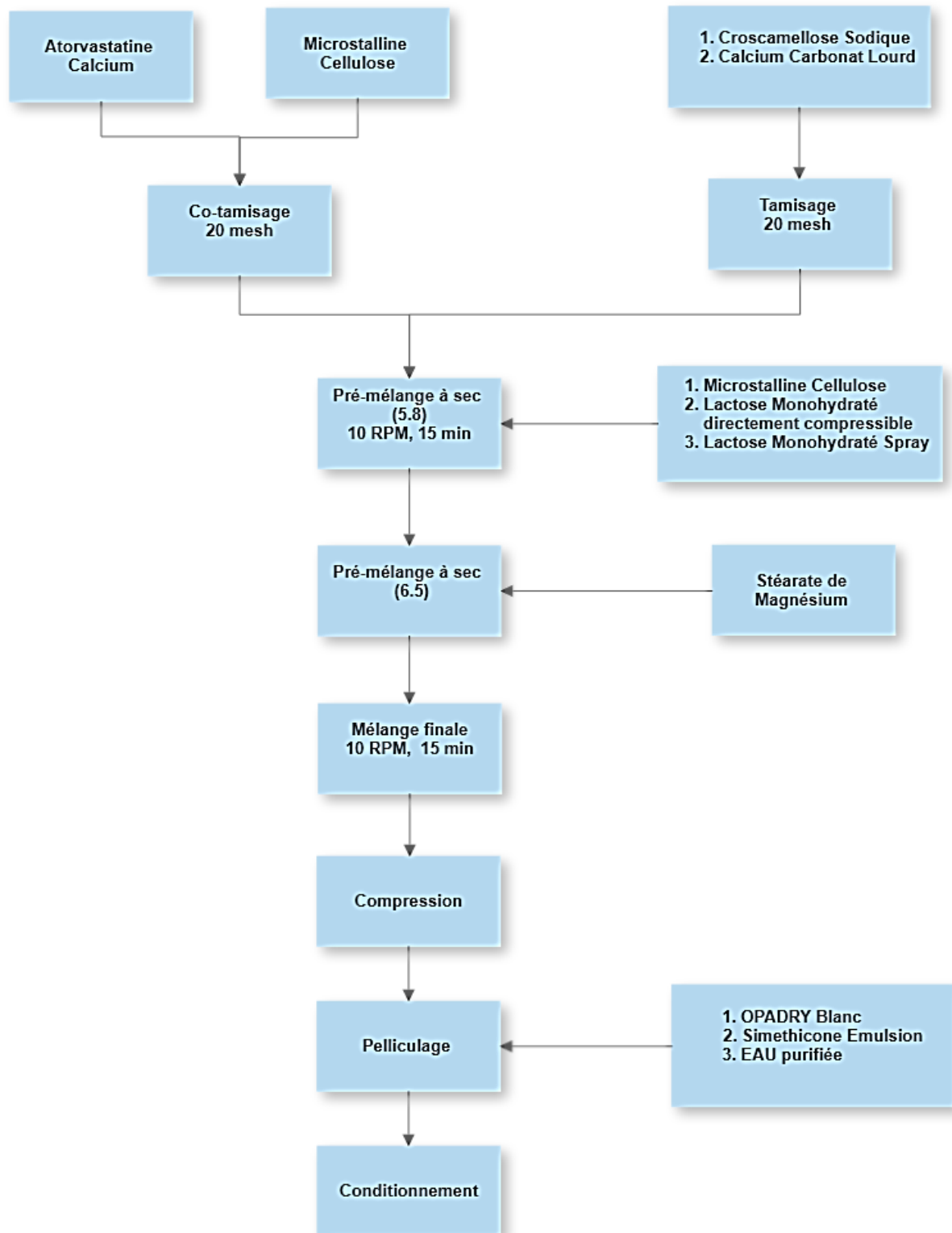


Figure 4 : Logigramme de fabrication de l'atorvastatine 10 mg

## **5. Validation et réglementation en vigueur**

### **5.1. La validation**

La validation, d'une manière générale, peut se définir comme la preuve documentée que le procédé, mis en œuvre dans des conditions opératoires précises et définies, permet d'obtenir de façon efficace, régulière et reproductible, un produit conforme à des spécifications préalables et décrites notamment dans les dossiers d'enregistrement. Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de nettoyage, les méthodes analytiques et les systèmes informatisés équipements [24]

### **5.2. Les bases réglementaires en vigueur**

Les opérations de production pharmaceutique doivent suivre des instructions et des procédures bien définies en vue d'obtenir des produits répondant aux exigences du dossier d'AMM et n'exposant les patients à aucun risque lié à un manque de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité passe par la validation de procédé de fabrication qui permet d'évaluer méthodiquement les facteurs qui ont une incidence sur le produit fini.

Les directives décrites ci-dessous sont appliquées par les fabricants de produits pharmaceutiques et fournissent une base pour la construction d'une approche complète sur la validation

#### **5.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments « constituent un des éléments de l'assurance qualité elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché » [2]. Le guide des BPF est constitué de 9 chapitres généraux et de 20 Lignes Directrices particulières, Elles comportent des directives relatives au personnel, aux installations, à l'équipement, aux matériaux, aux opérations de fabrication, à l'étiquetage, au conditionnement et au contrôle de qualité. Dans la plupart des cas, ces B.P.F. incluent, aussi, des tests de stabilité qui varient d'un pays à un autre.

Les concepts de la validation d'un procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5 « Production » et dans la Ligne Directrice 15 « Qualification et Validation ».

### **5.2.1.1. Chapitre 5 « Production »**

Dans ce chapitre, 4 recommandations font référence à la validation :

- « Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés ».
- « Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise ».
- « Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus ».
- « Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés ».

### **5.2.1.2. ICH**

l'ICH est International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. L'harmonisation des exigences réglementaire. L'ICH est composée de groupes d'experts provenant d'organisations réglementaires, d'associations industrielles de l'Europe, du Japon, des Etats-Unis et d'observateurs notamment de l'OMS, du Canada et de l'EFTA (European Free Trade Association composée de l'Islande, du Liechtenstein, de la Norvège et de la Suisse). Le but de développer un marché unique des produits pharmaceutiques

Quatre guidelines ICH ont été dédiées à la validation process :

- Q8, Développement Pharmaceutique ;
- Q8R, Révision du Développement Pharmaceutique ;
- Q9, Gestion du Risque Qualité ;
- Q10, Système Qualité Pharmaceutique

- Q8 et Q8R : Ce document aborde le principe de « qualité par la conception » (Quality by design). La qualité doit être conçue et construite dans le produit et le procédé de fabrication, et non seulement testée. Les caractéristiques du produit et du procédé doivent être scientifiquement conçues pour atteindre les exigences de qualité requises [18]
- Q9 : Le but principal de la gestion du risque est la protection du patient : cette gestion du risque doit être basée sur une approche scientifique et mettre en œuvre un travail multidisciplinaire. La gestion du risque doit être appliquée à toute spécialité ou système [19].
- Q10 : Le système Qualité Pharmaceutique a pour objectif :
  1. établir, adapter et maintenir un système permettant de fournir un produit avec les attributs de qualité appropriés aux besoins du patient, des professionnels de santé, des autorités réglementaires et des clients
  2. développer et utiliser un contrôle efficace et un système de contrôle pour la performance du procédé et la qualité du produit
  3. identifier et mettre en place les améliorations appropriées à la qualité du produit, les améliorations du procédé, la réduction de la variabilité [20]

## 6. Validation du procédé de fabrication

### 6.1. Définitions

Selon les définitions actuelles, les 3 définitions les plus souvent référencées sont celles de l'EMA, de la FDA et du PIC/S.

- Selon l'EMA la validation est « l'évidence documentée qu'un procédé, opérant sous des paramètres établis, est capable de produire de manière répétée et fiable un produit fini de qualité requise », c'est-à-dire la conformité du médicament aux spécifications prédéterminées et aux attributs qualité. Un procédé validé est capable de produire successivement un produit fini de qualité prédéterminée [21].
- Selon la FDA un procédé validé est un procédé qui assure la qualité du produit, par la preuve d'une « évidence scientifique que le procédé de fabrication délivre de manière cohérente et systématique un médicament de qualité exigé » [22].

• Selon le PIC/S la validation du procédé de fabrication est « l'action de prouver, en accord avec les principes des BPF, que toutes les procédures, procédés, matériaux ou systèmes amènent aux résultats attendus » [23].

## **6.2. Intérêt de la validation**

Différentes raisons poussent les industriels à réaliser la validation de leurs procédés de fabrication. Avant tout, la validation est une exigence réglementaire et une étape indispensable dans le cycle de vie des médicaments. En effet, dans l'industrie pharmaceutique, elle fait partie des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : « en vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer, en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. [24].

Un autre facteur qui est la complexité potentielle de la composition ou des procédés de fabrication des médicaments, des tests à libération effectués uniquement sur le produit fini ne seraient pas suffisants et ne permettraient pas d'assurer convenablement leur qualité. De ce fait, la validation des procédés va permettre de concevoir et de construire la qualité, la sûreté et l'efficacité au sein même du produit

Chaque étape du procédé de fabrication va être contrôlée afin de s'assurer que le produit fini possèdera toutes les caractéristiques requises pour l'efficacité du traitement et la sécurité du patient. Par conséquent, cela signifie non seulement que le produit doit répondre aux spécifications définies, mais aussi qu'il doit être fabriqué en suivant rigoureusement les méthodes décrites, et en suivant les mêmes conditions opératoires à chaque fois.

Une validation bien conduite présente de nombreux avantages pour le fabricant :

- Elle permet une meilleure compréhension du procédé et réduit les risques d'incidents de fonctionnement, de sorte que le procédé se déroule sans heurts.
- Elle réduit les risques de pertes financières dues aux défauts ;
- Elle réduit le risque de non-conformité à la réglementation ;
- Elle permet dans certains cas d'alléger les contrôles en cours de production et en fin de fabrication

Une opération validée est une démarche dont on a prouvé qu'elle permettait de fabriquer des lots uniformes répondant aux spécifications préétablies. La validation par elle-même n'améliore

pas le procédé. Elle peut seulement confirmer ou éventuellement infirmer que le procédé a été mis au point selon les règles et qu'il est maîtrisé.

### **6.3. Les différents types de validation d'un procédé de fabrication**

Selon le moment où elle se situe par rapport à la production, la validation peut être prospective, concomitante, ou rétrospective

#### **6.3.1. Validation prospective**

C'est une validation réalisée avant la production en routine de produits destinés à la vente. Elle concerne soit un **nouveau produit** ou un produit fabriqué selon un **procédé de fabrication modifié**, où les modifications sont importantes et peuvent se répercuter sur les spécifications du produit [25] C'est une approche scientifique planifiée à l'avance, qui englobe :

- l'élaboration des spécifications du processus
- l'élaboration des méthodes d'analyse et des plans d'échantillonnage
- la constitution des dossiers de lot de fabrication, de conditionnement et des protocoles de validation
- la définition des spécifications des matières premières et du produit fini
- la mise en route de lots de validation
- Les contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement
- Les lots fabriqués aux fins de la validation d'un process doivent être de taille identique aux futurs lots industriels

#### **6.3.2- Validation concomitante (simultanée)**

C'est une validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente qui n'est utilisée qu'à titre exceptionnel et qui doit être justifiée.: [26].

Cette méthode n'est efficace que si la phase de développement a donné lieu à une bonne compréhension des principes fondamentaux de la procédure.

La validation concomitante ne peut être appliquée que dans certaines circonstances, comme tels définis par la FDA

- Un nombre limité de lots a été produit pour une étude clinique ou un médicament orphelin ;
- Les lots sont rarement produits à cause d'une demande du marché limitée ou d'un procédé complexe multi-étapes et long
- Les lots sont produits par un procédé modifié (par exemple, un procédé validé dérive à l'extérieur des critères d'acceptation pour un paramètre critique donné et le lot est soumis à des tests analytiques intensifs

Le niveau de contrôle en cours de procédé et à libération devrait être supérieur au niveau appliqué pour des productions de routine, et devrait être seulement réduit aux niveaux ordinaires une fois que le procédé aura été validé. Pour que cette méthode soit efficace, il faut que l'étape de développement ait permis de bien comprendre les principes fondamentaux du procédé. Ce processus fournit une garantie pour le lot à l'étude, mais ne peut donner qu'une garantie limitée de l'uniformité de la qualité d'un lot à l'autre. Par conséquent, la validation concomitante ne doit être utilisée qu'à titre exceptionnel afin de ne pas distribuer pendant une période prolongée des lots fabriqués avant l'achèvement de la validation

### **6.3.3- Validation rétrospective**

Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas encore applicable. Par conséquent, ces produits doivent être à présent validés par une validation rétrospective Pour être conformes aux exigences réglementaires [27]

C'est une validation de procédé basée sur une compilation de résultats existant pour le produit commercialisé. Ce type de validation peut être utilisée pour les procédés bien établis qui ont été utilisés sans aucun changement majeur qui affecte les attributs qualité critiques du produit (par exemple : changement de matière première, équipement, système...).. Cependant, ce type de validation tend à ne plus être utilisé.[28]

## **6.4- Maitrise des changements, revue qualité périodique et revalidation**

### **6.4.1- Maitrise des changements**

Le statut validé d'un procédé est obtenu suite à la réalisation de plusieurs lots de validation selon des paramètres et des spécifications bien définis dans un protocole, et à l'analyse de la conformité des résultats. Toute modification apportée à des équipements, systèmes, méthodes, procédé etc., peut changer les conditions opératoires et influencer sur la qualité du produit. Tout changement réalisé après la validation initiale doit donc être contrôlé.[28]

La maîtrise des changements est un système formel par lequel des représentants qualifiés des secteurs concernés examinent les changements proposés. Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre lorsqu'un changement est proposé. Ces procédures doivent comprendre la planification et la soumission d'une proposition de changement avec sa justification. Il faudra évaluer les répercussions possibles sur la performance du procédé et sur le produit, ainsi que le risque qui pourrait y être associé, et déterminer la nécessité de procéder à une revalidation ou non selon l'importance du changement. Une analyse de risque peut être conduite pour aider à l'évaluation de l'impact du changement sur le procédé validé. La finalité d'un système de maîtrise des changements est de veiller à ce que toutes les modifications signalées ou demandées soient examinées, documentées et autorisées par l'Assurance Qualité de façon satisfaisante. [29]

Une analyse de risque peut être conduite pour l'évaluation de l'impact du changement sur le procédé validé. Les changements peuvent être classés (par exemple, mineur ou majeur) selon leur nature et leur impact sur le procédé

### **6.4.2 Revue qualité périodique**

La revue qualité périodique (PQR) (ou revue qualité produit ou revue annuelle produit) s'intègre dans le cycle développement / validation / maitrise des changements. C'est une revue régulière, périodique, concernant tous les médicaments commercialisés par une industrie pharmaceutique. Cette revue doit être menée avec l'objectif de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier toutes les améliorations pour

les produits et les procédés. Elle permet de mettre en place des mesures préventives, ainsi que de détecter les éventuelles variations réglementaires ou qualité à introduire.[30]

