

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



MEMOIRE

Présenté pour obtenir le Grade de

MASTER

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par

SEMMANI Djamel

Thème

**VALIDATION DE PROCÉDÉ DE FABRICATION DU SECTRAL
400 MG COMPRIMES PELLICULES**

Organisme d'accueil: WINTHROP PHARMA SAIDAL (Sanofi Aventis Algérie).

Soutenu le 01/10/2013, devant le jury composé de :

Mr	MEZIANE	Smail	M.C.A - UMMTO	Président
Mr	MAMOU	Marzouk	M.A.H.U - UMMTO	Promoteur
Mr	ANNOU	Mohamed	Superviseur validation Sanofi-Aventis	Co- promoteur
Mme	BELMAHDI	Lila	M.A.H.U - UMMTO	Examinatrice
Mme	AYATI	Fadhila	M.C.B - UMMTO	Examinatrice

« Tu me dis, j'oublie. Tu m'enseignes, je me souviens. Tu m'impliques, j'apprends »

Benjamin Franklin 1706-1790

Dédicace

A ma grand-mère

A mes parents

A mes frères

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire Wintrope Pharma Saidal filiale de Sanofi-Aventis. Je tiens ici à exprimer mes remerciements à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'avancé de ce travail, que ce soit sur un plan scientifique ou humain.

Mes sincères remerciements et ma reconnaissance sont adressés aux responsables de WPS qui ont acceptés la réalisation de ce modeste travail au sein de leur usine.

En premier lieu, je tiens à remercier sincèrement **M^{me} : Ferrodja YAHIAOUI** ex-responsable du contrôle qualité pour la confiance qu'elle m'a témoignée en me donnant la chance d'effectuer le stage au sein de son laboratoire.

Je remercie également Monsieur **Mohamed ANNOU** (superviseur de validation, transfert et stabilité) pour la confiance qu'il a témoigné à mon égard, pour les opportunités de formation et tous les moyens qu'il a mis à ma disposition et d'avoir accepté de co-dirigé ce travail.

Je souhaite associer à ces remerciements, **Latifa MEDBOUH** et **Salim MELZI** analystes contrôle qualité, qui m'ont suivis pendant toute la durée de ce travail, je vous remercie de m'avoir enrichie d'informations si précieuses et de m'avoir soutenus dans les moments difficiles.

Je tiens à remercier vivement Monsieur **Newfel OUENNOURI** (Responsable validation, assurance qualité) pour ses qualités personnelles et pour la richesse de ses informations.

Je remercie plus particulièrement toute l'équipe du laboratoire du contrôle qualité : **Noureddine, Khadidja, Lynda, Amine, Hakima, Chahinaz, Hadjila, Adel, Ouïam, Rafik, Aïcha, Sarah et Salim.**

J'adresse également ma profonde gratitude à tous les techniciens de l'assurance qualité qui ont été gentils, sympathiques et serviables merci *Farouk, Nessema, Rabah, Mohamed.*

Je remercie toute personne travaillant à WPS ; employés des autres départements qui ont eu une attention ou un mot sympathique à mon égard et qui m'ont particulièrement touché ce jour-là.

Mes profonds remerciements s'adressent particulièrement à mon promoteur *Dr : MAMOU Marzouk.* Je tiens à le remercier pour son aide, son orientation, ses compétences et ces précieux conseils qu'il m'a prodigué tout au long de mon travail, mais aussi et surtout pour ses qualités humaines.

Je remercie : **Mr : S. MEZAINÉ** de m'avoir fait l'honneur de présider le jury.

Mes remerciements s'adressent à **Mme : F. AYATI** et **Mme : L.BELMEHDI** d'avoir acceptées d'examiner mon travail.

Je remercie mon ami pour toujours *Mourad* de m'avoir accompagné tout au long de ce stage, d'avoir partagé avec moi les moments agréables et me soutenir dans les mauvaises circonstances.

Je remercie maintenant toute ma famille qui m'a toujours supporté et fait confiance, mes parents et mes frères. Enfin, mon plus grand remerciement va à mes amis du département de chimie : *Mohamed, Liza, Samia, Naima, Lynda, Med Achour, Nadia,* pour les bons moments passés ensemble, je remercie également mes amis : *Noureddine, Smail, Samira, katia, Achour* et *Juba* pour leurs soutiens.

Djamel SEMMANI

Liste des abréviations

A : Absorbance ;

AMM : Autorisation de Mise Sur le Marché ;

BD : Bas droit ;

BG : bas gauche ;

BM : Bas milieu ;

BPF : Bonne Pratique De Fabrication ;

CCM : Chromatographie sur Couche Mince ;

CPL : Chromatographie en Phase Liquide ;

DCI : Dénomination Commune International ;

EMA / EMEA : European Medicinal Agency;

FDA : Food and drug administration;

FR : Facteur de réponse

H ou HEPT : Hauteur Equivalent d'un Plateau Théorique ;

HD : Haut droit ;

HG : Haut gauche ;

HM : Haut milieu ;

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance ;

ICH : International Conference on Harmonization;

IR: Infrarouge;

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

k : Constante d'acceptation;

L : Longueur de la colonne ;

l : Epaisseur de la cuve ;

M : Valeur de référence ;

Max : Maximum ;

Min : Minimum ;

ME : La masse de la poudre à dissoudre ;

MM : La masse moyenne des 20 comprimés;

MT : La masse de chlorhydrate d'acébutolol témoin ;

MD : Milieu droit ;

MG : Milieu gauche ;

MM : Milieu milieu;

N : Nombre de plateaux théoriques ;

PA : Principe Actif ;

PE: Polyethylene;

Ph.Eur : pharmacopée européenne ;

PIC/S: Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme;

PQR : Revue Qualité Périodique ;

PVDC : chlorure de polyvinylidène ;

PVC : Poly Chlorure de Vinyle ;

s: Ecart type ;

SD: solution diluée;

SE : Surface de pic de la solution essai ;

S_{SD} : La surface de pic de la solution SD ;

ST : La surface de pic de la solution témoin ;

T : Titre d'étalon utilisé en (%).

t_R : temps de rétention ;

TM : Titre unitaire moyen;

UV : Unité de vente ;

UV/Vis : Ultra Violet/ Visible ;

VA : Valeur d'acceptation ;

\bar{W} : Moyenne des masses individuelle des 10 comprimés ;

w_i : Masse individuelle des unités examinées ;

w_h : largeur du pic à mi-hauteur ;

WPS : Winthrop Pharma Sidal ;

\bar{X} : Moyenne des teneurs individuelles ;

x_i : Teneur individuelle estimée des unités examinées ;

ϵ : Coefficient d'absorption molaire ou d'extinction ;

Liste des figures :

Figure 01 : Structure chimique de chlorhydrate d'acébutolol.....	6
Figure 02 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique.....	11
Figure 03 : Différentes possibilités de fabrication des comprimés.....	14
Figure 04 : Structure de lot.....	26
Figure 05 : Diagramme de procédé de fabrication.....	28
Figure 06 : Zones des prélèvements du mélange final.....	30

Liste des tableaux

Tableau 01 : Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate d'acébutolol.....	7
Tableau02 : Représentation des structures et nomenclatures des impuretés d'acébutolol.....	8
Tableau 03 : Changements nécessitant une revalidation et évaluation de l'impact.....	22
Tableau 04 : Composition qualitative du Sectral 400mg comprimés pelliculés.....	24
Tableau 05 : Composition du conditionnement primaire et secondaire.....	25
Tableau 06 : Temps de rétention et facteur de réponse des impuretés.....	39
Tableau 07 : Résultats de l'humidité résiduelle du mélange final pour les 3 lots de validation.....	41
Tableau 08 : Résultats de test d'homogénéité de titre en acébutolol pour les 03 lots de validation.....	42
Tableau 09 : Résultats de contrôle de friabilité des comprimés nus des 3 lots de validation.....	43
Tableau 10 : Résultats de contrôle de dureté des comprimés nus des 3 lots de validation.....	44
Tableau 11 : Résultats de contrôle de masse moyenne des comprimés nus des 3 lots de validation.....	45
Tableau 12 : Résultats de contrôle de l'uniformité de teneur en acébutolol des comprimés nus des 03 lots de validation.....	46
Tableau 13 : Résultats de contrôle de dissolution des comprimés nus des 03 lots de validation.....	48
Tableau 14 : Résultats de dosage des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation.....	49

Tableau 15 : Résultats de recherche des impuretés des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation.....	49
Tableau 16 : Résultats de contrôle de dissolution des comprimés pelliculés des 03 lots de validation.....	50
Tableau 17 : Résultats de contrôle de désagrégation des comprimés pelliculés des 03 lots de validation.....	50
Tableau 18 : Résultats de contrôle de masse moyenne de comprimés pelliculés des 3 lots de validation.....	51
Tableau 19 : Résultats de contrôle de dureté des comprimés pelliculés des 03 lots de validation.....	52
Tableau 20 : Résultats de dosage d'acébutolol de produit fini pour les 03 lots de validation.....	53
Tableau 21 : Résultats de recherche des impuretés de produit fini pour les 03 lots de validation.....	53
Tableau 22 : Résultats de contrôle de dissolution de produit fini des 03 lots de validation.....	54
Tableau 23 : Résultats de contrôle de désagrégation de produit fini des 03 lots de validation.....	54
Tableau 24: Résultats de contrôle de dureté de produit fini des 3 lots de validation.....	55
Tableau 25: Résultats de contrôle de masse moyenne de produit fini des 3 lots de validation.....	56
Tableau 26 : Paramètres machines du procédé validés.....	57

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale	1

Partie bibliographique :