### **6.4.3- La revalidation**

La revalidation fait suite à la maîtrise des changements et à la revue qualité périodique. La revalidation est divisée en 2 catégories :

**Revalidation après introduction d'un changement** « Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé ou l'équipement, conformément aux procédures de maîtrise des changements, ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit » ou **Revalidation périodique**, qui offre l'opportunité de vérifier que les systèmes opèrent toujours tels que validés à l'origine et qu'aucun changement fortuit n'ait affecté le procédé, le système, l'équipement ou le résultat final. Selon la Ligne Directrice 15 des BPF, « Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation » [31]

Les procédures d'assurance de la qualité doivent établir les conditions sous lesquelles une revalidation est nécessaire. Celles-ci peuvent être basées sur les données obtenues durant la validation initiale, concernant les performances de l'équipement et du process. L'étendue de la revalidation dépendra de la nature des changements et de son impact sur les divers aspects de la production ayant été validés antérieurement. Les changements pouvant justifiés une nouvelle validation sont les suivants : [32]

- Changement qualitatif ou quantitatif de la formule
- Changement d'origine ou de qualité de la Matière première et matériaux de conditionnement
- Changement de la taille du lot
- Changement d'équipement, des locaux installations et site de fabrication
- Changement des paramètres critiques du procédé

## **6.5. Les principaux documents en validation**

### **6.5.1. Le Plan Maitre de Validation (PMV)**

Le Plan Maitre de Validation, est un document bref et clair, dans lequel les éléments clefs d'un programme de validation doivent être documentés. Il explique la démarche générale de validation de l'entreprise et présente les différentes approches qu'elle entend utiliser pour établir la performance des procédés. Le PMV permet de planifier et d'avoir une vue d'ensemble de toutes les activités de validation. Il doit comprendre aussi bien les validations prospectives, rétrospectives ou concomitantes, que les revalidations [30]. Le PMV doit être approuvé par la direction de l'entreprise. Selon les BPF, un plan directeur de validation doit inclure au minimum :

- La politique de validation
- La structure organisationnelle des activités de validation : description des responsabilités du personnel concernant la préparation, la vérification et l'approbation des protocoles et rapports, la réalisation des validations, la réalisation des formations relatives à la validation, etc...
- Le relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider : résumé et compilation de toutes les activités de validation en précisant l'approche de validation utilisée (prospective, concomitante, rétrospective), les activités de revalidation, le statut actuel et le plan pour l'avenir en précisant l'intervalle maximal entre chaque revalidation
- Le format de la documentation : description du format à utiliser pour les protocoles et les rapports de validation.
- La planification et programmation : Réalisation d'un calendrier regroupant les différents projets de validation. Il peut être regroupé avec le relevé des activités de validation indiqué ci-dessus. Réalisation d'une estimation des ressources nécessaires concernant le personnel, les équipements et autres besoins spécifiques pour accomplir la validation.
- La maîtrise des changements : engagement de l'entreprise à contrôler les changements critiques ou mineurs impactant les matériaux, installations, équipements, systèmes, produits ou procédés
- La référence aux documents existants et requis. Le PDV présente différents intérêts. Tout d'abord, il offre une vue d'ensemble de toutes les validations à réaliser et de ce fait aide au respect des délais et des coûts. Ensuite, les différentes personnes impliquées

dans les validations peuvent prendre connaissance de leurs responsabilités et de leurs missions. Pour les inspecteurs, le PDV favorise la compréhension de l'approche de l'entreprise ainsi que la mise en œuvre des activités de validation.

### **6.5.2. Protocole de validation**

La rédaction d'un protocole de validation est une exigence réglementaire qui va spécifier la façon dont la validation d'un procédé particulier doit être conduite. Il décrit l'ensemble des : opérations à réaliser, les tests à effectuer, les critères d'acceptation.

Il doit se baser sur le Plan Directeur de Validation. Un protocole de validation doit contenir au minimum les éléments suivants [33]

- ❖ L'objectif et le contenu de la validation.
- ❖ Les responsabilités concernant l'exécution, la réalisation des analyses, l'approbation, etc...
- ❖ La description du procédé de fabrication
- ❖ L'identification des lots et la justification du nombre de lots réalisés.
- ❖ L'identification des équipements et des installations utilisées.
- ❖ L'identification des matières premières utilisées.
- ❖ Les paramètres critiques du procédé et les critères d'acceptation.
- ❖ Les IPC à réaliser et leurs spécifications.
- ❖ Le plan de prélèvement.
- ❖ Les méthodes d'essais analytiques utilisées.
- ❖ Les études de stabilité devant être réalisées.
- ❖ la conclusion statuant sur le déroulement de la validation.

### **6.5.3. Le rapport de validation**

Toutes les données recueillies durant la phase de validation doivent être compilées au sein d'un rapport de validation. Ce document permet de statuer sur la validation du procédé. Y sont consignés les résultats et commentaires obtenus concernant la fabrication proprement dite, les In-Process Controls (IPC), les tests réalisés sur le produit fini. Pour une meilleure compréhension, les différentes données pourront être présentées sous formes de graphiques ou encore de tableaux. Ces résultats sont ensuite évalués et analysés en les comparant aux limites et critères d'acceptation définis dans le protocole. Le rapport doit également comporter toutes les modifications et les déviations rencontrées durant la réalisation des lots de validation,

incluant leurs investigations, leur conclusion et les actions correctives et préventives prises. Les premières données concernant les études de stabilité peuvent être intégrées au rapport. Les dossiers de lots pourront également être joints à ce rapport. Enfin, une conclusion finale vis-à-vis du statut de la validation sera rédigée. Elle prendra en compte tous les résultats et constatations précédemment évalué [33]

### **7- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)**

La chromatographie en phase liquide à haute performance est l'une des techniques de séparation analytiques récentes les plus employées dans les laboratoires d'analyse chimiques. Elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. Elle est dotée d'une grande précision permettant la recherche de traces, il est possible un spectromètre UV-visible, à un spectromètre de masse. [34]

La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse. A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque la technique à été optimisé (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...)

Son principe repose sur la séparation de plusieurs composés dans un échantillon grâce à une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composant existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi une séparation du mélange. Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement (figure 04) [35]

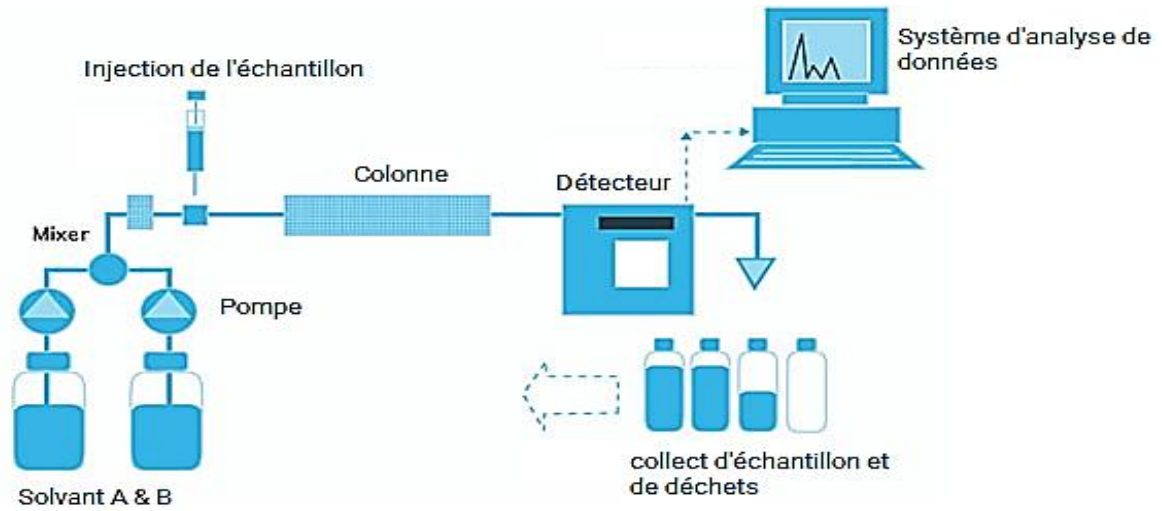


Figure 5: Principe de fonctionnement de l'HPLC

# **Chapitre II**

---

## **Matériel et méthodes**

## 1. Introduction

L'objectif de ce chapitre est de décrire les prélèvements et les contrôles, tests à effectuer selon le protocole de validation ainsi que leur critères d'acceptation. Le contrôle qualité physico-chimique de l'atorvastatine 10 mg a été réalisé sur les étapes critiques de la fabrication (mélange, compression, pelliculage) et les IPC (en cours de production). En dehors du protocole, le contrôle qualité des matières premières a été également effectué, une étape indispensable pour tous procédés de fabrication. Ces contrôles sont nécessaires afin de garantir la conformité réglementaire du produit fini aux normes décrites dans la pharmacopée américaine (USP-NF) et le protocole de validation interne, ainsi assurer la conformité et la reproductibilité des lots.

Dans notre cas « validation du procédé de fabrication » les trois étapes critiques de fabrication : mélange, compression et pelliculage sont bloquantes, la conformité de chaque étape doit être prouvée, afin de passer à la suite de la fabrication.

## 2. Contrôle qualité de la matière première

Afin d'assurer le contrôle de la qualité physico-chimique de la matière première incluant le principe actif (Atorvastatine calcium tri hydraté), les différents excipients, plusieurs essais sont exigés par (USP-NF) à savoir : les essais d'identification, les essais liés à la nature et dosage du principe actif (caractères) et les essais pharmaco techniques (pH, teneur en eau, conductivité, cendres sulfuriques, cendres totaux...etc.).

### 2.1. Principe actif (Atorvastatine calcique tri-hydraté)

#### ➤ *Caractère*

L'aspect du principe actif (Atorvastatine Calcique tri-hydraté), a été examiné visuellement, ainsi que sa solubilité qui a été étudiée dans différents solvants.

**Tableau 2** : les différents solvants utilisés pour tester la solubilité du principe actif

Solvants	Masse de Atorvastatine (mg)	Quantité (ml)
Eau	10	100 ml
Méthanol	100	100 ml
Acétonitrile	100	100 ml
phosphate d'ammonium	10	100ml

➤ **Identification**

L'identification du principe actif a été réalisée à l'aide de Spectrophotomètre Infrarouge et ce, dans le but d'assurer que la matière première testée corresponde au principe actif spécifié par le fabricant, pour ce faire, une quantité suffisante du principe actif a été placée dans le compartiment d'échantillon pour la mesure, puis une pression a été appliquée afin d'enregistrer les spectres infrarouges. La pureté du principe actif a été comparée avec une Substance Chimique de Référence (SCR) fournie par USP.

➤ **Dosage**

Ce test a été réalisé par la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) couplé à un spectromètre UV/visible (Waters 2489) (Annexe), afin de s'assurer de la pureté du principe actif et confirmer l'identité de la molécule en la comparant à la molécule de référence (Atorvastatine calcium RS), pour ce faire, une solution du PA à examiner et une solution standard ont été préparées.

**Solution standard** : 40mg d'atorvastatine calcique RS ont été dissouts dans 100ml du diméthylformamide (diluant).

**Solution à examiner** : 40mg d'atorvastatine calcique ont été dissouts dans 100ml du diméthylformamide (diluant).

Les différentes solutions ont été filtrées dans des viales (45µm), qui ont ensuite été placées dans le carrousel d'HPLC. L'analyse chromatographique a été réalisée au moyen d'une colonne analytique de 0,25 m de longueur et 4,6mm de diamètre, constituée d'une phase stationnaire en gel de silice octylsilylé pour chromatographie (5µm). La phase mobile est constituée d'un mélange de deux solutions, (A et B) selon le tableau (3). Le débit d'élution a été maintenu à 1.5ml/min selon le gradient illustré dans le tableau 4. Le volume d'injection est de 20 µl, la température de la colonne a été maintenue à 35°C et la détection au spectrophotomètre a été effectuée à 244 nm.

**Tableau 3** : Phase Mobile

Solution A	Acétonitrile, tetrahydrofurane, solution tampon acétate d'ammonium à 3.9g/l pH 5 (21 ;12 ;67)
Solution B	Acétonitrile, tetrahydrofurane, solution tampon acétate d'ammonium à 3.9g/l pH 5 (61 ; 12 ; 27)

**Tableau 4** : Système de gradient de la phase mobile

Temps ( min)	Solution A (%)	Solution B (%)
0-40	100	0
40-70	20	80
70-100	0	100

➤ *Détermination de la Teneur en eau*

La teneur en eau incluse dans le principe actif a été déterminée par la méthode de Karl Fischer (Annexe ), pour ce faire, 0.13g d'Atorvastatine calcique et 30 ml de méthanol sont mélangés dans le bécher de Karl Fischer, puis le dosage se fait automatiquement par le titreur. La teneur en eau a été affichée sur Karl Fischer (KF). Le résultat de la teneur en eau doit se situer entre 3.5 et 5.5%.

## 2.2. Excipients :

L'Atorvastatine 10mg comporte huit excipients en l'occurrence ; la cellulose microcristalline, Lactose monohydrate (directement compressible, spray), stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, carbonate de calcium, simethicone Emulsion et l'opadry. En effet, seulement deux excipients sont analysés dans le présent travail.

### 2.2.1. Microcristalline cellulose

➤ *Caractère*

L'aspect de la cellulose microcristalline, a été vérifié à l'œil nu, sa solubilité a été étudiée dans différents solvants tableau :

**Tableau 5** : Les différentes solution de solubilités de la Microcristalline cellulose

Solvants	Masse (mg)	Quantité (ml)
Acétonitrile	10,8	100
Eau	10,2	100
Ethanol Anhydre	10,4	100
Toluène	10,3	100
Acide Dilué (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> dilué)	10,5	100
Hydroxide de sodium à 50g/L	10	100

➤ **Identification**

L'identification de la cellulose microcristalline a été réalisée par un test colorimétrique. 10 mg de la cellulose microcristalline sont placés et dispersés dans 2ml de solution de chlorure de zinc iodée (Annexe1), le test est considéré conforme si le mélange obtenu se colore en bleu- violet

➤ **Essais**

Différents essais exigés par l'USP-NF ont été effectués afin d'évaluer le degré de la pureté de la cellulose microcristalline, à savoir ; la solubilité, le pH, la conductivité, les substances solubles dans l'eau et la perte à la dessiccation.

- **Solubilité**

50mg de cellulose microcristalline ont été dissous dans 10 ml de solution ammoniacque de tétramminecuivre (Annexe1) le test est considéré conforme si la substance se dissout complètement dans cette solution.

- **PH**

5 g de la cellulose microcristalline ont été mélangés avec 40 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone et agités pendant 20 min. Le mélange obtenu a été centrifugé à 4000 rpm pendant 10 min, le pH du surnageant a été mesuré à l'aide d'un pH mètre

- **Conductivité**

L'électrode en verre a été plongé dans le surnageant obtenu dans l'essai du pH et dans de l'eau nécessaire pour la préparation de la cellulose microcristalline. La lecture se fait directement sur l'afficheur du conductimètre à 25°C. Le test est considéré conforme si la conductivité de la cellulose microcristalline n'excède pas la conductivité de l'eau de plus de 75  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ .

- **Les substances solubles dans l'eau**

5g de la cellulose microcristalline ont été mélangés avec 80 ml d'eau purifiée et agités pendant 10 min, le mélange obtenu a été filtré sur papier filtre, puis le filtrat a été recueilli dans un bécher, et desséché à 105°C pendant 1h, puis pesé ; un essai à blanc (eau purifiée) a été effectué. Les substances solubles dans l'eau ont été déterminées en calculant la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

- **Perte a la dessiccation**

L'essai de perte à la dessiccation permet de contrôler l'humidité résiduelle définie dans la matière analysée. Pour ce faire, un creuset vide a été séché dans l'étuve à 105°C pendant 15 min et pesé (W1), ensuite, 1 g de cellulose microcristalline a été introduit dans le creuset et pesé (W2) puis séché dans l'étuve à 105°C pendant 3h, après le creuset a été refroidit dans un dessiccateur et pesé à nouveau (W3). La perte à la dessiccation est calculée selon la formule suivante

$$LOD\% = \frac{W2 - W3}{W2 - W1} * 100 \dots\dots\dots(II.1)$$

### 2.2.2. Stéarate de Magnésium

➤ **Caractère**

L'aspect du stéarate de magnésium, a été vérifié à l'œil nu, ainsi que sa solubilité a été étudiée à température ambiante (25°C) dans différents solvants

**Tableau 6** : les différents solvants de solubilité du stéarate de magnésium

Solvants	Masse ( mg)	Quantité (ml)
Eau	10	100
Ethanol anhydre	5	50
Ether	10	100

➤ **Identification**

Afin d'identifier la substance du stéarate de magnésium une solution S a été préparée comme suit : 5 g du stéarate de magnésium ont été additionnées avec 50 ml d'éther exempt de peroxydes, ensuite 20 ml d'acide nitrique dilué (annexe) et 20 ml d'eau purifiée ont été rajoutés au mélange (solution S), puis chauffé jusqu'à dissolution complète. La solution obtenue a été séparée dans une ampoule à décantation, puis le volume a été complété à 50 ml avec de l'eau purifiée. La phase étherée a été évaporée puis le résidu obtenu a été desséché à 105°C.

**a) Indice d'acide**

Pour déterminer l'indice des acides gras, 0.2 g du résidu obtenu auparavant, ont été dissous dans 25 ml du mélange de solvants d'éthanol et d'éther, le mélange obtenu a été chauffé à 90°C pour dissoudre le résidu. Ensuite, 0.5 ml de la solution phénolphtaléine (Annexe) ont été ajoutés tout en agitant. La titration a été effectuée par la solution d'hydroxyde de sodium (NaOH 0.1N) jusqu'à l'obtention d'une couleur rose persistante pendant 10 s. L'indice d'acide est calculé selon la formule suivante.

$$IA = \frac{5.611 * T}{m} \dots\dots\dots(II.2)$$

Dans laquelle :

T : Le volume du réactif titrant (NaOH 0.1N)

m: La masse de stéarate de magnésium

**b) Précipitation**

1ml de la solution S préparée précédemment a été ajouté à 1ml d'ammoniaque dilué pour former un précipité blanc qui se dissout après l'addition de 1ml de solution chlorure d'ammonium (107g/l), puis 1ml de la solution de phosphate di-sodique (120g/l) a été rajouté, le test est considéré conforme si le mélange obtenu forme un précipité blanc cristallin

➤ **Essais**• **Teneur en magnésium**

Dans une fiole conique de 250 ml, 0.5g du stéarate de magnésium ont été mélangés avec 50ml du mélange à volume égaux d'éthanol anhydre et de butanol, ensuite, 5ml de la solution ammoniacque concentré, 3 ml de solution tampon chlorure d'ammonium pH10, 30 ml d'édétate de sodium et 15mg de mélange composé au mordant noir (Annexe) ont été rajoutés, le mélange obtenu a été chauffé à 50°C jusqu'à dissolution complète, puis le titrage a été effectué par le sulfate de zinc (0.1M) jusqu'à virage du bleu au violet (**Ve<sub>eq</sub>**), un titrage à blanc a été effectué

également, on note que 1ml d'édétate de sodium (0.1 M) correspond à 2.431 mg de la teneur en magnésium (Mg). La teneur en magnésium est calculée selon la formule suivante

$$Mg\% = V_{eq} * 2.431 * \frac{100}{P_e} * \frac{100}{100 - LOD} \dots\dots\dots (II.3)$$

Dans la quelle :

**V<sub>eq</sub>** : Volume réactif titrant (sulfate de zinc 0.1M)

**P<sub>e</sub>** : Masse de stéarate de magnésium

**LOD** : Teneur en eau déterminé par Karl Fischer

- **Chlorure**

10 ml de la solution S, préparée précédemment, ont été ajoutées à 40 ml d'eau purifiée, le mélange obtenu a été neutralisé avec 1ml d'acide nitrique ensuite, quelques gouttes du tournesol ont été additionnées comme indicateur, et mélangées avec 1ml de nitrate d'argent (0,1 M) (Annexe 1). Le mélange obtenu a été complété à 50 ml avec de l'eau purifiée. Un témoin a été préparé dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 40ml de l'eau purifiée, 1ml de la solution nitrate d'argent (0.1M) et 1.4 ml de la solution d'acide chlorhydrique (0.02M). Les deux essais ont été examinés latéralement sur un fond noir et ce, après 5mn à l'abri de la lumière. La solution à examiner ne doit pas présenter une opalescence plus prononcée que celle du témoin

- **Sulfure**

6 ml de solution S ont été complétés à 40 ml avec de l'eau purifiée, le mélange obtenu a été neutralisé avec de l'acide chlorhydrique (3M) et quelques gouttes du tournesol ont été utilisés comme indicateur, ensuite 1 ml d'acide chlorhydrique (3 M) et 3 ml d'une solution de chlorure de baryum à 120 g/ L ont été rajoutés, le mélange obtenu a été complété à 50 ml avec de l'eau purifiée. La présence d'une opalescence indique la présence de sulfate.

- **Perte a la dessiccation**

La perte à la dessiccation a été déterminée sur 1g de stéarate de magnésium, les différentes

étapes de ce test sont identiques à celles décrites auparavant (cellulose microcristalline). Le pourcentage de la perte à la dessiccation ne doit pas dépasser les 6%

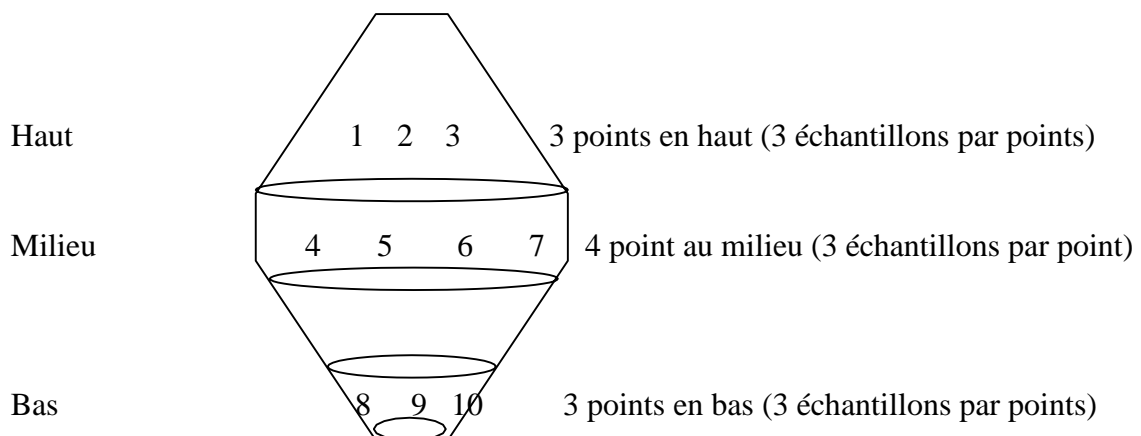
### 3. Les Prélèvements, contrôles et critères d'acceptation selon le protocole

Des échantillons représentatifs au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot, ont été prélevés par l'assurance qualité (QA) et analysés par le laboratoire contrôle qualité (LCQ) lequel doit statuer sur la conformité ou pas de ces étapes.

Les échantillons et les différents tests à effectuer ainsi que les critères d'acceptation seront détaillés.

#### 3.1. Mélange final (Blend) :

- **Prélèvements :** Après avoir finalisé le mélange final, le département assurance qualité procède au prélèvement de 30 échantillons (Flacons) à l'aide d'une canne en inox, selon la figure



**Figure 6 :** Zones de prélèvement du mélange final

Des échantillons (320g) du même mélange ont été également prélevés dans deux sachets apparts.

Le laboratoire contrôle qualité à réceptionner les échantillons sous cette forme :

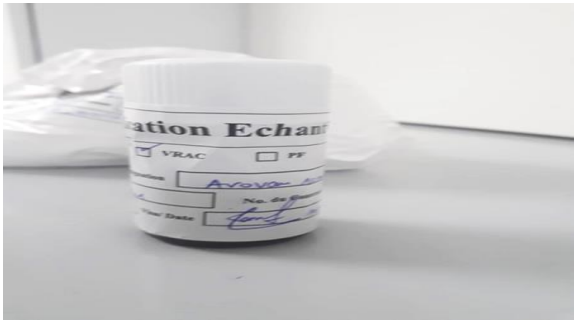


Figure 7 : Echantillons pour le dosage

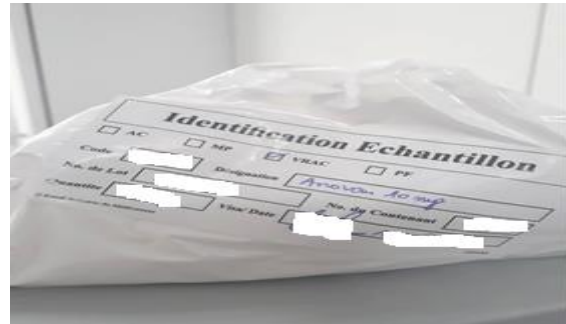


Figure 8 : Echantillons pour tests physiques

-**Contrôles** : les différents contrôles à effectuer sur le mélange final, d'après le protocole de validation sont :

- Dosage Par HPLC :
  - **Etape 1** : Le dosage se fera sur les 10 premiers échantillons.
  - **Etape 2** : Si les résultats ne répondent pas aux critères, on passe aux 20 autres échantillons
- Tests Physiques :
  - **Tape densité** : mesure de la densité tapée d'une poudre en chassant l'air entre les grains de poudre afin que les particules s'agglomèrent et s'organisent entre elle (Indice de compressibilité).
  - **Angle de repos** : indication directe de la coulabilité potentielle d'une poudre.
  - **Analyse granulométrique** : la distribution dimensionnelle des grains (répartition des particules)

-**Les Critères d'acceptation** : les critères d'acceptations de ces tests sont donnés comme suit :

- Dosage :
  - Si  $RSD \leq 3.0\%$  de la cible et toutes les valeurs unitaires se situe autour de la valeur moyenne calculée  $\pm 10\%$  et le dosage entre (90.0%-110%), l'uniformité du mélange est acceptable et le dosage est conforme ; Ignorer l'étape 2.

- Si  $RSD \leq 3.0\%$  de la cible et toutes les valeurs unitaires se situe autour de la valeur moyenne calculée  $\pm 10\%$  et le dosage en dehors de (90.0%110.0%), l'uniformité du mélange est acceptable et le dosage est non-conforme.
- Si  $RSD > 3.0\%$  de la cible, passer au test de l'étape 2

RSD : c'est l'écart type relatif (Relative standard déviation)

- Tests Physiques : les critères sont donnés dans le tableau 7 et 8

**Tableau 7** : critères d'acceptation de l'angle de repos

Aptitude à l'écoulement	Angle de repos degrés (°)
Excellent	25-30
Bonne	31-35
Assez bonne ( facilitation nécessaire)	36-40
Passable (risque de blocage)	41-45
Médiocre	46-55
Très médiocre	56-65
Extrêmement médiocre	> 66

**Tableau 8** : critères d'acceptation du test de la densité tapée

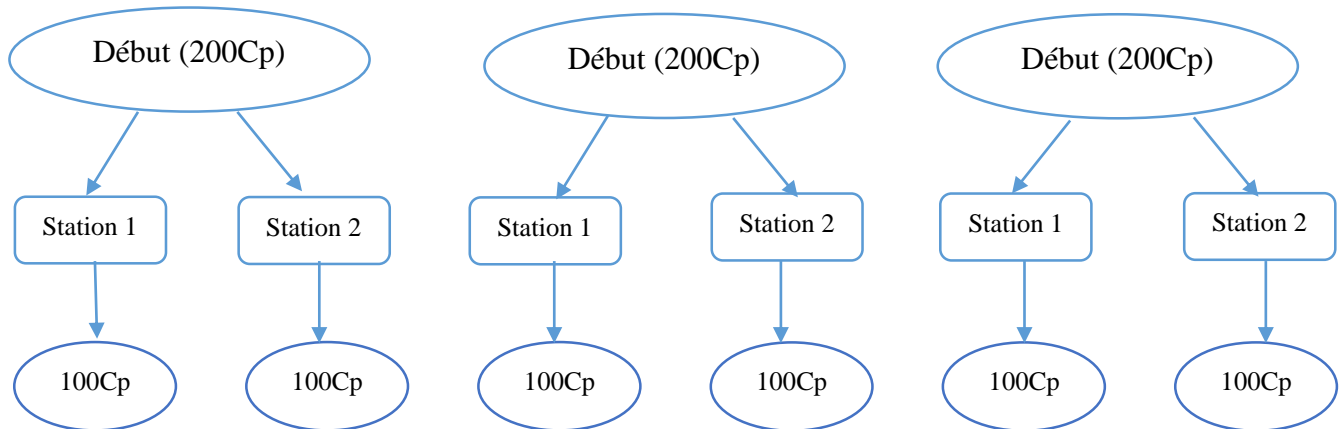
Aptitude à l'écoulement	Indice de compressibilité % (IC)	Indice de Hausner (IH)
Excellent	1-10	1.00-1.11
Bonne	11-15	1.12-1.18
Assez bonne	16-20	1.19-1.25
passable	21-25	1.26-1.34
Médiocre	26-31	1.35-1.45
Très médiocre	32-37	1.46-1.59
Extrêmement médiocre	> 38	> 1.60

Une fois que la qualité du mélange est confirmé, les résultats sont transmis à l'assurance qualité pour donner le feu vert, afin de passer à l'étape de compression.