Chapitre I : Présentation de l'entreprise et du produit

1. Présentation du groupe Sanofi-Aventis	3
2. Présentation d'unité de production (WPS)	3
2.1. Différents départements de WPS	3
2.1.1. Département qualité.....	4
2.1.1.1. Département assurance qualité	4
2.1.1.2. Laboratoire contrôle qualité	4
➤ Le laboratoire physico-chimique	4
➤ Le laboratoire microbiologique	5
2.1.2. Département technique	5
2.1.2.1. Production	5
2.1.2.2. Maintenance	5
2.1.3. Département logistique	5
3. Présentation du médicament d'acébutolol	6
3.1. Propriétés physico-chimique	6
3.2. Impuretés	7
3.3. Indications thérapeutiques	9
3.4. Contres indications	9
3.5. Pharmacocinétique	9
3.5.1. Absorption	9
3.5.2. Distribution.....	9
3.5.3. Métabolisme	9

3.5.4. Elimination	10
3.6. Mécanisme d'action.....	10

Chapitre II : Les formes pharmaceutiques : les comprimés

Introduction	11
1. Formes pharmaceutiques selon le mode de libération.....	11
1.1. Forme à libération conventionnelle	11
1.2. Forme à libération modifiée	11
1.2.1. Forme à libération accélérée.....	12
1.2.2. Forme à libération retardée	12
1.2.2. Forme à libération prolongée	12
2. Les comprimés	12
2.1. Définition	12
2.2. Adjuvants	12
2.3. Les différents types de comprimés	12
2.3.1. Comprimés non enrobés (nus)	12
2.3.2. Comprimés enrobés	13
2.3.2.1. Procédés d'enrobage	13
2.3.3. Comprimés effervescents	13
2.3.4. Comprimés solubles	13
2.3.5. Comprimés dispersibles	13
2.3.6. Comprimés à utiliser dans la cavité buccale	14
2.3.7. Comprimés gastro-résistant	14
2.3.8. Comprimés à libération modifiée	14
2.4. Procédé de fabrication	14
1. Mélange des poudres	15
2. Granulation	15
➤ Granulation humide	15
➤ Granulation sèche	15
3. Compression.....	15
4. Conditionnement	16
➤ Conditionnement primaire	16
➤ Conditionnement secondaire	16

Chapitre III : validation de process

Introduction	17
1. Définition de la validation	17
2. Objectif de la validation	17
2. Aspect réglementaire	18
3. Validation du procédé de fabrication	19
4.1. Validation prospective	19
4.2. Validation rétrospective	19
4.3. Validation concomitante (ou simultanée)	20
5. Maitrise des changements, revue qualité périodique et revalidation	20
5.1. Maitrise des changements	20
5.2. Revue qualité périodique	20
5.3. Revalidation	21
6. Autres types de validations.....	22
6.1. Validation des méthodes analytiques	22
6.2. Validation des méthodes de nettoyage	23
6.3. Validation des équipements (Qualification)	23

Partie expérimentale :

Chapitre IV : Le procédé de fabrication

1. Composition qualitative de produit	24
2. Composition du conditionnement	24
2.1. Conditionnement primaire	25
2.2. Conditionnement secondaire	25
3. Description du procédé de fabrication	26
3.1. Structure de lot	26
3.2. Le procédé de fabrication	26

4.	Prélèvements des échantillons	30
4.1.	Mélange final	30
4.2.	En cours de compression	31
4.3.	En fin de pelliculage	31
4.4.	Produit fini	31

Chapitre V : Matériels et méthodes

I.	Matériels	32
1.	Matières premières et réactifs	32
2.	Appareillages et équipements	32
3.	Verreries et autres	32
II.	Méthodes	33
1.	Dosage de l'acébutolol et recherche des apparentées par HPLC	33
1.1.	Phase stationnaire	33
1.2.	Conditions opératoires	33
1.3.	Préparation de la solution tampon phosphate 0.01M, pH = 4	33
1.4.	Préparation de la phase mobile pour HPLC	33
1.5.	Préparation de la solution témoin HPLC	34
1.6.	Préparation des solutions essais	34
1.6.1.	Etape de préparation du mélange final	34
1.6.2.	Etape de compression : comprimés nus	34
1.6.3.	Etape de pelliculage et produit fini	34
1.7.	Préparation de la solution SD	34
2.	Identification de l'acébutolol par CCM	35
2.1.	Préparation de la phase mobile pour CCM	35
2.2.	Préparation de la solution Témoin	35
➤	Solution à 1% en base d'acébutolol	35
➤	Solution à 0.01% en base d'acébutolol	35
2.3.	Préparation de la solution Essai	35
3.	Dissolution	35
3.1.	Conditions opératoires.....	35
3.2.	Préparation de la solution Essai	35

3.3.Préparation de la solution Témoin	36
4. Contrôles de pharmacotechnie	36
4.1.Résistance à la rupture des comprimés (dureté).....	36
4.2.Friabilité	36
4.3.Déségrégation	36
4.4.Humidité résiduelle	36
4.5.Contrôle de la masse moyenne	36
III. Expressions des résultats	37
1. Dosage de l'acébutolol	37
2. Calcule de la valeur d'acceptation	37
3. Dosage des impuretés	38

Chapitre VI : résultats et discussion

Introduction	40
I. Critères d'acceptation de la validation	40
II. résultats et discussion	41
1. Mélange final	41
1.1. Humidité résiduelle	41
1.2. Homogénéité du titre en acébutolol	41
2. Comprimés en cours de compression (comprimés nus)	42
2.1 Contrôles effectués dans l'atelier de fabrication	43
2.1.1. Aspect des comprimés	43
2.1.2. Friabilité	43
2.1.2. Résistance à la rupture (dureté	43
2.2. Contrôles effectués par le laboratoire de contrôle qualité	44
2.2.1. Uniformité de masse	44
2.2.2. Contrôle d'uniformité de teneur en acébutolol.....	45
2.2.3. Identification de l'acébutolol par CCM	47
2.2.4. Dissolution	48
3. Comprimés pelliculés	48
3.1. Dosage de l'acébutolol	48
3.2. Recherche des impuretés	49
3.3. Identification d'acébutolol par CCM	49

3.4. Dissolution	50
3.5. Désagrégation.....	50
3.6. Masse moyenne	51
3.7. Dureté	51
4. Produit fini	52
4.1. Dosage d'acébutolol	52
4.2. Recherche des impuretés	53
4.3. Identification d'acébutolol par CCM	53
4.4. Dissolution	53
4.5. Désagrégation.....	54
4.6. Dureté	54
4.7. Masse moyenne	55
III. Paramètres validés	57
Conclusion générale	58

Références bibliographiques

Annexes

Annexe 1 : Les techniques d'analyses

Annexe 2 : Les chromatogrammes

Annexe 3 : Les plaques CCM

Introduction générale

Introduction générale

Tous les professionnels de l'industrie pharmaceutique considèrent que la qualité ne peut être seulement testée dans le produit fini mais doit être construite tout au long de fabrication. Ceci est un concept important puisqu'il sous-tend la définition de la validation comme l'approche systématique à l'identification, la mesure, l'évaluation, la documentation et la réévaluation d'une série d'étapes critiques du procédé de fabrication. Ces étapes critiques demandent donc un contrôle pour assurer la reproductibilité du produit fini.

De nombreuses discussions publiées se sont concentrées sur l'association de la validation du procédé/produit avec la fabrication à l'échelle industrielle de procédés pharmaceutiques et comment les variables des équipements affectent la qualité générale du produit. Bien que ce soit certainement un aspect important de la validation de procédé, la validation de nombreuses étapes du développement sont critiques pour la validation du procédé industriel.

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 déterminés, 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.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail réalisé au sein du laboratoire pharmaceutique Sanofi-Aventis (Winthrop Pharma Saïdal) de Oued SMAR. Notre objectif est valider le nouveau procédé de fabrication de Sectral 400 mg comprimés pelliculés.

Ce travail, présenté en deux parties, la première partie est une synthèse bibliographique dans laquelle on retrouve dans le premier chapitre la présentation de l'entreprise et du produit. Le deuxième chapitre est consacré pour les comprimés, les

Introduction générale

différents types qui existent et leur procédé de fabrication général, dans le troisième chapitre nous décrivons les différentes méthodes analytiques de contrôle (HPLC, CCM, Spectrophotométrie UV/Visible), utilisées dans notre travail. Le quatrième chapitre sera dédié à la validation de procédé de fabrication, les types de validation de procédé de fabrication seront définis, ainsi que la maîtrise des changements. Les autres types de validation seront également décrits.

La deuxième partie est consacrée à l'aspect pratique dans lequel nous avons décrit le procédé de fabrication à valider, le prélèvement des échantillons, le matériel et les protocoles expérimentaux utilisés dans les différents contrôles, et les résultats afférant. L'ensemble des résultats seront traités systématiquement de telle sorte à mettre en évidence les paramètres importants validés.

Partie bibliographique

Chapitre I :
Présentation de l'entreprise
et de produit

Chapitre I : Présentation du site et du produit

1. Présentation du groupe Sanofi-Aventis

Employant environ 100 000 fonctionnaires dont plus de 18 000 dans la recherche, réalisant un chiffre d'affaire plus de 29 milliards d'Euros (2009 : 29,306 milliards d'Euros), Sanofi-Aventis est l'un des leaders mondiaux de l'Industrie Pharmaceutique et numéro un en Europe [1].

Sanofi est un groupe pharmaceutique français qui a été créé le 10 septembre 1973 et s'est transformé par des acquisitions successives en particulier lors de la fusion avec le groupe Synthélabo, pour former Sanofi-Synthélabo en 1999 et sa fusion avec le groupe franco-allemand Aventis pour devenir Sanofi-Aventis en 2004 [1].

Les chercheurs de Sanofi-Aventis découvrent et mettent au point des innovations thérapeutiques dans des domaines tels que le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'asthme et les allergies...