### 3.2. Compression (Uncoated) :

#### - Prélèvements :

L'échantillonnage est effectué sur une compresseuse à deux stations (le compartiment dans lequel les comprimés sont réceptionnés à leur sortie de la compresseuse), un prélèvement de 100 Cp de chaque station se fait, au début, milieu et à la fin de la compression comme suit :



L'unité de contrôle qualité a reçu les six échantillons comme suit :



Figure 9 : Trois échantillons de la Station 1



Figure 10: Trois échantillons de la station 2

- **Les contrôles et Les critères d'acceptation :**

Les différents contrôles à effectuer, au cours de la compression selon le protocole, sont récapitulés dans le tableau 9

**Tableau 9:** Contrôles et critères d'acceptation de l'étape de compression

Contrôle	Nombre de préparation	critères d'acceptation
Dosage	9 préparations (3 préparations de chaque Temps)	Moyenne : $93.0\%-107.0\% \text{ RSD} \leq 5\%$ et aucune valeur ne devrait être en dehors de l'intervalle y afférent aux valeurs de spécification de la libération commerciale ( $90.0\% - 110.0\%$ )
Dissolution	6 préparations	Etape 1 : Pas moins de $75\% (Q+5\%)$ de la quantité déclarée d'Atorvastatine dissoute en 45 min ;( $Q=70\%$ ) Etape 2 : La moyenne des 12 UC est $\geq Q$ et Aucune valeur des 12 UC n'est $< Q-15\%$
Uniformité du dosage unitaire	10 préparations	Etape 1 : $AV \leq L1 \%$ ; $L1 : 15.0 (10 \text{ CP})$  Etape2 : $AV \leq L1\%$ et aucune valeur individuelle des 30UC n'est inférieur à LI ni supérieure à LS ;  $L1 = (1 - (0.01)(L2)) M$ et  $LS = (1 + (0.01)(L2)) M$ ; $L1 15.0$ et $L2 : 25.0$

AV : Valeur d'acceptation

L1 : Valeur d'acceptation maximale autorisé

L2 : intervalle maximale autorisé pour la déviation

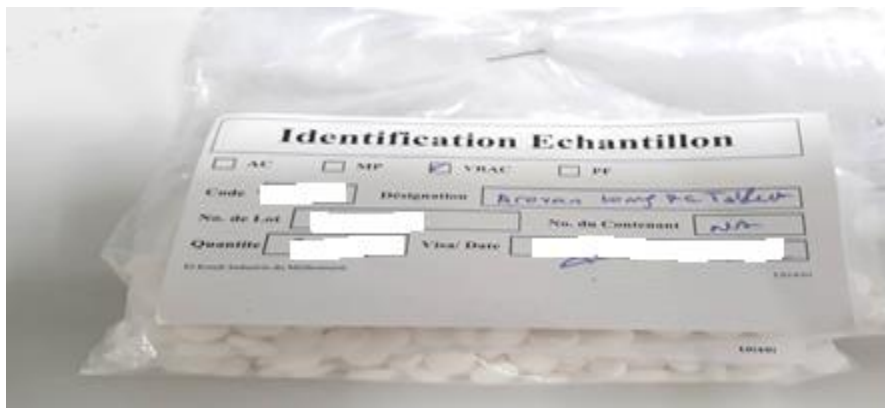
Une fois la qualité de l'étape de compression est confirmée, les résultats transmis à l'assurance qualité on passent à la dernière étape : le pelliculage

### 3.3. Pelliculage (Coated) :

#### - Prélèvements :

Pendant le pelliculage des comprimés, l'assurance qualité procède au prélèvement de trois échantillons au niveau de la turbine de pelliculage (200 Cp de chaque temps) Début, milieu et fin.

Le laboratoire de contrôle qualités a réceptionné les échantillons du pelliculage sous cette forme :



**Figure11** : trois échantillons de pelliculage (200 Cp)

#### - Les contrôles et Les critères d'acceptation :

Les différents contrôles à effectuer, au cour du pelliculage, selon le protocole, sont résumés dans le tableau 5

**Le tableau 10:** Contrôles et les critères d'acceptations du pelliculage

Contrôles	Nombre de préparation	Critères d'acceptation
Dosage	3 préparations	Moyenne : 93.0%-107.0% RSD $\leq$ 5% et aucune valeur ne devrait être en dehors de l'intervalle y afférent aux valeurs de spécification de la libération commerciale (90.0%- 110.0%)
Dissolution	6 préparations	Etape 1 : Pas moins de 75% (Q+5%) de la quantité déclarée d'Atorvastatine dissoute en 45 min ;(Q=70%) Etape 2 : La moyenne des 12 UC est $\geq$ Q et Aucune valeur des 12 UC n'est $<$ Q-15%
Impuretés	1 préparation	Toutes impuretés individuelles : pas plus de 1.0 % Impuretés totales : pas plus de 2.0%
Teneur en eau	1 préparation	Pas plus de 6%

Une fois que la qualité de l'étape de pelliculage est garanti, les résultats transmis à l'assurance qualité, le produit pelliculer (Fini) passe en contrôle microbiologique puis en conditionnement.

#### 4. validation du procédé de fabrication :

La validation du procédé a été effectuée, en réalisant différents Tests sur des étapes essentielles de la fabrication à savoir : le mélange final, la compression et le pelliculage, selon un échantillonnage et des critères d'acceptation bien spécifiés dans le protocole interne de validation. Les solutions préparer pour les différents contrôles sont :

- **Phase mobile** : 0.5% (m/v) Solution de phosphate d'ammonium/Méthanol/Acetonitrile (480/150/370) à pH 7.4
- **Diluant** : 3% (v/v) Acide acétique pH  $4.0 \pm 0.1$  /Acetonitrile (200/800)

La phase mobile, le diluant et les conditions chromatographiques sont les mêmes pour tous les tests de **dosages**, **d'uniformité** et de **recherche d'impuretés**. Ces tests ont été analysés par la

chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (Waters Alliance 2695), couplée avec la spectrophotométrie UV/visible (Waters 2489)

Les conditions chromatographiques sont présentées dans le tableau 11

**Tableau 11** : les conditions chromatographiques

Colonne	4.6mm x 25cm, 5µm contains C18 packing
Longueur d'onde	254nm
Débit	1.5ml/min
Volume d'injection	10µl
Température	35°C

#### 4. 1. Mélange (Blend) :

Sur le mélange final, un dosage et une série des tests physiques ont été réalisés

##### 4.1.1. Dosage

Le but de ce dosage est de s'assurer que la quantité moyenne du principe actif présente dans un lot d'AROVAN®10 mg correspond aux teneur, exigées par le protocole, également vérifié l'homogénéité du mélange.

Pour cela, des solutions standards et à examiner ont été préparées.

**Solutions standards** : Deux solutions standards à une concentration de 0.08 mg/ml d'atorvastatine ont été préparées.

Le test d'adéquation du système (système suitability) a été lancé, cinq injections du standard 1 pour vérifier la répétabilité du système puis le standard 2 pour confirmer la bonne préparation du standard 1. Ce test est indispensable avant toute analyse d'une solution à examiner.

**Solution à examiner** : 1020mg (équivalent de 80mg du principe actif) ont été pesés de chacun des 10 flacons Figure 7, afin de préparer des solutions de concentration finale de 0.08 mg/ml d'atorvastatine chacune.

Les différentes solutions ont été filtrées dans des vials à (45µm) qui ont ensuite été placées dans le carrousel d'HPLC.

Après le nettoyage de l'appareil et son conditionnement, le dosage a été lancé.

Les numéros d'échantillons déposés, sont indiqués dans le tableau 12

**Tableau 12** : Les numéros d'échantillons déposés

Niveau d'échantillonnage	Echantillons correspondant
Haut (start)	1
	2
	3
Milieu (middle)	4
	5
	6
	7
Bas (bottom)	8
	9
	10

Le pourcentage de l'Atorvastatine a été déterminé selon la formule suivante :

$$\% \text{ Atorvastatine} = \frac{Ae * Cs \left(\frac{mg}{ml}\right) * Pm \left(\frac{mg}{tab}\right) * Ts\% * 1000}{As * Pe(mg) * Me\left(\frac{mg}{tab}\right)} \dots\dots\dots (II.4)$$

Dans laquelle :

- Ae : Aire du pic de l'Atorvastatine dans la solution essai
- As : Aire du pic de l'Atorvastatine dans la solution standard
- Cs : Concentration en mg/ml de la solution standard
- Pe : Poids de l'essai en mg
- Pm : poids moyen de 20 Comprimés

Me : Montant étiqueté (10 mg)

Ts : Pureté du standard d'Atorvastatine (%)

Sachant que le facteur de conversion d'Atorvastatine Calcium tri hydraté est de 0.9653[USP-NF ]

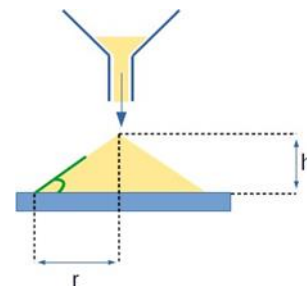
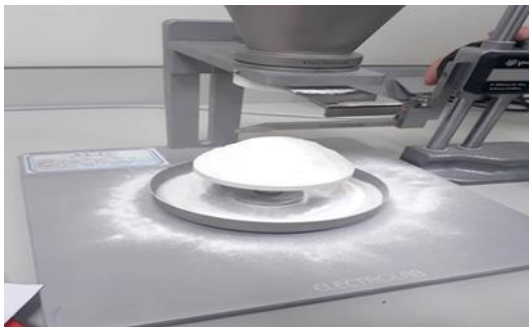
#### 4.1.2. Tests physiques :

Les tests physiques ont été fait sur les deux sachets Figure 8

##### ➤ *Aptitude à l'écoulement :*

##### 1. *Angle de repos (talus)*

L'angle de talus (ou angle de repos) est une indication directe de la coulabilité potentielle d'une poudre. Il est caractéristique du tas obtenu en versant mécaniquement la poudre à partir d'un entonnoir. Après versement d'une certaine quantité de poudre, l'angle de talus du tas formé a été mesuré.



**Figure 12** : testeur d'angle de repos

La formule de calcul de l'Angle de repos :

$$\text{Angle de talus} = \arctan (h/r)$$

.....(II.5)

**h** : hauteur du tas (mm)

**r** : rayon du tas (mm)

2. Essai de tassement (Tape densité) :

Le Densitap est un instrument permettant de mesurer la densité tapée des poudres en chassant l'air entre les grains de poudre afin que les particules s'agglomèrent et s'organisent entre elles. La densité tapée est alors obtenue en tapant mécaniquement un cylindre de mesure contenant environs 200g du mélange.

La formule de calcul

$$\text{Indice de compressibilité (Ic)} = 100 \cdot (V_0 - V_f) / V_0$$

$$\text{Indice de Hausner (IH)} = (V_0 / V_f)$$

Où

$V_0$  = volume apparent instable

$V_f$  = Volume tapé final



Figure 13 : Densitap

➤ Distribution granulométrique

L'analyse granulométrique consiste à déterminer la distribution dimensionnelle des grains constituant un granulat.

Le granulomètre laser permet la réalisation d'analyses granulométriques sur les poudres afin d'obtenir la répartition en taille des particules. Le granulomètre laser mesure la diffusion de la lumière et utilise la technique de la diffraction laser pour mesurer les distributions granulométriques



Figure 14 : Granulomètre laser

## 4.2. Compression (uncoated) :

La compression est une étape critique dans la fabrication des comprimés, pour s'assurer que cette opération a été faite dans le respect des spécifications du protocole de validation, des contrôles dans le laboratoire de contrôle qualité ont été effectués et dans l'atelier de production en cours de fabrication (IPC).

### 4.2.1. Contrôle effectuée dans le laboratoire de contrôle qualité

#### 4.2.1.1. Dosage :

La phase mobile, le diluent, les conditions chromatographiques ainsi que le standard sont les mêmes que le dosage du mélange.

A partir des deux sachets de 100 Cp de chaque temps (début, milieu, fin) Figure 9,10 un composite de 20 Cp (chaque niveau) a été broyé en fine poudre. Une moyenne de leur pesé a été établie.

**Solution à examiner :** Neuf solutions d'atorvastatine de 0.08 mg/ml, ont été préparés.

Les numéros d'échantillons déposés, sont indiqués dans le tableau 13

**Tableau 13:** Les numéros d'échantillons déposés dans l'étape de compression

Niveau de prélèvement	Nombre de préparation
Début	1
	2
	3
Milieu	1
	2
	3
Fin	1
	2
	3

Le calcul se fait selon la formule (II.4)

**4.2.1.2. Dissolution :**

La Dissolution se fait à l'aide d'un dissolu test contenant 6 vaisselles (récipients) qui ont été préalablement remplies d'une solution médium (900ml chacune) qui mime le milieu gastro-intestinale, le but de ce test est de déterminer le pourcentage de libération du comprimé dans le milieu, à un temps bien déterminé et ce pour avoir l'effet thérapeutique escompté.

**Solution Médium :** 0.05M de Potassium dihydrogène phosphate à pH 6.8

**Solution standard :** 51.8 mg d'atorvastatine calcium (équivalent de 50mg Atorvastatine) ont été mélangés avec 200 ml du médium, afin d'avoir une concentration de 0.010mg/ml.

Un composite de 6 Cp de six sachets figure 8et 9, a été sélectionné, chaque Cp a été mélangé avec 900 ml de la solution médium dans une vaisselle, sous une vitesse de 75rpm et une température de (37.0°C ± 0.5°C).

**Solution à examiner :** 10 ml de chaque vaisselle ont été prélevés à 45 minutes, puis filtrés.

L'absorbance est mesurée avec un spectrophotomètre à la longueur d'onde 292 nm.

Le pourcentage de la dissolution du principe actif libéré est déterminé selon la formule suivante

$$AV = (A_u/A_s) \times C_s \times V \times D \times [M(Mr_1/Mr_2)] (1/L) \times \dots \dots \dots (II.6)$$

A<sub>u</sub> : Absorbance de la solution à examiner

A<sub>s</sub> : Absorbance de la solution standard

C<sub>s</sub> : Concentration du standard mg/ml

V : volume du médium

D : facteur de dilution

M : nombre de moles d'atorvastatine par mole d'atorvastatine calcique

Mr<sub>1</sub> : masse molaire d'atorvastatine 558.64

Mr<sub>2</sub> : masse molaire d'atorvastatine calcium 1155.34

L : montant étiqueté

### 4.2.1.3. Uniformité de dosage par unité

Cet essai est exigé afin de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active dans chaque comprimé de l'Atorvastatine 10mg d'un même lot.

La phase mobile, le diluant, le standard et les conditions chromatographiques sont identiques avec les dosages précédents.