2. Présentation d'unité de production WINTHROP PHARMA SAIDAL (WPS)

Sanofi-Aventis, leader Européen de la pharmacie et Sidal, acteur principal de l'industrie pharmaceutique en Algérie unissent leurs forces pour mettre sur le marché en février 2009 des génériques de marque : Winthrop, le générique signé Sanofi-Aventis.

La joint-venture Sanofi-Aventis Sidal est entrée en 2007 dans une phase cruciale de son développement en Algérie pour la fabrication de médicaments génériques. Ce partenariat a donné naissance à une nouvelle entité, Winthrop Pharma Sidal (WPS). La gamme de production choisie concerne la forme sèche des différentes classes thérapeutiques, antipsychotiques, Anti-inflammatoire, Cardiologie, Antalgique [1].

Le siège social de WPS situé à El Mouradia (Alger) et l'unité de production est implanté dans la zone industrielle de OUED SMAR à Alger

2.1. Différents départements de WPS

L'unité est composée de trois principaux départements: département qualité, département technique (production et maintenance) et la logistique.

Chapitre I : Présentation du site et du produit

2.1.1. Département qualité

Ce département assure la bonne qualité de produit fabriqué, ainsi que le respect des exigences de bonnes pratiques de fabrication (BPF). Le département est divisé en deux structures distincts : l'assurance qualité et Laboratoire contrôle qualité.

2.1.1.1. L'assurance qualité

Ce département joue un rôle très important dans l'industrie pharmaceutique, il gère le travail des différents départements et s'assure qu'il soit fait conformément aux exigences des pharmacopées et aux recommandations internationales, et s'occupe de tout ce qui peut individuellement ou collectivement influencer la qualité de produit fabriqué.

2.1.1.2. Laboratoire de contrôle qualité

Les tâches du laboratoire de contrôle qualité sont multiples et indispensables. Il s'occupe de:

- Contrôle de la matière première utilisée en production
- Contrôle des articles de conditionnement
- Contrôle de l'eau purifiée et de l'eau brute
- Contrôle des produits finis
- Contrôle l'environnement de production
- Validation des méthodes d'analyses.
- Validation des méthodes de nettoyage
- Réalisation des études de stabilité

Le laboratoire contrôle qualité est divisé en deux entités, selon la nature de l'activité :

➤ **Le laboratoire physico-chimique**

Le laboratoire physico-chimique est constitué de plusieurs salles: Une salle principale pour les analyses courantes, un magasin des réactifs, une salle de pesée, une salle pour la laverie, une salle d'analyse pour les produits finis et une salle d'étude.

Chapitre I : Présentation du site et du produit

Il est muni de tous les équipements nécessaires aux contrôles : pH mètre, conductimètre, étuve, bains maries, lave verrerie, appareil Karl Fisher, IR, HPLC, spectrophotomètre UV, duromètre, dissolutests, ...

➤ **Le laboratoire microbiologique**

Le laboratoire de microbiologie est constitué de trois salles : une salle blanche stérile, une laverie et une salle pour le contrôle des produits non obligatoirement stérile. L'entrée du laboratoire de microbiologie est régie par des règles strictes d'habillement et de propreté.

2.1.2. Département technique

2.1.2.1. Production

Ce département est conçu d'une façon à répondre aux exigences de la production de différents produits afin de garantir le maintien d'un niveau de qualité uniforme au moment de la production dans le respect des BPF (bonnes pratiques de fabrication), les dossiers AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et des procédures générales de WPS.

2.1.2.2. Maintenance

Ce département s'occupe de la maintenance de tous les équipements de différents départements de l'usine.

2.1.3. Département logistique

Ce département est chargé des approvisionnements en matières premières et articles de conditionnements ainsi que l'expédition des produits finis.

La logistique est dotée d'une zone de stockage (magasin) qui doit être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produit : Matière première (granulat, excipient, article de conditionnement), Produit intermédiaire (vrac ou fini), Produit en quarantaine, Produits libérés, refusés, retournés ou rappelés.

Le magasin doit être propre, sèche et maintenu dans des limites acceptables de températures et d'humidité.

Chapitre I : Présentation du site et du produit

3. Présentation du médicament d'acébutolol

Le chlorhydrate d'acébutolol (matière première) est inscrit à la pharmacopée européenne 7^{ème} édition. C'est un puissant bêtabloquant parmi les plus utilisés.

Le chlorhydrate d'acébutolol vendu sous la marque Sectral se présente sous deux formes (solide et liquide), avec différents dosage : comprimé pelliculé à 200 mg, et 400mg, comprimé pelliculé à libération prolongée à 500 mg, solution buvable à 40 mg/ml, solution injectable à 25 mg/5 ml [2].

3.1. Propriétés physico-chimique

Le chlorhydrate d'acébutolol contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent du chlorhydrate de N-[3-acétyl-4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl) amino]propoxy] phényl] butanamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

L'acébutolol est une molécule dotée d'un comportement basique, les deux fonctions amines responsables de sa basicité.

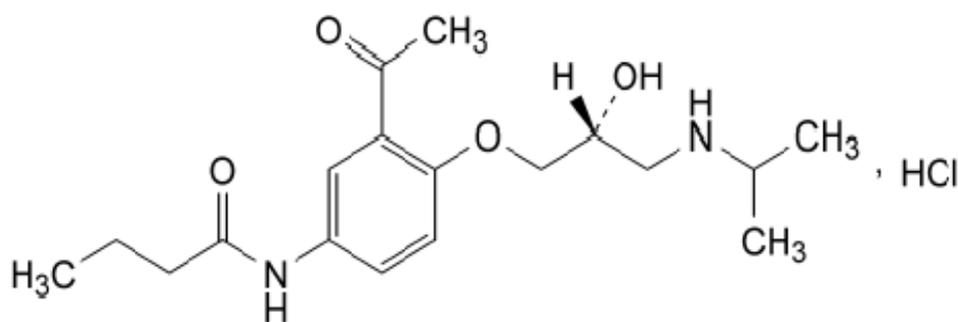


Figure 01 : structure chimique du chlorhydrate d'acébutolol [3].

Chapitre I : Présentation du site et du produit

L'ensemble des propriétés physico-chimiques de chlorhydrate d'acébutolol sont regroupées dans le tableau 01 :

Tableau 01 : Propriétés physico-chimiques de chlorhydrate d'acébutolol [3].

Formule brute	$C_{18}H_{29}ClN_2O_4$
Nom chimique selon IUPAC	N-[3-acétyl-4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl) amino]propoxy] phényl] butanamide
Masse molaire moléculaire	372,9 g/mol
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
Point de fusion	Environ 143°C
Solubilité	
<ul style="list-style-type: none">• Eau et l'éthanol• L'acétone et le chlorure de méthylène	<ul style="list-style-type: none">• Facilement soluble (96%)• Très peu soluble

3.2. Impuretés

Dans le tableau 2 sont listées les structures et nomenclatures des différentes impuretés d'acébutolol selon la pharmacopée Européenne :

Chapitre I : Présentation du site et du produit

Tableau 02 : Représentation des structures et nomenclatures des impuretés d'acébutolol [3].

Impureté	Structure chimique	Nomenclature
A		N-[3-acétyl-4-[(2RS)-oxiran-2-ylméthoxy]phényl] butanamide
B		R1 = R2 = CO-CH3 : N-[3-acétyl-4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl) amino]propoxy]phényl] acétamide diacétolol)
D		R1 = H, R2 = CO-CH3 : 1-[5-amino-2-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl) amino]propoxy]phényl] éthanone
E		R1 = CO-CH2-CH2-CH3, R2 = H : N-[4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl) amino]propoxy]phényl] butanamide
J		R1 = CO-CH2-CH3, R2 = CO-CH3 : N-[3-acétyl-4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl] propanamid
K		R1 = R2 = CO-CH2-CH2-CH3 : N-[3-butanoyl-4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl] butanamide
C		N-(3-acétyl-4-hydroxyphényl)butanamide
F		R = OH : N-[3-acétyl-4-[(2RS)-2,3-dihydroxypropoxy]phényl] butanamide
I		R = NH-CH2-CH3 : N-[3-acétyl-4-[(2RS)-3-(éthylamino)-2-hydroxypropoxy] phényl]butanamide
G		N, N'-[[1-méthyléthyl imino]bis[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)oxy(3-acétyl-1,4-phénylène)]]dibutanamide (biamine)
H		N, N'-[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis[oxy(3-acétyl-1,4-phénylène)]]dibutanamide.

3.3. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle ;
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort ;
- Traitement de certains troubles du rythme [2,4].

3.4. Contres indications

- Hypotension ;
- Hypersensibilité à l'acébutolol ;
- Asthme ;
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement ;
- Patients présentant une allergie au blé ;
- Allaitement [2,4].

3.5. Pharmacocinétique

3.5.1. Absorption

L'acébutolol est rapidement et presque complètement absorbé au niveau de tube digestif (90%) toutefois, l'effet de premier passage hépatique est important et la biodisponibilité est de 40 %, le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 4 heures environ [4].

3.5.2. Distribution

Avec une faible liaison aux protéines plasmatiques (9 à 11%), L'acébutolol pénètre rapidement dans les tissus (cœur, foie, reins), plus lentement et a des concentrations moindres dans le cerveau [4].

3.5.3. Métabolisme

La majorité de l'acébutolol est transformée au niveau hépatique en un dérivé N-acétylé ou diacétolol, qui est un métabolite actif. Le pic de concentration plasmatique de ce métabolite est atteint au bout de 4 heures environ, et les concentrations plasmatiques de diacétolol représentent le double de celles de l'acébutolol [4].

Chapitre I : Présentation du site et du produit

3.5.4. Elimination

Il est éliminé en majeure partie sous forme d'acébutolol et de diacétolol, principalement par les reins [4].