**Solution à examiner** : un composite de 30 Cp a été choisi de six sachets puis 10 Cp ont été dilués dans 10 fioles de 25 ml.

5 ml de chaque fiole ont été prélevés et dilués dans 25 ml de diluant, puis filtré (45µm.) et analysé par HPLC.

Le calcul de AV (valeur d'acceptation) se fait selon la loi

$$AV = M - X + KS \dots\dots\dots (II.7)$$

M : Valeur de référence

X : moyenne des contenus individuels

K : Constante d'acceptabilité

S : écart type de l'échantillon

### 4.2.2. Les Contrôles effectués en cours de fabrication IPC

Plusieurs tests ont été effectués afin de contrôler la conformité des comprimés non enrobés à savoir ; le contrôle de l'aspect, le test d'uniformité de masse, le test de dureté, le test de friabilité, et le test de désagrégation.

- **Contrôle de l'aspect**

Un contrôle visuel de la taille, la forme et la couleur du comprimé de l'Atorvastatine 10mg a été réalisé. Pour ce faire, 20 comprimés ont été examinés à l'œil nu afin de confirmer que les comprimés ont été fabriqués correctement.

- **Uniformité de masse**

Au hasard 20 comprimés de l'atorvastatine 10 mg ont été prélevés au cours de la compression (début, milieu et fin) et pesés individuellement à l'aide d'une balance de précision de 0.001g. La masse moyenne est calculée selon un modèle statistique qui détermine le Maximum, le Minimum et la Moyenne.

- **Test de dureté**

La dureté a été mesurée à l'aide d'un Duromètre (Annex 1) sur ces comprimés. L'appareil est constitué de deux mâchoires parallèles dont l'une se déplace vers l'autre. Le comprimé a été placé entre les mâchoires en tenant compte de sa forme. L'appareil indique la force exercée en Newton (N).

- **Test de friabilité :**

Le test de friabilité a été réalisé (chaque 30min) pendant la production par un friabilimètre (Annexe). Pour ce faire, 52 comprimés ont été prélevés, dépoussiérés avec du papier absorbant puis pesés pour déterminer la masse initiale (M1). Ensuite, ils ont été introduits dans le tambour du friabilimètre. L'appareil a été réglé pour une durée d'essai égale à 5min et un nombre de tour égale à 25tour/min. Après écoulement du temps, les comprimés ont été retirés et essuyés à nouveau puis pesés (M2).

Le taux de friabilité (F) est exprimé en pourcentage de perte de masse selon la formule suivante

$$\frac{M1 - M2}{M1} * 100 \dots\dots\dots(\text{II.8})$$

- **Test de désagrégation**

Cet essai est destiné à la détermination du temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation, pour cela , 6 comprimés ont été placés au niveau de 6 tubes cylindriques (un comprimé par tube), puis plongés dans un bain marie à 37,5 °C ±0,5°C. (Annexe). A partir du moment où les comprimés sont plongés dans le bain marie et que les tubes commencent leur mouvement de va et vient, le temps est chronométré jusqu'à la désagrégation complète des comprimés. La désintégration est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu solide

### 4.3. Pelliculage (coated) :

Une inspection visuelle se fait régulièrement tout au long du pelliculage pour s'assurer que les comprimés sont bien pelliculés.

#### 4.3.1. Dosage

A partir des trois sachets de 200 Cp de chaque temps (début, milieu, fin) Figure 11

Un composite de 20 Cp (chaque temps) a été pesé et broyé en fine poudre. Une moyenne de pesé a été calculée.

**Solution à examiner** : Trois solutions d'atorvastatine de 0.08 mg/ml, ont été préparés, numérotés selon le tableau suivant :

**Tableau 14** : Les numéros d'échantillons déposés dans l'étape de pelliculage

Niveau de prélèvement	Echantillons
Début	T1
Milieu	T2
Fin	T3

Le calcul du dosage se fait selon la formules (II.4)

#### 4.3.2. Dissolution

Le médium, le standard et les conditions d'analyses sous UV sont les même que la dissolution en compression

Le composite de 6 Cp a été sélectionné des 3 sachets. La préparation de la solution, l'analyse et le calcul se font de la même manière.

#### 4.3.3. Les impuretés

La recherche des impuretés a été réalisé par la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), afin de vérifier la stabilité et la non dégradation du produit fini.

La phase mobile, le diluant ainsi que les conditions chromatographiques restent les mêmes.

**Solution standard** : deux solutions standards à une concentration de 0.004mg/ml d'atorvastatine ont été préparées.

Un composite de 20 Cp des 3 sachets a été pesé et broyé en fine poudre.

**Solution à examiner** : une solution de 0.4mg/ml a été préparée

Le calcul des impuretés :

$$\frac{A_{ie} * C_s * T_s * 200}{A_{is} * P_e} \dots\dots\dots (II.9)$$

A<sub>ie</sub> : Air du pic de l'impureté dans la solution essai

A<sub>is</sub> : Air du pic de la solution standard

C<sub>s</sub> : Concentration du standard (mg/ml)

P<sub>e</sub> : Poids de l'atorvastatine dans la solution essai (mg)

T<sub>s</sub> : pureté du standard (%)

#### 4.3.4. Teneur en eau (Water content)

La teneur en eau incluse dans les comprimés a été déterminée par la méthode de Karl Fischer, pour ce faire, 500mg D'AROVAN® 10mg comprimés pelliculé et 40 ml de méthanol ont été mélangés dans le bécher de Karl Fischer, puis le dosage se fait automatiquement par le titreur. Le résultat de la teneur ne doit pas dépasser 6%

# **Chapitre III**

---

## **Résultats et discussion**

## **I- introduction :**

UN procédé sera considéré comme validé, si et seulement si :

- Trois lots de tailles industriels sont réalisés dans les conditions et dans les limites opératoires définies dans le protocole de la procédure interne du fabricant ;
- Le plan de prélèvement et les contrôles décrits dans le protocole sont respectés et les résultats obtenus sont conformes aux spécifications définies dans le protocole de la procédure interne ;
- Les produits finis issus de ces trois lots sont conformes aux spécifications.

Dans notre étude, on a contribué au contrôle du 2<sup>ème</sup> lot du produit Arovan®10mg. Les résultats du 1<sup>er</sup> lot ont été récupérés, interprétés et comparés aux résultats du deuxième lot, prochainement un troisième lot sera fabriqué dans un délai qui ne doit pas dépasser une année entre le premier et le troisième lot, selon le protocole interne du département de validation.

Ce chapitre a pour objectif de passer en revue, de vérifier et d'analyser tous les résultats obtenus aux cours du contrôle des matières premières notamment le principe actif (atorvastatine calcium tri-hydraté), microcristalline cellulose et le stéarate de magnésium. Ainsi que le contrôle des étapes critiques (mélange finale, compression, pelliculage) des deux lots de validation du procédé de fabrication de l'atorvastatine 10 mg comprimées pelliculées, au sein du laboratoire de contrôle qualité et dans l'atelier de fabrication (IPC). Il s'agit en effet de prouver leur conformité aux spécifs et la reproductibilité des résultats ainsi avoir une idée sur la prédisposition du procédé à être validé suite au changement introduit qui est l'augmentation de la taille du lot vers une quantité considérable de 1000 KG pour 8000 Cp.

## **2. Contrôle qualité des matières premières :**

### **2.1. Principe actif (Atorvastatine calcique tri-hydraté)**

#### ➤ **Caractère :**

Les résultats de l'aspect et de la solubilité de l'atorvastatine calcique 10 mg sont résumés dans le tableau15 :

**Tableau 15** : la solubilité de l'Atorvastatine calcique tri hydraté

Solution	Résultats
Eau	Très peu soluble
méthanol	soluble
Acétonitrile	Très peu soluble
Phosphate d'ammonium	Très peu soluble

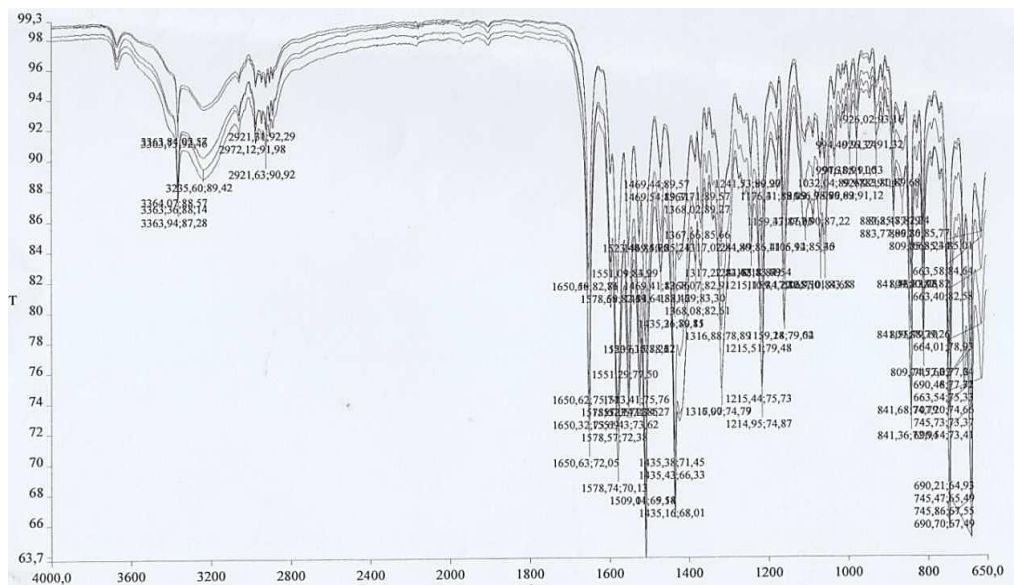
Le tableau montre que l'Atorvastatine calcique tri hydraté se présente sous forme d'une poudre blanche, soluble dans le méthanol et très peu soluble dans l'eau, dans la solution tompan de phosphate à pH= 7 et dans l'acétonitrile. Le principe actif présente un aspect et caractère de solubilité conformes aux normes de la pharmacopées Américaine (USP-NF).

➤ **Identification :**

Deux identifications(A et B) ont été effectuées dans le but de confirmer l'identité du principe actif (Atorvastatine calcique trihydraté).

**A. Identification par spectrophotométrie d'absorption Infrarouge :**

Les spectres infrarouges relatifs au principe actif (figure 15) présentent des allures similaires avec celui de la substance chimique de référence(SCR). (Figure 16)



**Figure 15** : spectre infrarouge de l'atorvastatine calcium tri-hydraté

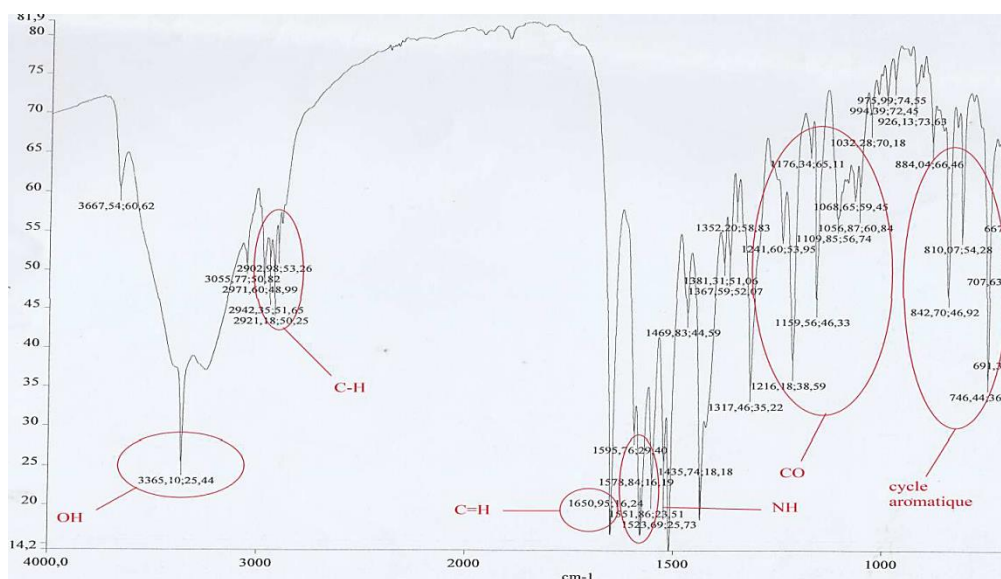


Figure 16 : Spectre Infrarouge du SCR de l'Atorvastatine calcique tri hydratée

D'après la figure 21, la bande d'absorption observée à  $3365\text{ cm}^{-1}$ , représente le groupement fonctionnel Alcool (O-H). Les bandes observées dans l'intervalle  $[2971-2902\text{ cm}^{-1}]$ , indiquent la présence de groupement Alcane (C-H). La bande près de  $1650\text{ cm}^{-1}$ , correspondre aux Alcène(C=H).

Les bandes observées dans l'intervalle  $[1595-1551\text{ cm}^{-1}]$ , représentent le groupement amine primaire(N-H). Les bandes observées dans l'intervalle de  $[1241-1032\text{ cm}^{-1}]$ , indiquent le groupements CO. Les bandes se situent dans l'intervalle  $[884-691\text{ cm}^{-1}]$ , représentent des cycles aromatiques (ces spectres sont dus aux vibrations d'élongations des liaisons des groupements fonctionnels simples ou multiples).

A partir de ces résultats, la molécule de l'Atorvastatine est déduite (figure 17).

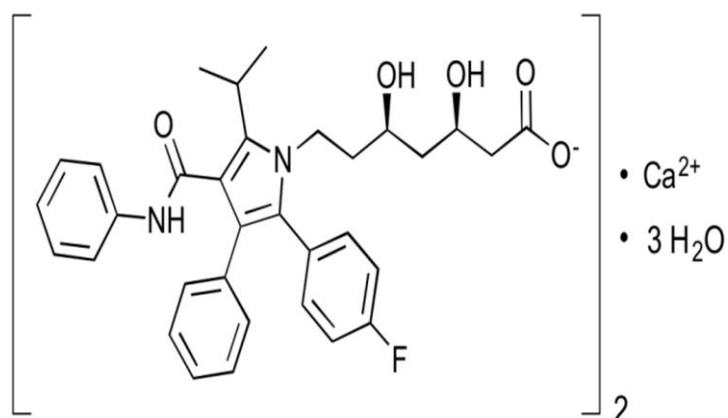


Figure 17 : Structure chimique de l'Atorvastatine calcique tri hydratée

L'analyse des résultats obtenus montre que le principe actif (Atorvastatine calcique trihydratée) est pur et conforme par rapport aux normes de la Pharmacopée Américaine (USP-NF).