3.6. Mécanisme d'action

L'acébutolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques : une activité bêtabloquante, un effet antiarythmique, et une activité stabilisatrice de membrane. Ses effets périphériques consistent en une réduction de la fréquence cardiaque, surtout à l'effort, et une baisse de la tension artérielle chez les sujets hypertendus.

L'acébutolol est un inhibiteur des récepteurs β_1 -adrénergiques. Les études effectuées in vitro et in vivo chez l'animal montrent que le produit a un effet électif sur les récepteurs β_1 situés principalement sur le muscle cardiaque.

L'activité stabilisatrice de membrane n'a rien avoir avec les récepteurs β . Il s'agit d'une réduction de la perméabilité membranaire aux échanges ioniques sodiques et calciques entre l'intérieure et l'extérieure de la cellule myocardique [4].

Chapitre II :
Les formes
pharmaceutiques : les
comprimés

Introduction

Pour qu'il y ait l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif (PA) parvienne au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique comme le montre la figure 02.

- La limite inférieure représentant la concentration minimale efficace.
- La limite supérieure représentant la concentration maximale toxique.

La pharmacie galénique a comme objectif la mise en forme rationnelle du PA (forme pharmaceutique), en améliorant sa biodisponibilité, sa dissolution et en diminuant ses effets secondaires.

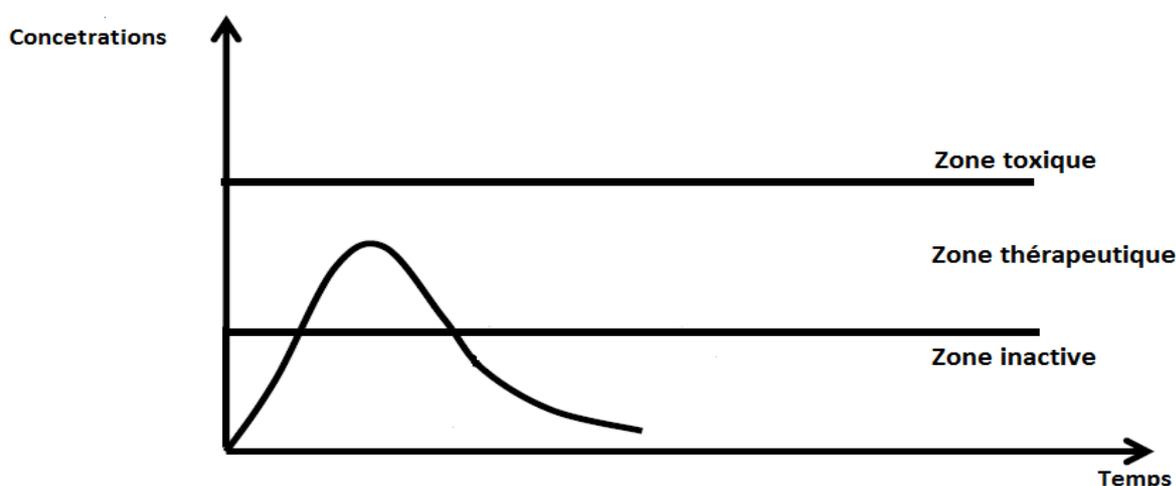


Figure 02 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique [5].

1. Formes pharmaceutiques selon le mode de libération

1.1. Forme à libération conventionnelle (libération immédiate)

Préparation ou la libération de PA n'est pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant la mise en œuvre d'une formulation particulière ou/et d'un procédé de fabrication spécial [6].

1.2. Forme à libération modifiée

Préparation pour laquelle la libération de (ou des) PA a fait l'objet, quant a sa vitesse et/ou son lieu, d'une modification délibérée, les forme a libération modifiée comprennent les formes a libération accélérée, retardées, et prolongée [6].

Chapitre II : Formes pharmaceutiques : comprimés

1.2.1. Forme à libération accélérée

Caractériser par une vitesse de libération du (ou des) PA supérieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie [6].

1.2.2. Forme à libération retardée

Caractériser par une libération différée de (ou des) PA. Les formes à libération retardée sont principalement les formes gastro-résistantes [6].

1.2.3. Forme à libération prolongée

Caractériser par une vitesse de libération du (ou des) PA inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie [6].

2. Les comprimés

2.1. Définition

Les comprimés sont des « préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules » [7].

2.2. Adjuvants

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent [6,7].

- **Diluants** : ils permettent de compléter le volume lorsque celui de PA est insuffisant.
- **Agglutinants** ou **liants** : ils servent à lier des particules entre elles.
- **Lubrifiants** ou **glissants** : les lubrifiants rendent le grain plus fluide, l'empêchent d'adhérer aux poinçons et à la matrice, et transmettent les forces de compression.
- **Délimitants** ou **désagrégeants**: accélération de la désintégration du comprimé après son ingestion.

2.3. Les différents types de comprimés

2.3.1. Comprimés non enrobés (nus) : comprennent des comprimés à couches uniques et des comprimés à couches multiples disposés parallèlement ou concentriquement [6].

Chapitre II : Formes pharmaceutiques : comprimés

2.3.2. Comprimés enrobés : sont des comprimés dont la surface est recouverte d'une ou de plusieurs couches de mélanges ou de substances divers (résines, gommés, sucres,...). Le but de l'enrobage est de rendre le médicament plus agréable en masquant la saveur désagréable, de protéger le PA contre l'action des agents extérieurs (eau, oxygène, lumière...) ou l'action des sucs digestifs, de protéger la muqueuse digestive contre l'action d'un PA irritant, de modifier la libération du PA, et de prévenir certaines incompatibilités [6].

2.3.2.1. Procédés d'enrobage

- **Dragéification :** elle consiste à recouvrir le noyau d'une couche de sucre. Le sucre, appliqué sous forme de sirop sur les comprimés mis en mouvement dans la turbine, puis évaporer le solvant, de façon à cristalliser le sucre [6].
- **Enrobage à base de poudres :** même principe avec la dragéification mais ici le sucre est remplacé par des poudres insolubles pour le grossissage [6].
- **Enrobage par film ou pelliculage :** consiste à enrober un comprimé avec des agents filmogène. En séchant, ces agents vont former une fine pellicule autour du comprimé. Les produits filmogènes les plus utilisés sont des dérivés de la cellulose, des PEG de haut poids moléculaire, des dérivés acryliques, méthacryliques ou vinyliques, additionnés généralement d'un plastifiant [6].

2.3.3. Comprimés effervescents : le délitement de ces comprimés est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique résultant de l'action d'un acide organique sur un carbonate (bicarbonate de sodium, de calcium, de magnésium, ...). Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant absorption [6,7].

2.3.4. Comprimés solubles : ce sont des comprimés non enrobés ou pelliculés destinés à être dissous dans de l'eau avant l'administration [7].

2.3.5. Comprimés dispersibles : ce sont des comprimés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration [7].

Chapitre II : Formes pharmaceutiques : comprimés

2.3.6. Comprimés à utiliser dans la cavité buccale : ce sont des comprimés généralement non enrobés doivent se désagréger ou se dissoudre dans la bouche [7].

2.3.7. Comprimés gastro-résistant : sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'action du suc gastrique et à libérer le ou les PA dans le suc intestinal [6,7].

2.3.8. Comprimés à libération modifiée : sont des comprimés enrobés ou non. Ils sont préparés avec des substances auxiliaires spéciales ou par des procédés particuliers ou bien par les deux en même temps. Le but est de modifier la vitesse ou le lieu de libération de PA [7].

2.4. Procédé de fabrication

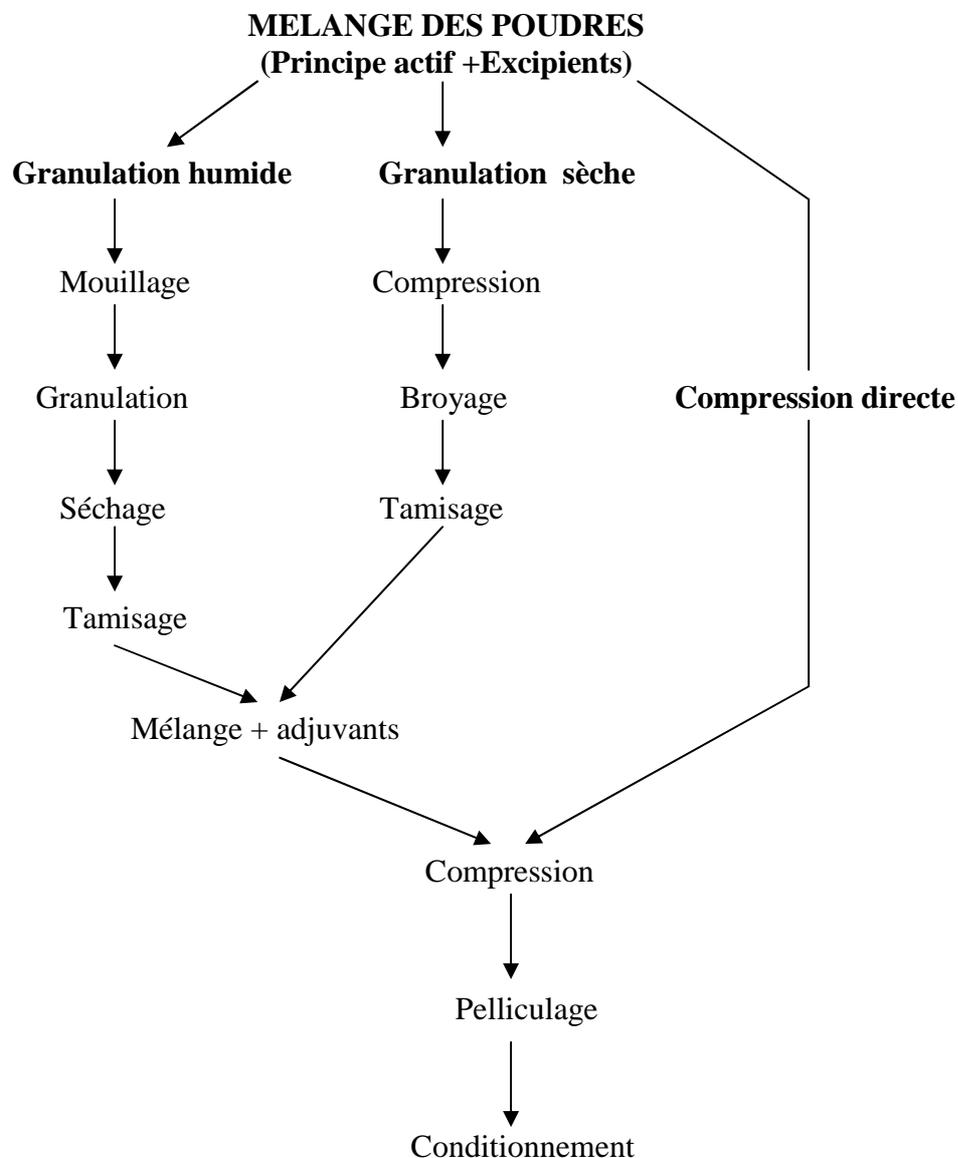


Figure 03 : différentes possibilités de fabrication des comprimés [6,7].

Chapitre II : Formes pharmaceutiques : comprimés

1. Mélange des poudres

Le mélange est une opération fondamentale car elle intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Cette opération consiste à mélanger le PA avec une partie des adjuvants pour avoir un mélange homogène [6,7].

2. Granulation

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains. Selon les caractéristiques du principe actif, on aura recours soit à la granulation par voie humide soit à la granulation par voie sèche [6,7].

➤ Granulation humide

Le mélange est additionné d'un liquide de mouillage (souvent de l'eau, seul ou additionnée d'un liant), le mouillage est assuré dans des mélangeur-malaxeur. La granulation qui suit est réalisée dans des granulateurs rotatifs ou oscillants, avec séchage en étuve ou dans des séchoirs à lit fluidisé. Les granulés sont ensuite tamisés, mélangés aux adjuvants avant de faire l'objet de la compression [6,7].

➤ Granulation sèche

Rarement employée, elle est destinée à la formulation de PA ne supportant pas l'humidité ni la chaleur du séchage. On réalise une compression préliminaire, avec obtention des briquettes qui sont ensuite concassées dans des broyeurs [6,7].

3. Compression

La compression est une opération qui consiste à faire subir une pression à des particules (poudre ou mélange pulvérulent) afin d'aboutir à des comprimés.

La compression s'effectue dans une chambre de compression dont le volume est adapté à la dose médicamenteuse choisie, elle est limitée latéralement par les parois d'un bâti appelé matrice et aux 2 extrémités par 2 surfaces mobiles appelés poinçons dont le mouvement relatif réalise l'effet de compression [6,7].

Chapitre II : Formes pharmaceutiques : comprimés

4. Conditionnement

Le conditionnement est l'opération complémentaire de la mise en forme, il consiste à enfermer la préparation dans une enveloppe, de forme et de matière variées, et à donner ainsi au médicament son aspect définitif, facilement utilisable par le malade.

Le conditionnement d'un médicament comporte un conditionnement primaire et secondaire :

➤ Conditionnement primaire

C'est la phase où le médicament est mis dans son enveloppe de protection. On assiste pour cela à une variété de conditionnement primaire selon la nature ou la forme médicamenteuse. Le conditionnement primaire doit au moins porter: la DCI, le numéro de lot et la date de péremption, le nom de l'entreprise et de l'exploitant du médicament et si nécessaire du fabricant [6,7].

➤ Conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire est en général un étui dans lequel sont introduits un ou plusieurs conditionnements primaires avec une notice [6,7].

On appelle un procédé de fabrication l'ensemble des opérations qui aboutissent au conditionnement secondaire.

Chapitre III :

Validation de process

Chapitre III : Validation de process

Introduction

Le développement d'un médicament est un procédé long, impliquant la découverte de la molécule active, les essais laboratoires, les études sur l'animal, les essais cliniques et les enregistrements réglementaires.

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. Pour cette raison, la validation pharmaceutique et les contrôles de procédé sont importants.

Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

La qualification de l'équipement ainsi que la formation et la qualification du personnel sont des pré-requis avant la validation. Par la suite une assurance du maintien des performances du système sera systématiquement délivrée.

1. Définition de la validation

Le terme « validation » signifie l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement, produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés [8].

2. Objectif de la validation

L'industrie pharmaceutique utilise des matériels chers, des installations et des équipements sophistiqués et du personnel qualifié. L'utilisation efficace de ces ressources est nécessaire pour le succès continu de l'industrie : il ne serait pas possible d'utiliser les équipements sans savoir s'ils produisent le médicament ayant les qualités requises. Les industries pharmaceutiques sont donc concernées par la validation, pour l'assurance de la qualité, la réduction des coûts et obéir aux autorités réglementaires. De plus, une étude détaillée, un contrôle du procédé de fabrication et une validation sont nécessaires pour diminuer les échecs et augmenter la productivité [9].

La validation des procédés de fabrication a pour principal objectif de fournir la preuve écrite que le procédé est capable, avec reproductibilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée. Il est admis que la validation de procédé doit être achevée avant la commercialisation du produit fini (validation prospective). Dans le cas où cela n'est pas possible, il peut être nécessaire de valider le procédé pendant la production de routine

Chapitre III : Validation de process

(validation concomitante). Les procédés qui ont déjà été utilisés pendant un certain temps sans aucun changement significatif, peuvent aussi être validés selon un protocole approuvé (validation rétrospective) [9].

3. Aspect réglementaire

- **Au niveau national** : il n'existe pas de réglementation algérienne, dans l'industrie on a toujours recours à la réglementation internationale.

- **Au niveau international** : 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 [10].

- **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 [11].

- **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 [12].

4. Validation du procédé de fabrication

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

- Selon les instances européennes du médicament 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 [13].

- Selon les instances américaines 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 » [14].

- 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 » [15].

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

4.1. Validation prospective

C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit [9].

4.2. 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 [16].

C'est une validation de procédé basée sur une compilation de résultats existant pour le produit commercialisé.

Chapitre III : Validation de process

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...). Elle peut être utilisée par exemple pour d'anciens produits non validés lors de leur mise sur le marché mais devant l'être à présent pour être conformes aux exigences réglementaires [17].

La validation rétrospective pourrait aussi être employée pour fournir des données supplémentaires pour compléter la validation prospective et construire la confiance en un procédé de fabrication particulier ou le contester après réception des résultats [9].

4.3. Validation concomitante (ou 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. Dans un nombre limité de cas, il peut être impossible d'achever la validation d'un procédé (manque de données disponibles) parce que : [18].

- 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).

5. Maitrise des changements, revue qualité périodique et revalidation

5.1. Maitrise des changements

La maitrise des changements est un système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs, susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure [19].

5.2. 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

Chapitre III : Validation de process

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 [9].

5.3. 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 » [20].

Les changements typiques requérant une revalidation sont récapitulés dans le Tableau suivant :

Chapitre III : Validation de process

Tableau 03 : Changements nécessitant une revalidation et évaluation de l'impact [9].

Changements nécessitant une revalidation	Impact d'un changement
Formulation	Reproductibilité du procédé de fabrication Modification des propriétés physico-chimiques du lot
Approvisionnement en principe actif / matière première	Stabilité du produit fini Comportement pendant la fabrication Propriétés physico-chimiques (densité, viscosité,.....)
Procédé / paramètre critique du procédé	Qualité du produit fini
Extension des limites d'un paramètre critique du procédé	Reproductibilité de la qualité du produit fini Démontrer que ce paramètre n'est plus critique
Matériaux de conditionnement primaire	Stabilité du produit fini Comportement pendant la fabrication
Locaux / installations / site de fabrication	Environnement modifié, validation initiale obsolète
Equipements	Qualité du produit fini Comportement pendant la fabrication
Hors-spécifications / déviations répétées	Qualité du produit fini

6. Autres types de validations

6.1. Validation des méthodes analytiques

La méthode d'analyse se définit comme étant la manière dont une analyse est réalisée. Chaque étape doit être décrite en détail. Il faut décrire notamment, mais non exclusivement, la préparation de l'échantillon, de l'étalon de référence et des réactifs, l'utilisation des appareils, la production de la courbe d'étalonnage, l'application des formules de calcul....[21].

La démarche à suivre ne se limite pas à la production de procédures dont le suivi assure la traçabilité totale des résultats, Elle intègre également la qualification de

Chapitre III : Validation de process

l'appareillage utilisé, son suivi et surtout la validation de la méthode de dosage qui permet de prouver que cette méthode répond bien aux besoins pour lesquels elle a été développée, avec la possibilité de la transférer dans un autre laboratoire.

Ceci impose une caractérisation précise des critères de la méthode : Sélectivité, spécificité, exactitude, répétabilité, reproductibilité, linéarité, seuils de quantification et de détection, et robustesse [22].

6.2. Validation des méthodes de nettoyage

Afin que la qualité des produits fabriqués sur un équipement soit conforme aux spécifications, l'efficacité des procédés de nettoyage doit être démontrée scientifiquement et de manière documentée à l'aide de méthodes analytiques validées, spécifiques ou non spécifiques. La sensibilité de la méthode utilisée doit permettre la détection des résidus, et sa limite de détection doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu acceptable établi [9].