***B. Détermination de la teneur en eau***

Les résultats de la teneur en eau de l'Atorvastatine calcique trihydraté sont illustrés dans le tableau 16 :      Tableau 16 : les résultats de la teneur en eau de l'atorvastatine calcium

Résultats %	Norme %	conformité
4.4 %	[3.5-5.5]	conforme

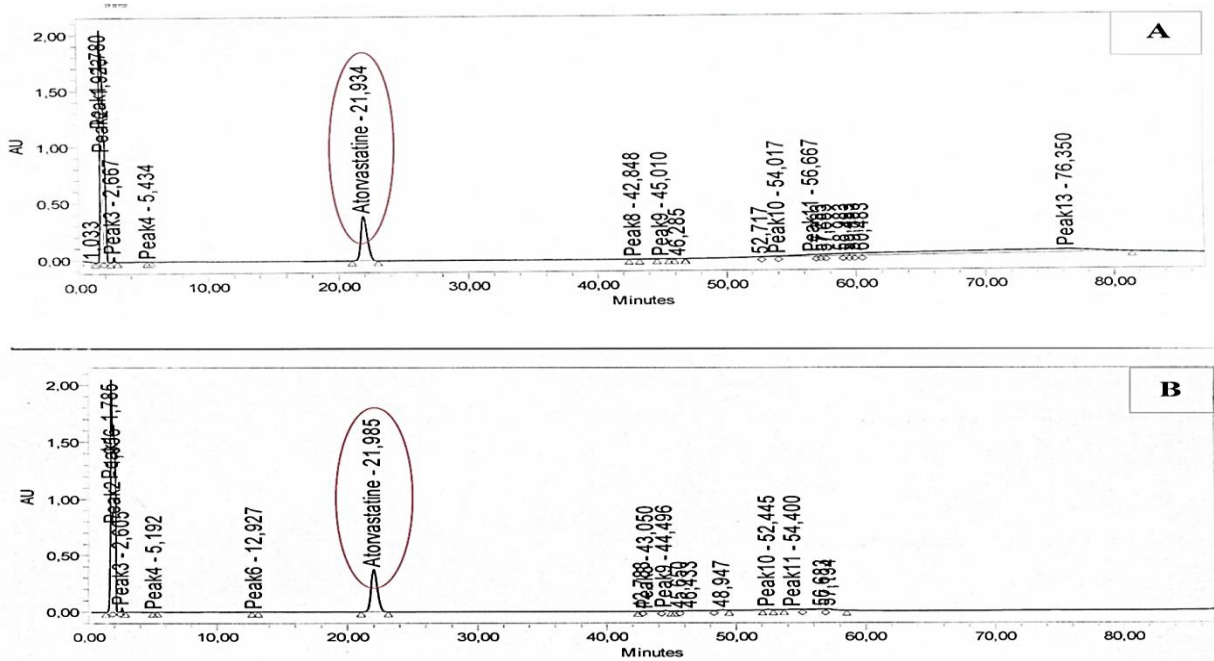
D'après le tableau 16 le pourcentage de la teneur en eau du principe actif est de 4.4%, ce résultat est conforme par a la norme indiquée dans USP-NF qui se situe dans l'intervalle allant de 3.5% jusqu'à 5.5%.

➤ ***Essai de dosage par HPLC***

Les résultats du dosage de l'Atorvastatine calcique tri hydraté, sont résumés dans le tableau17  
 Les chromatogrammes du dosage de l'Atorvastatine calcique tri hydraté par HPLC montre une similitude entre le pic de la solution à examiner (figure A), et celui de la solution témoin (figure B) ainsi que le résultat du dosage de l'atorvastatine par HPLC est de 99.5% il est donc conforme par rapport à la norme de [98%-102%], cité dans l'USP-NF.

**Tableau 17 : Dosage du principe actif par HPLC**

Test	Lecture	Norme	Conformité
<b>Dosage par HPLC</b>	Pourcentage del' Atorvastatine: <b>99.5%</b>	[98%-102%]	Conforme
	Temps de retention: <b>21.934min</b>	Identique ou proche du temps de rétention de la solution témoin (21.985min)	



**Figure 18** : Chromatogrammes de dosage de l'Atorvastatine calcique tri hydratée

A : la solution à examiner ; B : la solution témoin

### 2..2. Cellulose microcristalline :

#### ➤ Caractères

Les résultats de l'aspect, la solubilité et l'identification de la cellulose microcristalline sont présentés dans le tableau 18 :

**Tableau18** : les résultats Caractéristique de la cellulose microcristalline

aspect	Solubilité	Identification	conformité
Poudre blanche et fine	La poudre est pratiquement insoluble dans tous les solvants à savoir l'eau ; l'acétone, l'éthanol, le toluène, l'acide sulfurique, hydroxyde de sodium	Le mélange obtenu se colore en bleu-viole	conforme

D'après le tableau, la cellulose microcristalline présente sous forme d'une poudre blanche fine, pratiquement insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques ainsi que

dans les acides dilués et les solutions alcalines. La cellulose microcristalline présentant un aspect et un caractère de solubilité conforme aux normes décrits dans USP-NF.

La coloration bleu-violet obtenue montre la présence de la cellulose microcristalline ce qui confirme que le test d'identification est conforme aux normes USP-NF

➤ **Essais**

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur la cellulose microcristalline sont illustrés dans le tableau

**Tableau 19** : Essais sur la cellulose microcristalline

Essais	Lecture	Normes	Conformité
<b>Solubilité</b>	-Dissolution complète de la substance dans la solution ammoniacale de tétramminecuivre	-la substance se dissout complètement dans la solution ammoniacale de tétramminecuivre	Conforme
<b>pH</b>	6.8	[5.0 – 7.5]	
<b>Conductivité</b>	$51 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	$\leq 75 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	
<b>Les substances solubles dans l'eau</b>	0.19%	0.25%.	
<b>Perte à la dessiccation</b>	3.5%	$\leq 7.0 \%$	

Les résultats obtenus montrent que le pH de la solution de l'excipient (cellulose microcristalline) se trouve dans l'intervalle exigé par USP-NF [5.0 – 7.5], ce qui indique l'absence d'impuretés alcalines ou acides au niveau de la substance.

La conductivité électrique de la solution est de  $51 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ , cette valeur se situe dans l'intervalle de la norme citée dans USP-NF ( $75 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ ), ce qui, signifie que la pollution minérale (ions) contenues dans la cellulose microcristalline est négligeable.

La cellulose microcristalline se dissout complètement dans la solution ammoniacale de tétramminecuivre conformément à la norme, ce qui indique l'absence des impuretés insolubles. Le taux de la perte à la dessiccation obtenu (3.5%) est inférieur à 7% cette faible teneur en eau, permet à la cellulose microcristalline d'avoir une qualité et une stabilité durant le stockage. L'ensemble des résultats obtenus permettant de certifier que la cellulose microcristalline est d'une qualité satisfaisante et répond aux normes de la pharmacopée américaine USP-NF

### 2.3. Stéarate de magnésium :

➤ **Caractère :**

Les résultats de l'aspect et la solubilité du stéarate de magnésium sont résumés dans le tableau 20 :

**Tableau 20** : caractère organoleptique du stéarate de magnésium

	Résultat	Conformité
Aspect	- Poudre blanche, très fine et légèrement onctueuse	Conforme
Solubilité	-La substance est pratiquement insoluble dans l'eau et dans éthanol anhydre	

Les résultats obtenus sont conformes aux normes décrites dans la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

➤ **Identification**

Les résultats des deux tests d'identification (A et B) du stéarate de magnésium sont résumés dans le tableau

**Tableau 21** : tests d'identification du stéarate de magnésium

Test identification	Résultats	Normes	Conformité
A-Indice d'acide	205.16	[195-210]	Conforme
B-Precipitation	-Formation d'un Précipité cristallin	-Un précipité cristallin Blanc doit se former	

Les résultats obtenus montrent que le taux des acides gras présent dans le stéarate de magnésium se situe dans l'intervalle exigé par la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition

Le test de précipitation, la formation d'un précipité cristallin permet d'affirmer la présence des ions de magnésium dans la substance.

Les deux tests d'identification du stéarate de magnésium sont conformes.

➤ **Essais**

Les différents essais appliqués sur le stéarate de magnésium sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 22** : Essais sur le stéarate de magnésium

Essais	Résultats	Normes	Conformité
<b>Tenner en Magnesium</b>	4.6%	[4%– 5%]	Conforme
<b>Chlorure</b>	L'opalescence de la solution est moins prononcée que celle du témoin	- La solution à examiner ne doit pas présenter une opalescence plus prononcée que celle du témoin.	
<b>Sulfate</b>	L'opalescence de la solution S est moins prononcée que celle du témoin	- La solution à examiner ne doit pas présenter une opalescence plus prononcée que celle du témoin.	
<b>Perte à la desiccation</b>	3.50%	≤6%	

D'après le tableau 22 Les résultats de la recherche de chlorures et de sulfate ont montré que l'opalescence des solutions est moins intense que celle du témoin. Ainsi que les valeurs obtenues après la perte à la dessiccation sont inférieures à celles de la norme ( $\leq 6\%$ ). Selon la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition les résultats sont conformes

### **3. Validation du procédé de fabrication (contribution)**

Nous regroupons tous les résultats obtenus pour les 2 lots de validation dans des tableaux pour chaque contrôle effectué sur le mélange final, les comprimés nus, les comprimés pelliculés, dans le laboratoire de contrôle qualité et dans l'atelier de fabrication pour nous permettre de comparer les résultats des 2 lots et de prouver leur conformité.

#### **3.1. Mélange final**

##### **3.1.1. Dosage :**

L'analyse de l'ensemble des chromatogrammes du mélange et du standard de référence des deux lots, ont démontrés que les temps de rétention des solutions essais sont proches de la solution standard confirment ainsi l'identité du principe actif (Annexe 2)

Les résultats des deux lots de dosage du mélange finale sont donnés dans le tableau 23

**Tableau 23** : Résultats des deux lots de dosage du mélange finale

Niveaux	Echantillons	Résultats	
		Lot 1	Lot 2
Haut	1	99.4	102.1
	2	98.7	101.1
	3	98.9	102.0
Milieu	1	100.5	100.7
	2	99.3	100.8
	3	98.6	101.8
	4	97.0	101.0
Bas	1	98.9	101.1
	2	99.6	100.5
	3	99.7	101.6
	Quantité moyenne	99.0	101.3
	Quantité minimale	97.0	100.5
	Quantité maximale	100.5	101.8
	STD.Dev	0.9	0.6
	RSD	0.9	0.6

L'écart-type relatif (RSD) détermine la précision de la moyenne des résultats, plus l'écart type est grand, plus les données sont éloignées de chaque côté de la moyenne et vice versa.

D'après le Tableau 23 le RSD du Lot 1 et 2 sont respectivement de 0.9% et 0.6 % < 3% et toutes leurs valeurs unitaires, se situent autour des moyennes calculées qui sont successivement de (99%) ± 10 et (101.3%) ± 10 ce qui indique que l'homogénéité du mélange est acceptable.

La quantité moyenne du principe actif présent dans le 1<sup>er</sup> mélange est de 99% et de 101.3% pour le 2<sup>ème</sup>, ces valeurs se trouvent dans les limites de concentration exigées dans le protocole qui est (90.0%-110.0%). Selon ces valeurs le dosage dans les deux lots est conforme et le principe actif est bien répartie dans le mélange.

### 3.1.2. Tests physiques

➤ **Aptitude à l'écoulement**

**A. Angle de repos**

Après le calcul de l'angle de repos, les résultats du lot 1 et 2 sont donnés dans le tableau 24

**Tableau 24** : Résultats de l'angle de repos deux lots

Lots	Lot 1	Lot 2
Angle de repos	32°	35°

Selon les critères d'acceptations mentionnés dans le tableau 24, la coulabilité est bonne, ce qui veut dire que la poudre coulera librement de la trémie lors de la compression, évitant ainsi des erreurs de remplissages.

**B. Essai de Tassement**

Les essais de tassement des deux Lots sont résumés dans le tableau 25

**Tableau 25** : Résultats des essais de tassements

Lots	Indice de compressibilité (IC)	Indice de Hausner (IH)
Lot1	16%	1.20%
Lot 2	18%	1.22%

En comparant ces résultats aux critères de tableau 25 l'aptitude du mélange final à se compresser est assez bonne.

➤ **Distribution granulométriques**

Les résultats de l'analyse de la distribution dimensionnelle granulométrique de la poudre sont regroupés dans le tableau 26 .

**Tableau 26** : Résultats de la distribution granulométriques des deux lots

Densité volume	Lot 1	Lot 2	Lot 1	Lot 2	Lot 1	Lot 2
Taille $\mu\text{m}$	5.16		95.6		243	
Pourcentage %	12.53	15.75	31..23	34.2	47.96	50,1

D'après le **tableau**. 12.53% et 15.75 de la poudre du lot 1 et 2 respectivement sont d'une dimension de 5.16 µm. Contre 31.23% et 34.2% d'une dimension de 95.2µm et 47.96% et 50.1% sont d'une taille de 243. Il en résulte une distribution dimensionnelle assez bonne.

- Les valeurs du dosage ainsi que les tests physiques du mélange final du lot 1 et 2 répondent aux spécifications décrites dans le protocole de validation, les résultats sont conformes.

- Ces résultats, ont été transmis au service d'assurance qualité pour donner le feu vert à l'équipe de production afin de passer à la phase compression.

### 3.2. Compression :

#### 3.2.1. Contrôle effectuée dans le laboratoire de contrôle qualité

##### 3.2.1.1. Dosage :

Les résultats du dosage des comprimés semi œuvrés « compression » des deux Lots sont regroupées dans le tableau suivant :

**Tableau 27** : Résultats du dosage des deux lots dans l'étape de compression

Critères d'acceptation selon le protocole	Spécification	90.0%-110.0%	
	Quantité moyenne	93.0%-107.0%	
	RSD %	NMT 5%	
Niveaux	Échantillon	Résultats %	Temps de rétention
Début	1	99.4	98.9
	2	99.7	100.9
	3	99.7	101.7
Milieu	1	99.4	102.1
	2	98.9	102.9
	3	98.9	105.2
Fin	1	98.8	102.9
	2	99.1	103.7
	3	99.7	103.7
	Quantité moyenne%	99.3	102.4
	Quantité minimal %	98.8	98.9
	Quantité Maximal%	99.3	105.2
	Std.Dev	0.4	1.8
	RSD %	0.4	1.8

D'après les résultats du tableau 27, le RSD des deux lots sont, 0.4 et 1.8 < 5% et la quantité moyenne du principe actif dans les deux lots sont dans les normes ainsi que toutes les valeurs unitaires, qui rentrent largement dans l'intervalle de spécification de la libération commerciale.

Ces valeurs répondent aux critères d'acceptation décrites dans le protocole de validation, Le dosage des deux lots est conforme.