6.3. Validation des équipements (Qualification)

Le terme qualification est utilisé pour les équipements, installations, utilités et locaux. La validation du procédé de fabrication ne peut être réalisée que sur des équipements qualifiés.

La qualification est essentielle pour une mesure précise et juste : si le matériel n'est pas qualifié, assurant que les résultats indiqués sont dignes de confiance, tout autre travail basé sur l'utilisation de ce matériel sera suspect. La qualification est « l'action de fournir et documenter que l'équipement ou les matériels annexes sont correctement installés, fonctionnent correctement et fournissent en réalité les résultats attendus. La qualification est partie intégrante de la validation mais les étapes de qualification seules ne constituent pas la validation de procédé [21].

Partie expérimentale

Chapitre IV :

Le procédé de fabrication

Chapitre IV : Procédé de fabrication

L'objectif de ce chapitre est de décrire le procédé de fabrication de la spécialité SECTRAL[®] 400 mg comprimé pelliculé sur le site Winthrop Pharma Saïdal, et les prélèvements effectués pour le contrôle afin de valider ce procédé de fabrication.

1. Composition qualitative de produit

Etant donné que notre travail s'effectue sur les comprimés Sectral 400 mg comprimés pelliculés, nous listons dans le tableau 04 la composition qualitative de ce produit ainsi que la fonction de chaque composant.

Tableau 04 : Composition qualitative du Sectral 400 mg comprimés pelliculés [23,24].

Composants	Fonction	Référence analytique
Acébutolol chlorhydrate	Principe Actif	Ph.Eur 7 ^{ème} édition
Lactose monohydraté	Diluant	Ph.Eur 7 ^{ème} édition
Amidon de blé	Liant - Désintégrant	Ph.Eur 7 ^{ème} édition
Talc	Agent d'écoulement	Ph.Eur 7 ^{ème} édition
Silice Colloïdale anhydre (Aérosil 200)	Agent d'écoulement	Ph.Eur 7 ^{ème} édition
Povidone K30	Liant	Ph.Eur 7 ^{ème} édition
Stéarate de magnésium végétal MF-2V	Lubrifiant	Ph.Eur 7 ^{ème} édition
OPADRY OY-S 38906 : Constitué de : Méthyle, hydroxypropylméthylcellulose, Polyéthylène glycol 6000, Oxyde de titane.	Agent de pelliculage	Dossier fournisseur
Eau purifiée	Agent de mouillage et pelliculage	Ph.Eur 7 ^{ème} édition

2. Composition du conditionnement

Le tableau suivant résume la composition du conditionnement primaire et secondaire et leurs références analytiques :

Chapitre IV : Procédé de fabrication

Tableau 05 : Composition du conditionnement primaire et secondaire [23,24].

Article de conditionnement	Fonctions	Référence analytique
Film aluminium SECTRAL 400 mg comprimé pelliculé	Conditionnement primaire	Ph. Eur. 7 ^{ème} édition
Film PVC / PE/ PVDC transparent		
Notice SECTRAL 400 mg comprimé pelliculé	Conditionnement secondaire	Procédure interne
Etui SECTRAL 400 mg comprimé pelliculé		

2.1. Conditionnement primaire

Les comprimés sont contenus dans les alvéoles thermoformées d'une plaquette constituée d'une feuille semi-rigide en PVC incolore et transparente, d'une épaisseur appropriée, recouverte d'un double film constitué de Polyéthylène PE et de chlorure de polyvinylidène PVDC. Ces alvéoles sont obturées par thermoscellage à l'aide d'un film d'aluminium d'une épaisseur appropriée. Chaque plaquette renferme 10 comprimés [23,24].

2.2. Conditionnement secondaire

La présentation par étui est la suivante :

- 1 notice.
- 3 plaquettes de 10 comprimés chacune.
- 1 vignette portant essentiellement le nom, le numéro de lot et la date de péremption du produit.

3. Description du procédé de fabrication

3.1. Structure de lot : Chaque lot est composé de deux fractions A et B.

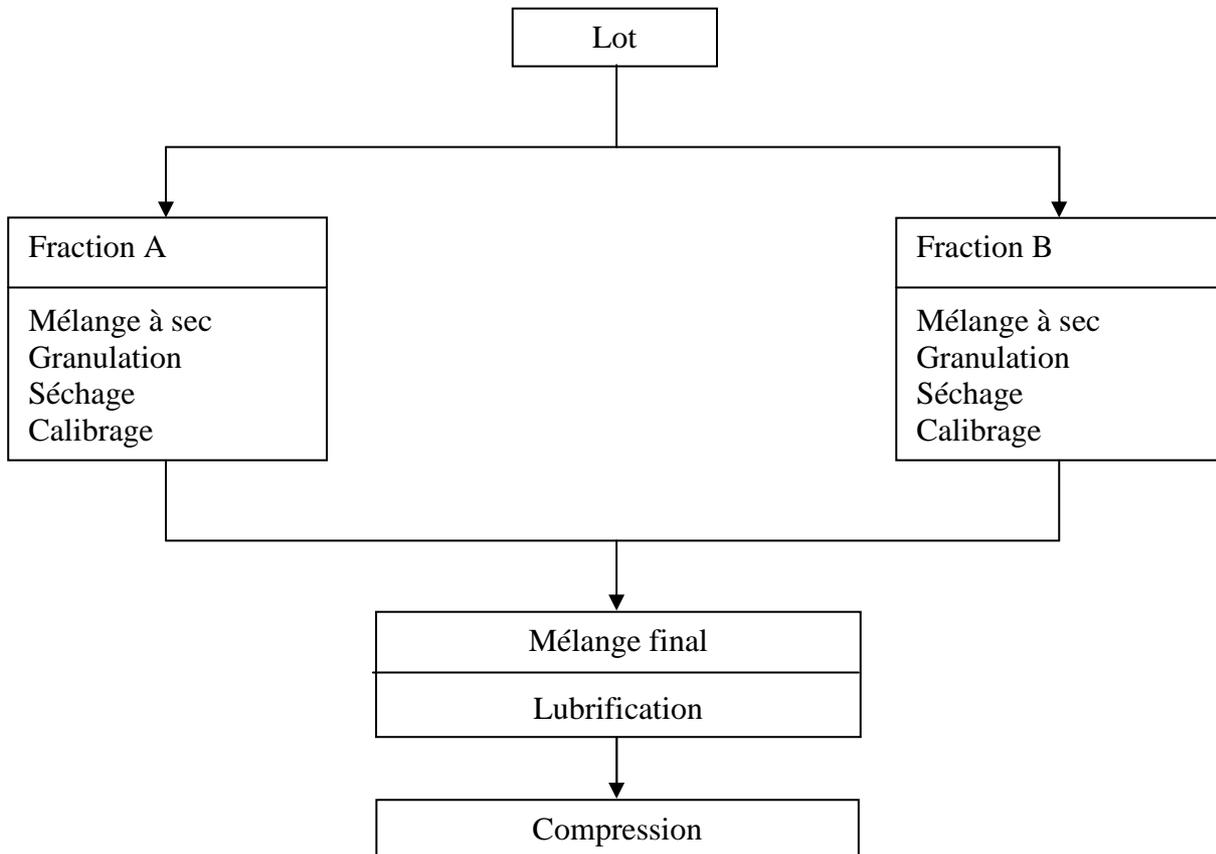


Figure 09 : Structure de lot

3.2. Procédé de fabrication

Les opérations de fabrication sont réalisées dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les recommandations de dossier AMM.

Le diagramme suivant résume les séquences des étapes du procédé, et les contrôles en cours de fabrication à effectuer [23,24].

Chapitre IV : Procédé de fabrication

Composants	Opérations	Equipements	Etape	Contrôles en cours de fabrication
	Vérification de la propreté du matériel et des locaux.		0	
Chlorhydrate d'acébutolol, Silice Colloïdale Anhydre (Aérosil 200), Talc Lactose, Povidone PVP K30. Opadry, Stéarate de magnésium végétal	Pesée des matières premières (PA et excipients) en 2 fractions A et B.	plateforme de pesée	1	Vérification des paramètres critiques des équipements et des matières premières.
Eau purifiée chaude, Povidone PVP K30	Préparation de la solution de mouillage	Cuve de préparation	2	L'aspect de la solution de mouillage
Amidon de blé Chlorhydrate d'acébutolol, Silice Colloïdale Anhydre (Aérosil 200), Talc, Lactose	Mélange à sec de la phase interne fraction A	Mélangeur-Granulateur	3	Inspection visuelle
Mélange étape 4 Solution étape 3	Granulation de la phase interne fraction A	cuve Mélangeur-Granulateur	4	Aspect du granulé
Granulé étape 5	Séchage de la phase interne fraction A	lit d'air fluidisé	5	Humidité résiduelle du granulé après séchage
Granulé étape 6	Calibrage de la phase interne fraction A	calibreur oscillant	6	Masse du granulé calibré Humidité résiduelle du granulé calibré.

Chapitre IV : Procédé de fabrication

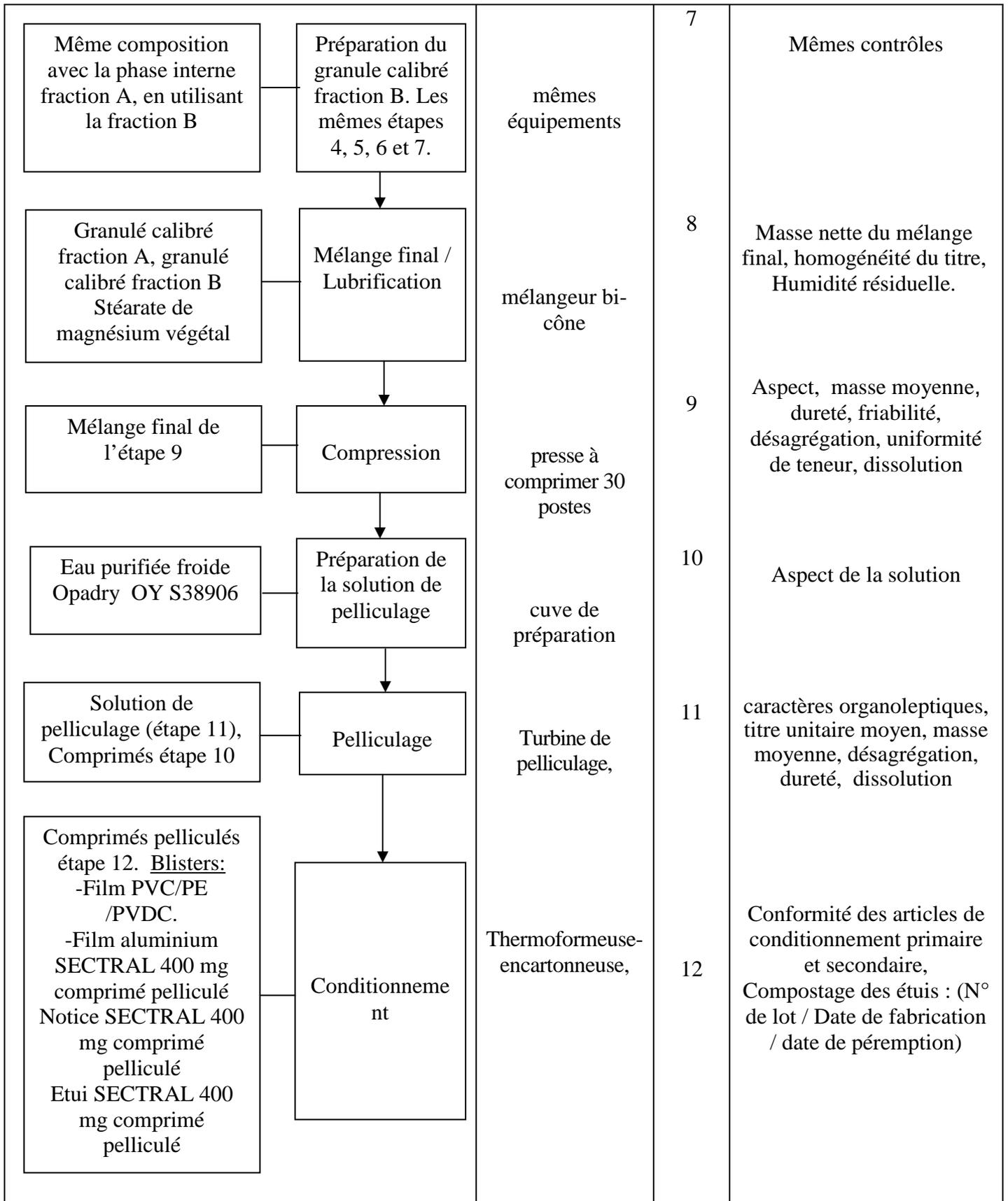


Figure 10 : Diagramme du procédé de fabrication du Sectral 400 mg comprimés pelliculés.

Chapitre IV : Procédé de fabrication

Etape 3 : mélange à sec

L'introduction des matières premières dans le mélangeur granulateur se fait, en respectant les quantités et l'ordre de l'introduction. Avant de mettre le mélangeur granulateur en marche, on procède à l'inertisation de l'enceinte par l'introduction de l'azote dans le mélangeur à travers une vanne pour baisser le taux d'oxygène dans l'enceinte, puis on met le mélangeur granulateur en marche à une vitesse et un temps appropriés.

Etape 4 : granulation

L'introduction de la solution de mouillage dans le mélangeur granulateur se fait sous pression convenable à travers une buse qui relie le mélangeur granulateur à la cuve. La granulation de mélange humide se fait pendant une période appropriée jusqu'à avoir un point de granulation bien déterminé, puis on évacue l'azote en introduisant l'air dans l'enceinte et on arrête le mélangeur granulateur. On continue la granulation en ajoutant une quantité convenable d'eau purifiée chaude sur une période appropriée jusqu'à atteindre un autre point de granulation bien définie.

Etape 5 : séchage

Le séchage de granulé se fait dans un sécheur à lit d'air fluidisé, l'opération passe par trois étapes : préchauffage, chauffage et le refroidissement. Chaque étape est caractérisée par une température, une durée et une ouverture de clapet de lit d'air fluidisé.

Etape 8 : mélange final / lubrification

Dans un mélangeur bi-cône, on combine les deux fractions A et B de granulé, en ajoutant le stéarate de magnésium, puis on mélange, tous durant une période définie et à une vitesse convenable.

Etape 9 : compression

La compression de mélange lubrifié se fait dans une presse à comprimés rotative équipée de poinçons supérieurs gravés RPR 114 et poinçons inférieurs non gravés. Les comprimés sont oblongues biconvexes.

Chapitre IV : Procédé de fabrication

Etape 11 : pelliculage

L'enrobage par film (pelliculage) est réalisé dans une turbine de pelliculage, l'opération consiste à pulvériser la solution de pelliculage sur les comprimés nus. Ce procédé repose sur les étapes suivantes :

- Préchauffage : on démarre la rotation du tambour, puis on injecte un air chaud dans la turbine jusqu'à avoir une température bien déterminée dans le lit des comprimés nus.

Cette étape est caractérisée par le débit, la température de l'air entrant, et la vitesse de tambour.

- Pelliculage : le pelliculage se fait par pulvérisation d'une quantité déterminée de la solution de pelliculage sur les comprimés nus à l'aide des pistolets tout en respectant les paramètres suivants : la température de l'air entrant, la vitesse de tambour, le temps de pelliculage, et la vitesse de la pompe d'injection.

- Refroidissement : à la fin de pelliculage, on lance le refroidissement des comprimés pelliculés pendant une durée bien déterminée avec une température et un débit de l'air entrant appropriés et une vitesse de tambour convenable.

4. Prélèvements des échantillons

4.1. Mélange final

Dix prélèvements de 1100 mg à 1500 mg sont effectués à 3 niveaux équidistants dans le mélangeur (haut, milieu et bas), pour chaque lot de validation suivant le plan ci-dessous :

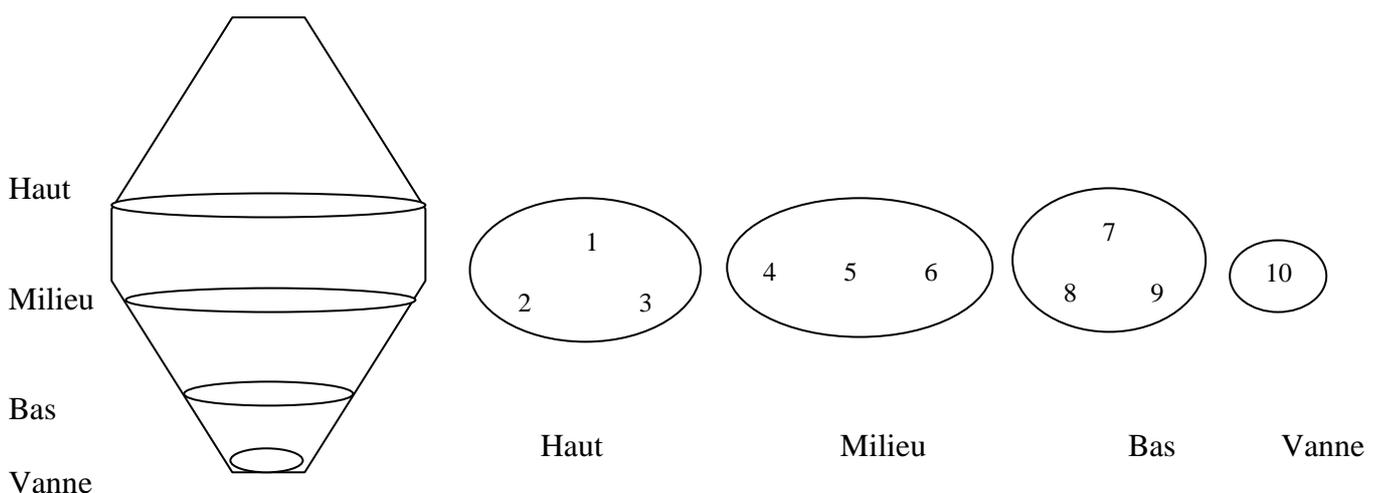


Figure 11: Zones de prélèvement du mélange final [23].

4.2. En cours de compression

Cinque (05) prélèvements de 54 comprimés, sont réalisés tout au long de l'étape de compression (T_1 , T_2 , T_3 , T_4 , et T_5), au démarrage de compression puis chaque 15 minute et en fin de compression pour chaque lot de validation [23].

4.3. En fin de pelliculage

Un prélèvement de 93 comprimés en fin de pelliculage a été réalisé pour chaque lot de validation [23].

4.4. Produit fini

Cinq (5) UV, sont prélevés à trois endroits différents (début, milieu et fin de conditionnement) pour chaque lot de validation [23].

Chapitre V :

Matériels et méthodes

I. Matériels

1. Matières premières et réactifs

- Chlorhydrate d'acébutolol (99.5 %), étalon;
- Acétonitrile grade HPLC ;
- Potassium dihydrogenophosphate KH_2PO_4 ;
- Acide phosphorique H_3PO_4 (d=1.70), 85% ;
- Acide chlorhydrique HCl 37% ;
- Chloroforme ;
- Méthanol ;
- Acide acétique ;
- Eau purifiée.