**3.2.1.2. Dissolution :**

Les résultats de la dissolution des 6 comprimés nus semi œuvres sont illustrés dans le tableau

Tableau 28 : Résultats de la dissolution des deux lots dans l'étape de compression

Test	Dissolution	
Spécification	NLT 75%	
	Résultats	
	Lot 1	Lot 2
V1	80	79
V2	78	79
V3	80	78
V4	78	89
V5	85	78
V6	75	79
Quantité moyenne %	79	80
Quantité minimal %	75	78
Quantité Maximal %	85	89

Le pourcentage de dissolution de chacun de six comprimés d'AROVAN® 10mg après les 45 min est de 79% pour le 1<sup>er</sup> Lot et de 80 % pour le 2<sup>ème</sup>. Ces valeurs sont supérieures à 75%, selon les critères du protocole, les résultats sont conformes.

### 3.2.1.3. Uniformité de Teneur

Les résultats de l'uniformité de teneur sont donnés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 29** : Résultats de l'uniformité de teneur dans l'étape de compression

Nombre de comprimés	La quantité individuelle en %	
	Lot 1	Lot 2
1	98.4	97.84
2	98.7	102.86
3	96.7	99.49
4	97.7	99.44
5	96.5	100.79
6	98.9	101.73
7	97.9	101.12
8	97.8	101.44
9	98.5	102.70
10	99.6	101.42
La moyenne	98.1	100.88
AV	2.8	3.7

Les valeurs d'acceptations du Lot 1 et 2 sont respectivement de 2.8 et 3.7 < 15, ces valeurs sont conformes aux spécification ce qui prouve que la teneur en principe actif est uniforme dans chaque comprimé d'AROVAN®10mg. Ces résultats confirment une autre fois la répartition homogène du principe actif dans le mélange final.

- Ces résultats ont été transmis au service d'assurance qualité pour donner le feu vert à l'équipe de production afin de passer à la phase de pelliculage.

### 3.2.2. Les résultats du contrôle qualité dans le laboratoire de fabrication IPC

Les résultats des différents tests effectués sur les comprimés nus de l'Atorvastatine 10mg dans l'atelier de fabrication sont regroupés dans le tableau suivants :

**Tableau 30** : Résultats des tests en cours de fabrication IPC

Test	Résultat		Norme
LOTS	Lot 1	Lot 2	
<b>Uniformité de masse</b>	Min= 120 mg Max=122 mg Moy=121 mg	Min= 122 mg Max=124 mg Moy=123 mg	(116mg – 134mg) Ciblé 125mg
<b>Dureté</b>	90N	97N	[50 – 120 N]
<b>Friabilité</b>	0.26%	0.15%	≤ 1%
<b>Désagrégation</b>	2.05 min	2.22 min	≤ 15min

Les résultats obtenus montrent que les comprimés testés ont une forme Ronde Convexe de couleur blanche, blanc à blanc cassé, sans défauts visuels sans ébrèchements, sans Collage.

La moyenne de l'uniformité des masses obtenues dans les deux lots 1 et 2 sont respectivement égales à 121 mg et 123 mg. La dureté des comprimés est de 90 N et 97 N ce qui indique que la force de compression utilisée dans la fabrication est convenable.

Le taux de friabilité est très faible (0.26%) et (0.15 %) pour le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> lot, ce qui indique une forte sécurité contre les chocs mécaniques au moment du conditionnement, du transport et de la distribution du médicament.

Pour le temps de désagrégation, tous les comprimés analysés des deux lots ont un temps de désagrégation inférieur à 15 minutes, donc les comprimés se délitent facilement au niveau de l'œsophage, ce qui favorise la dispersion et l'absorption du principe actif dans un temps très réduit. L'analyse de ces résultats montre une conformité conformément au protocole.

### 3.3. Pelliculage

#### 3.3.1. Dosage :

Les résultats des comprimés pelliculés sont regroupés dans le tableau 31

**Tableau 31** : Résultats des deux lots de l'étape de pelliculage

Critères d'acceptation selon le protocole	Spécification	90.0%-110.0%	
	Quantité moyenne	93.0%-107.0%	
	RSD %	NMT 5%	
Niveaux	Échantillon	Résultats	
		Lot 1	Lot 2
Début	T1	99.9	101.5
Milieu	T2	100.1	101.3
Fin	T3	99.7	98.5
	Quantité moyenne%	99.8	100.4
	Quantité minimal %	99.7	98.5
	Quantité Maximal%	100.1	101.5
	Std.Dev	0.2	1.7
	RSD %	0.2	1.7

D'après les résultats du tableau 31, le RSD des deux lots sont, 0.2 et 1.7 < 5% et la quantité moyenne du principe actif des deux cas sont dans les normes ainsi que toutes les valeurs unitaires, qui rentrent largement dans l'intervalle de spécification de la libération commerciale.

Ces valeurs répondent aux critères d'acceptation décrites dans le protocole de validation, Le dosage des deux lots est conforme. La teneur moyenne en principe actif dans AROVAN® 10mg comprimés pelliculés dans les deux lots, est concordant au montant étiqueté (10 mg).

Avec un intervalle de confiance plus étroit ce qui réduit la marge d'erreur de manière à maîtriser le produit et éviter les écarts importants entre les différents lots.

### 3.3.2. Dissolution Pelliculage

Le pourcentage de dissolution de chacun des six comprimés pelliculés sont regroupés dans le tableau 32

**Tableau 32** : Résultats de la dissolution des deux lots dans l'étape de pelliculage

Test		Dissolution
Spécification		NLT 75%
	Résultats	
	Lot 1	Lot 2
V1	86	100
V2	82	99
V3	79	97
V4	83	98
V5	82	90
V6	83	95
Quantité moyenne %	82.5	96.5
Quantité minimal %	79	90
Quantité Maximal %	86	100

Les résultats obtenus illustrent la très bonne dissolution des comprimés pelliculés avec 82.5% et 96.5% et d'atorvastatine qui passent en solution après 45 minutes. L'ensemble des résultats montrent que le produit pelliculé AROVAN® 10mg du Lot 1 et 2 sont conformes aux spécifications, la dissolution des comprimés se fait en libération immédiate.

### 3.3.3. Recherches des impuretés

L'analyse des chromatogrammes du Lot 1 de la figure 19,20,21 montre le pic principal de l'atorvastatine (PA) en 4.458, du diluant en 1.868 ainsi que d'autres pics de potentielle impuretés.

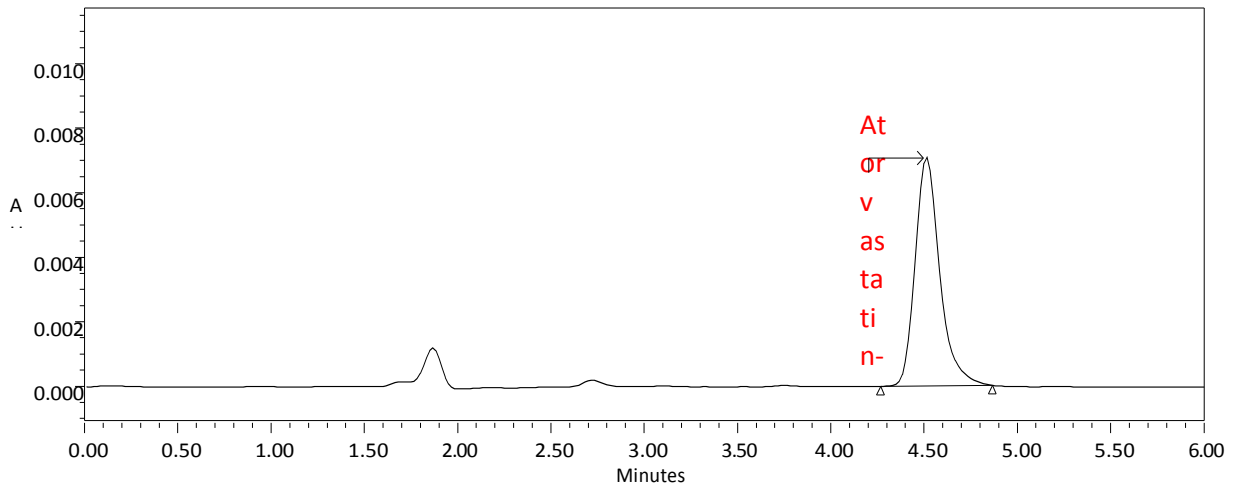


Figure 19 : chromatogramme du standard, lot 1

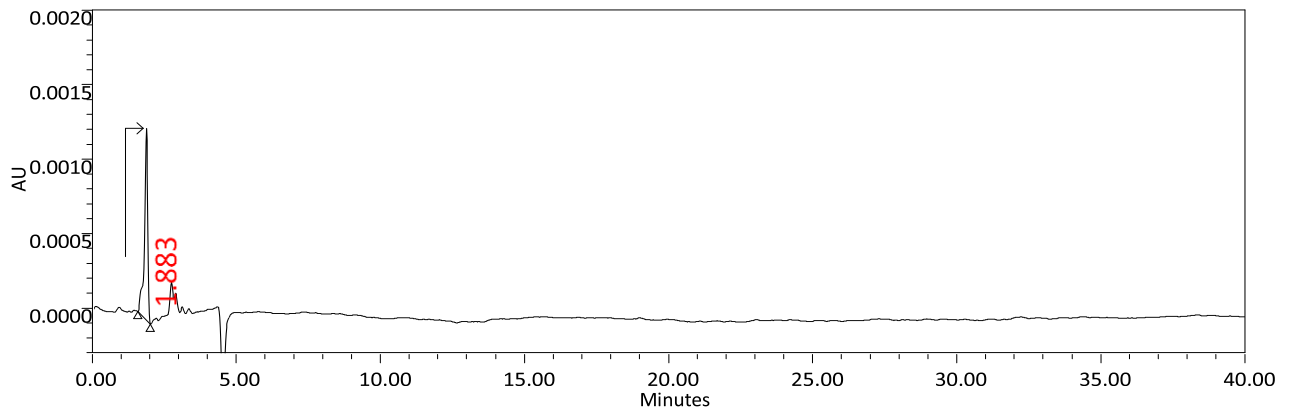


Figure 20 : Chromatogramme du diluant

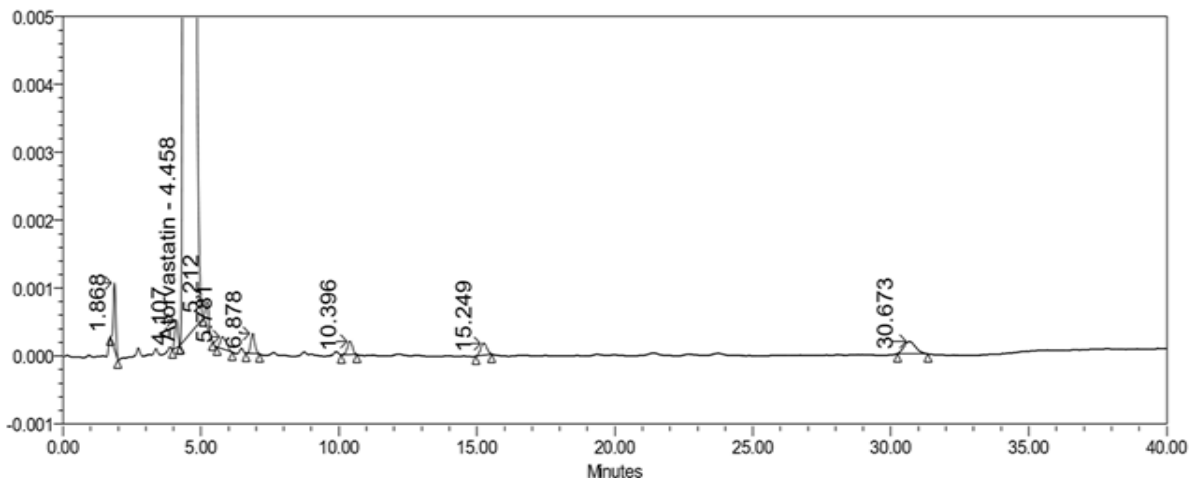


Figure 21 : chromatogramme de la solution à examiner

Les résultats de la recherche des impuretés du Lot 1 et 2 sont donnés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 33** : Résultats de la recherche des impuretés lot 1

	Spécification	Résultats
Impureté individuelle	Pas plus 1%	0.1%
Total des impuretés	Pas plus 2%	0.1%

**Tableau 34** : Résultats de la recherche des impuretés lot 2

	Spécification	Résultats
Impureté individuelle	Pas plus 1%	Aucune impuretés détectées
Total des impuretés	Pas plus 2%	Aucune impuretés détectées

D'après le tableau 33 les valeurs des impuretés individuelles est de 0.1% ne dépassent pas le 1% et le total est de 0.1% n'atteint pas les 2%, pour le tableau 34 aucune impureté n'a été détectée, ce explique la stabilité de l'atorvastatine.

#### 3.3.4. Teneur en eau

Les résultats de la teneur en eau des comprimés pelliculés d'atorvastatine 10 mg des deux lots sont illustrés dans le tableau 35

**Tableau 35** : Résultats de la teneur en eau des deux lots

LOT	Résultats	Norme
Lot 1	5.1%	pas plus de 6%
Lot 2	4.0%	

D'après le tableau, le pourcentage de la teneur en eau des comprimés du le lot 1 et 2 sont respectivement de 5.1% et 4.0%, ce résultat est conforme par rapport à la norme indiquée dans le protocole qui est de 6%. Ces résultats nous confirment le bon choix des paramètres critiques de séchage (température et temps de séchage) utilisés lors de la fabrication. Ainsi permettent d'éviter la dégradation du comprimé.

# Conclusion

---

La production de médicament est soumise à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité. Pour assurer la qualité du médicament il faut maîtriser plusieurs paramètres, parmi ces paramètres la validation des procédés de fabrication. Chaque étape du procédé de fabrication doit être contrôlée pour augmenter la probabilité que le produit fini possède toutes les spécifications de qualité désirées.

Les contrôles de la qualité effectués sur les matières premières du produit Arovan® 10 mg ont démontré des résultats conformes aux normes, ce qui nous a permis d'entamer la production et la validation sur de bonnes bases. Les résultats du contrôle qualité physico-chimiques des étapes critiques de la fabrication : mélange, compression, pelliculage ainsi que les IPC (en cours de production) des deux lots, premiers et deuxième, répondent aux spécifications définies dans le protocole interne de validation, ils sont donc conformes.

En comparant entre les résultats des différents contrôles réalisés, dans ces deux lots à savoir : le dosage, dissolution, teneur en principe actif, recherche des impuretés, teneur en eau, les contrôles de l'aptitude à l'écoulement et la distribution granulométrique et les IPC, on remarque que les valeurs sont proches, d'un lot à l'autre. Ce qui prouve que ces lots sont non seulement conformes aux spécifications mais sont aussi reproductibles et fiables.

D'après ces conclusions, le procédé paraît maîtriser, suite au changement introduit, qui est l'augmentation de la taille du lot, répondant à une forte demande du marché.

Cependant afin de statuer de manière finale sur cette validation, la réalisation d'un troisième lot est obligatoire de façon à confirmer ou infirmer la capacité de ce changement à rendre le procédé valide.

Des études de stabilité seront réalisées dans des conditions différentes afin de prouver la stabilité du produit et établir la durée de vie du médicament.

# Références bibliographiques

---

## Références bibliographiques

---

- [1] L'article L5111-1 du code de la santé publique.
- [2] Ansm. (2012). Code de la santé publique article L5138-1.
- [3] Aiache, J.M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V. et Renoux, R. (2008). Initiation à la connaissance du médicament. MASSON. 5ème éditions.
- [4] Nouhoum, T.M. (2009). Etude de stabilité des comprimés sous blister de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques : Cas du paracétamol et du chloramphénicol », thèse Doctorat, Université de Bamako Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).
- [5] Dangoumau, J. (2006). Pharmacologie générale, Université de Victor Segalen, Département de pharmacologie, Bordeaux2.
- [6] Piriou, Y. (1996). Assurance qualité de la centrale d'approvisionnement créée par Pharmaciens sans frontières : Application des normes Iso 9002. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Clermont-Ferrand, France mai 1996.
- [7] WHO. (2000). Stratégie pharmaceutique de l'OMS : Cadre d'action pour les médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques.
- [8] ISO, (2005). L'organisation International de Normalisation.
- [9] Holloway.K . (2004). Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique.
- [10] Bouljaj et Choughiat, (2018). Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de FLUVASTINE 80 mg. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- [11] WEHRLE P., (2007). pharmacie galénique.Maloine.paris. P5,6,7,8 ,9.
- [12] Vidal, (2021). Base de données en ligne des prescripteurs libéraux.
- [13] Parikh, D.M. (2017). Handbook of pharmaceutical granulation technology. Drugs and pharmaceutical science.MARCEL DEKKER, vol. 81.
- [14] Rowe, R. C., Sheskey, P. J. et Weller, P. (2003). Handbook of pharmaceutical excipients. PHARMACETICAL PRESS. 5ème édition.
- [15] Rowe, R. C., Sheskey, P. J. et Weller, P. (2003). Handbook of pharmaceutical excipients. PHARMACETICAL PRESS. 5ème édition.

## Références bibliographiques

---

- [16] Zaid A ,Abualhacan M,Qaddume A ,Jodeh S. (2012). international journal of drug delivery 4 229-235 development of film coated atrovastin calcium tablet using opadry.
- [17] LEHIR, Alain ; CHAMEIL, Jean-claude ; BROSSARD, Devis. (2009). Pharmacie galénique ; Bonne pratique de fabrication de médicament. 9eme éd. Paris ; Masson. 51-52 p.
- [18] ICH Harmonised Tripartite Guideline. (2009). Pharmaceutical Development: Q8 (R2). 2009.CHMP/ICH/167068/04.
- [19] ICH harmonised Tripartite Guideline. 2005. Quality Risk Management: Q9. 2005. EXT/24235/2006.
- [20] ICH Harmonised tripartite Guideline. (2008). Pharmaceutical Quality System: Q10. 2008.
- [21] Commission Européenne. 2001. Annex 15 Qualification and Validation. EU Guide to Good Manufacturing Process. Bruxelles: 2001.
- [22] Food and Drug Administration. (2009). White Paper: FDA Guidance for Industry Update – Process Validation.
- [23] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. (2009). Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products.
- [24] Mohammed Yacine. (2016) Les approches de validation de procédés de fabrication et leurs applications sur les formes sèches orales. UAKASS, doctorat en pharmacie, , UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT.
- [25] Santé Canada, (2009). Inspectorat de la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments.2009. Directives sur la Validation des Formes Posologiques Pharmaceutiques. GUI0029.
- [26] U.S. Food and Drug Administration. (2001). Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredient. Rockville.
- [27] Ligne Directrice 15, (2009) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
- [28] RAYNAND Merriane (2011) validation du procédé de fabrication dans l'industrie Pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales ; université de LIMOGES, faculté de Pharmacie.

## Références bibliographiques

---

[29] ICH Harmonised Tripartite Guideline. (2000). Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical: Q7.

[30] RAYNAND Merriane (2011) validation du procédé de fabrication dans l'industrie Pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales ; université de LIMOGES, faculté de Pharmacie.

[31] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. (2009) Bonnes Pratiques de Fabrication. Paris : Bulletin Officiel.

[32] Botet J. (2005). Guide Pratique pour les Projets d'installations Pharmaceutiques. STE Compliance Services.

[33] évence TINSSON. (2014) These pour le diplome d'état de docteur en pharmacie. Validation des procédés de fabrication : nouvelles réglementation FDA-EMA et application industrielle de la vérification en continu des procédés. Université de NANTES.

[34] Lamoudi, L. (2009). Optimisation d'un procédé de fabrication d'un médicament et contribution à la modélisation de sa diffusion. Thèse pour le diplôme Magistère, USTHB Alger.

[35] Shen, Y et Smith, R.D. (2008). Electrophoresis, Hight Performance Liquid Chromatography. WILEY-INTERSCIENCE.

# **Annexes**

---

## Annexe solutions Ref photo

**Solution de chlorure de zinc iodée** : 6,5 g d'iodure de potassium et 20 g de chlorure de zinc ont été dissous dans 10,5 ml d'eau, puis 0,5 g d'iode a été rajouté.

**Solution ammoniacale de tétramminecuivre** : 36,5 g de sulfate de cuivre ont été dissoute dans 100 ml d'eau, puis de l'ammoniaque concentrée, a été ajouté goutte à goutte, jusqu' à ce que le précipité foré se dissolve entièrement. À 20°C, 30 ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium a été ajouté, la solution finale a été filtrée

**Acide nitrique dilué** : 14,17ml acides nitriques ont été mélangées avec 100 ml Eau pur

**Solution de phénolphtaléine** : 0,1 g de phénolphtaléine ont été dissoute dans 80 ml d'éthanol 96% et le mélange a été complété à 100 ml avec de l'eau purifiée. Essai de sensibilité de solution de phénolphtaléine : 0,1 ml de solution de phénolphtaléine, a été ajouté à 100 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 ml d'hydroxyde de sodium 0,02M ; zone de virage : pH 8,2 (incolore) à pH10,0 (rouge).



Système d'HPLC couplé à un spectromètre UV/visible (Waters Alliance 2695)



Titreur Karl Fisher



Dissolutest



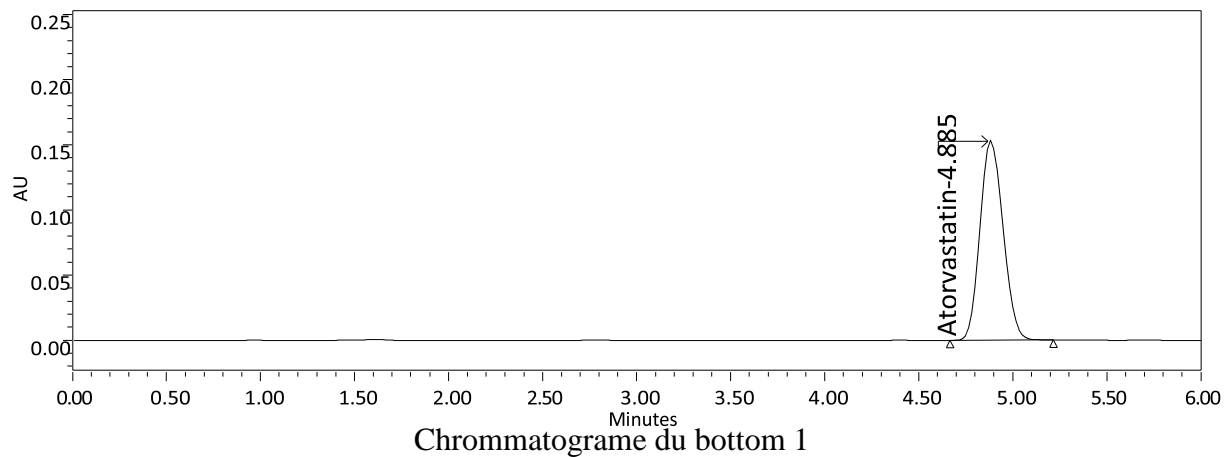
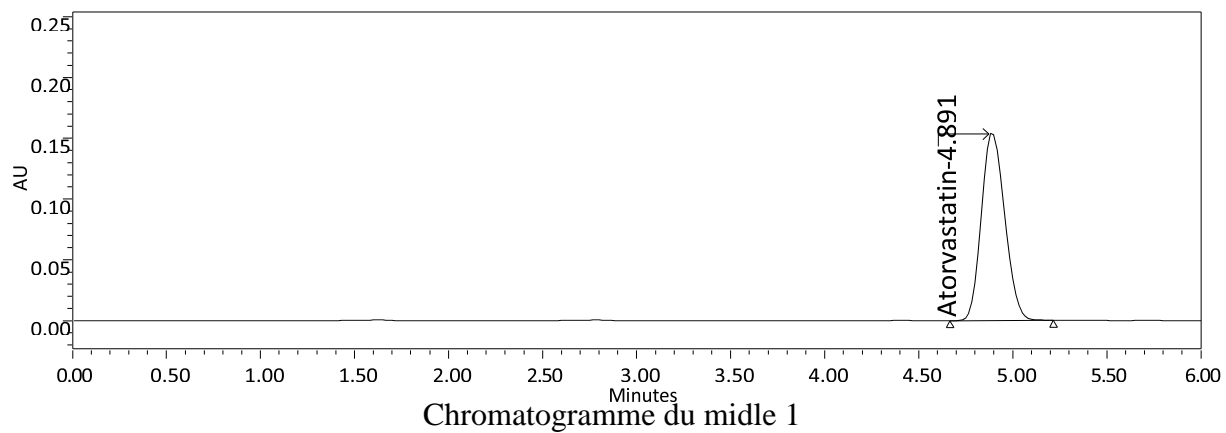
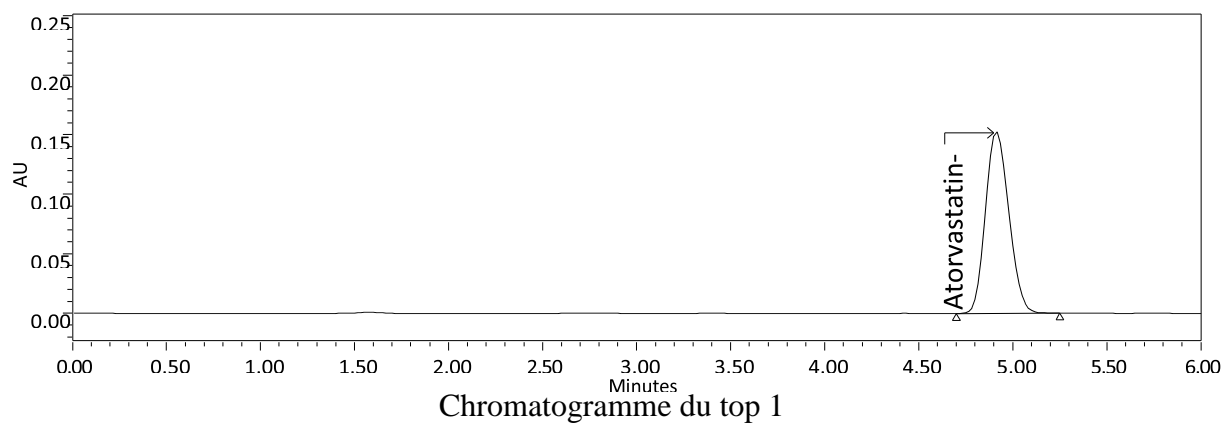
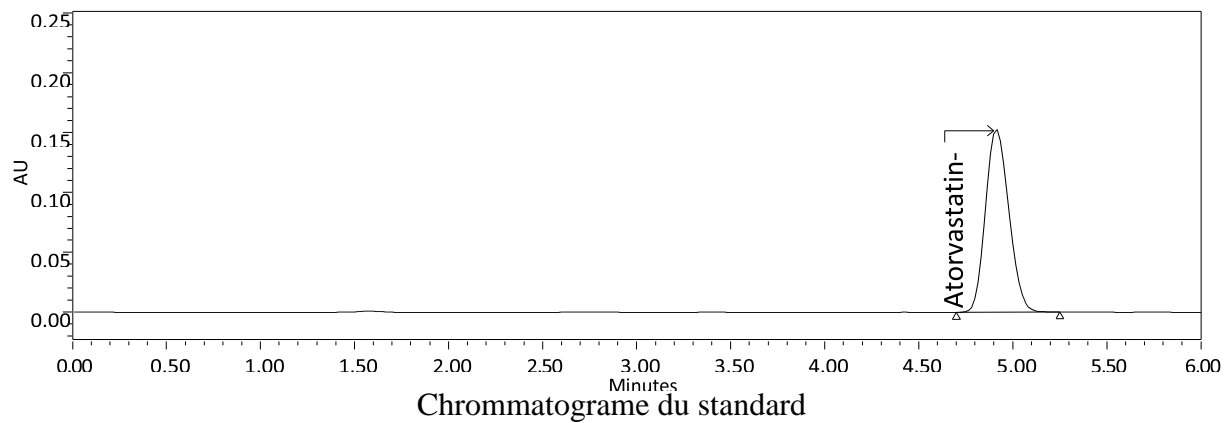
Duromètre



Friabilimètre



Testeur de désintégration



## **Résumé**

La validation de procédé pharmaceutique s'est grandement développée pendant ces dernières années, en vue de son importance, c'est un acte pharmaceutique qui garantit la qualité du produit fabriqué, elle intervient tout au long de la chaîne de production du médicament. Pour réussir cette validation, il faut d'abord définir une stratégie globale, dans un deuxième temps, il faut établir les prés requis, La dernière étape consiste en la validation proprement dite qui doit être fondée et bien documentée.

Dans ce mémoire on a contribué à la validation prospective d'un procédé de fabrication, effectuée suite à l'introduction d'un changement qui consiste en l'augmentation de la taille du lot. Ce changement est fondé est justifier par les autorités. Son but est de démontrer que le procédé est capable de fournir d'une manière reproductible des produits de qualité exigée, et qu'il est sous contrôle pour la production de routine. Le procédé de fabrication du produit Arovan 10mg sera considéré comme validé lorsque des résultats reproductibles et conformes aux spécifications seront obtenus sur 3 lots.

## **Summary**

The validation of pharmaceutical process has been greatly developed during these last years, in view of its importance it is a pharmaceutical act, which guarantees the quality of the manufactured product, it intervenes throughout the chain of production of the drug. To succeed in this validation, it is first necessary to define a global strategy, in a second time, it is necessary to establish the prerequisites, the last step consists in the validation itself which must be founded and well documented.

In this thesis we have contributed to the prospective validation of a manufacturing process, carried out following the introduction of a change, which consists in the increase of the batch size. This change is based and justified by the authorities. Its purpose is to demonstrate that the process is capable of providing reproducible products of the required quality, and that it is under control for routine production. The manufacturing process for Arovan 10mg will be considered validated when reproducible results conforming to specifications are obtained on 3 batches.