2. Appareillages et équipements

- Agitateur /plaque chauffante;
- Balance analytique;
- Duromètre;
- Appareil pour test de délitement : Délitest;
- Dessiccateur;
- Chromatographe (HPLC) (WATERS Module de séparation E2695, injecteur automatique, carousel de 120 vials. Détecteur UV/VISIBLE 2487) ;
- Spectrophotomètre UV/Visible à balayage ;
- Chambre de détection UV pour chromatographie sur couche mince;
- pH mètre de paillasse ;
- Dissolutest.

3. Verreries et autres

- Fioles jaugées : 10 ml, 100 ml, 200 ml, 500 ml, 1000 ml et 5000 ml ;
- Pipettes graduées: 1 ml, 5 ml et 10 ml ;
- Poires pour pipette ;
- Erlenmeyers ;
- Béchers ;
- Eprouvettes graduées en verre 10 ml, 50 ml, 1000 ml et 2000 ml ;
- Mortiers en verre ;

- Flacons HPLC ;
- Vials ;
- Papier filtre ;
- Plaques CCM : Gel de silice GF 254 ;
- Cuve de migration pour CCM ;
- Spatules;
- Barreaux magnétiques ;
- Microseringue 50 μ l ;
- Pissettes à eau ;
- Gants et lunettes de sécurité.

II. Méthodes

1. Dosage de l'acébutolol et recherche des apparentées par HPLC

1.1. Phase stationnaire

- Gel silice post greffée C18 octadécylsilylé ;
- Granulométrie : 5 μ m ;
- Longueur : 12.5 cm ;
- Diamètre interne : 4.6 mm.

1.2. Conditions opératoires

- Débit : 1 ml/min ;
- Volume d'injection : 10 μ l ;
- Détection UV : 230 nm.

1.3. Préparation de la solution tampon phosphate 0.01M, pH = 4

Dans une fiole jaugée de 1000 ml, dissoudre 1.36 g de potassium dihydrogenophosphate dans 200 ml d'eau purifiée, puis compléter au trait de jauge. Ajuster le pH de la solution à pH 4.00 avec l'acide phosphorique dilué au 1/100 [24].

1.4. Préparation de la phase mobile pour HPLC

Dans un flacon de phase mobile pour HPLC on mélange 575 ml d'Acétonitrile, 125 ml de la solution tampon phosphate 0.01M, pH = 4 et 450 ml d'eau purifiée, agiter à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 3 minutes [24].

1.5. Préparation de la solution témoin HPLC : Solution T

Chapitre V : Matériels et Méthodes

Dans une fiole jaugée de 100 ml, peser 117 mg de chlorhydrate d'acébutolol standard, dissoudre dans 40 ml d'eau puis compléter au trait de jauge avec le même solvant. Dans une autre fiole jaugée de 100 ml, prélever 5 ml de la solution précédente, ajouter 10 ml de HCl 0.1N puis compléter avec l'eau jusqu'au trait de jauge [24].

1.6. Préparation des solutions essais : Solution E

1.6.1. Etape de préparation du mélange final

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 140 mg du mélange, ajouter 40 ml d'eau. Agiter pendant 1 heure puis compléter jusqu'au trait de jauge avec l'eau. Filtrer à travers un papier filtre de 0.45 μm environ 10 ml. Dans une fiole de 100 ml, prélever 5 ml du filtrat, ajouter 10 ml de HCl 0.1N puis compléter avec l'eau jusqu'au trait de jauge [24].

1.6.2. Etape de compression : comprimés nus

Peser individuellement 10 comprimés, déposer chaque comprimé dans une fiole jaugée de 500 ml, ajouter 200 ml d'eau. Agité pendant 1 heure puis compléter jusqu'au trait de jauge avec l'eau. Filtrer à travers un papier filtre environ 20 ml. Dans une fiole jaugée de 200 ml prélever 15 ml de filtrat, ajouter 50 ml de HCl 0.1N puis compléter avec l'eau purifiée au trait de jauge [24].

1.6.3. Etape de pelliculage et produit fini

Dans un mortier broyer 20 comprimés, puis dissoudre 140 mg de broyat dans une fiole jaugée de 100 ml contenant 40 ml d'eau purifiée. Agiter pendant 1 heure puis compléter jusqu'au trait de jauge avec l'eau. Filtrer à travers un papier filtre environ 10 ml. Dans une fiole de 100 ml, prélever 5 ml du filtrat, ajouter 10 ml de HCl 0.1N puis compléter avec l'eau jusqu'au trait de jauge [24].

1.7. Préparation de la solution SD

Dans une fiole de 200 ml, introduire 1 ml de la solution témoin (Solution T) et compléter avec l'eau au trait de jauge [24].

2. Identification de l'acébutolol par CCM

2.1. Préparation de la phase mobile pour CCM

Dans une cuve CCM, mélanger 60 ml de chloroforme, 20 ml de méthanol et 5 ml d'acide acétique [24].

2.2. Préparation des solutions Témoins

➤ Solution à 1% en base d'acébutolol : Solution T₁

Dans une fiole jaugée de 10 ml dissoudre 110 mg de chlorhydrate d'acébutolol dans le méthanol et compléter au trait de jauge avec le même solvant, et filtrer à travers un papier filtre [24].

➤ Solution à 0.01% en base d'acébutolol : Solution T₂

Dans une fiole de 100 ml, introduire 1 ml de la solution témoin (Solution T₁) et compléter avec le méthanol au trait de jauge [24].

2.3. Préparation de la solution Essai

Dans un mortier broyer 20 comprimés, puis dissoudre 133 mg de broyat dans 10 ml de méthanol, et filtrer à travers un papier filtre.

3. Dissolution

3.1. Conditions opératoires

- Dissolutest à palette (6 bacs) ;
- Vitesse de rotation : 100 tr/min ;
- Capacité du bac de dissolution : 1000 ml ;
- Milieu de dissolution : HCl 0.1N ;
- Dosage par spectrophotométrie UV à 233 nm ;
- La cuve de référence contenant l'eau.

3.2. Préparation de la solution Essai : Solution E

Peser individuellement 6 comprimés, déposer chaque comprimé dans un bac de dissolution contenant 1000 ml du milieu de dissolution. Le temps du test est de 30 minutes.

Prélèver 10 ml de chaque vase et filtrer à travers un filtre de 0.45 µm de porosité, Effectuer une dilution 1/20^{ème} dans l'eau purifiée [24].

3.3. Préparation de la solution Témoin

Chapitre V : Matériels et Méthodes

Dans une fiole jaugée de 200 ml introduire 0.100g de chlorhydrate d'acébutolol et compléter avec le HCl 0.1N jusqu'au trait de jauge, Effectuer une dilution 1/50^{ème} dans l'eau purifiée [24].

4. Contrôles de pharmacotechnie

4.1. Résistance à la rupture des comprimés (dureté)

L'appareil est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. Le comprimé est placé entre les mâchoires. La résistance à la rupture des comprimés est mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement [3].

L'essai est réalisé sur 10 comprimés selon la monographie de la Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition [3].

4.2. Friabilité

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de vingt (20) comprimés exactement pesés avant et après essai. La perte en masse doit être inférieure à 1% [3].

4.3. Désagrégation

Placez 1 comprimé dans chacun des 6 tubes du râtelier, puis ajoutez un disque. Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion, l'eau purifiée maintenu à 37 ± 2 °C. Au temps indiqué, remontez le porte-tubes hors du liquide et examinez l'état des unités soumises à l'essai. Toutes les unités sont complètement désagrégées [3].

4.4. Humidité résiduelle

L'essai est réalisé avec une balance à infrarouge sur un échantillon de 5 g du mélange final à une température de 105 °C [24].

4.5. Contrôle de la masse moyenne

Pesez individuellement 20 comprimés, déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de 5 % de la masse moyenne, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10 % de la masse moyenne [3].

III. Expressions des résultats

1. Dosage de l'acébutolol

$$TM = \frac{0.9022 * SE * MT * MM}{ST * ME} * \frac{T}{100} \quad (1)$$

- **TM** : Titre unitaire moyen en mg d'acébutolol par comprimé ;
- **0.9022** : Le chlorhydrate d'acébutolol contient 90.22 g de base pour 100 g de matière première (le facteur représente le rapport de la masse molaire d'acébutolol sur la molaire de chlorhydrate d'acébutolol ;
- **SE** : Surface de pic de la solution essai ;
- **MT** : La masse de chlorhydrate d'acébutolol témoin ;
- **MM** : La masse moyenne des 20 comprimés ;
- **ST** : La surface de pic de la solution témoin ;
- **ME** : La masse de la poudre dissoudre ;
- **T** : Titre d'étalon utilisé en (%).

N.B : pour le mélange final, remplacer la masse moyenne des 20 comprimés par la masse théorique d'un comprimé (530 mg) [24].

2. Calcule de la valeur d'acceptation

Les exigences d'uniformité sont satisfaites si la valeur d'acceptation des 10 premières unités examinées est inférieure ou égale à L1. Si elle est supérieure à L1, effectuez l'essai sur les 20 unités suivantes et calculez la valeur d'acceptation. Les exigences d'uniformité sont satisfaites si la valeur d'acceptation finale des 30 unités est inférieure ou égale à L1 et si aucune teneur individuelle par unité n'est inférieure à $(1 - L2 \times 0,01) M$ ou supérieure à $(1 + L2 \times 0,01) M$ dans le calcul de la valeur d'acceptation dans l'essai d'uniformité de teneur ou de variation de masse. Sauf indication contraire, L1 est égal à 15 et L2 à 25 [25].

Chapitre V : Matériels et Méthodes

La valeur d'acceptation pour l'essai de variation de masse est calculée par la relation ci-dessous : [25].

$$VA = |M - \bar{X}| + ks \quad (2)$$

- **VA** : Valeur d'acceptation ;
- **M** : Valeur de référence ;
- **k** : Constante d'acceptation (n = 10 ; k = 2.4) ;
- **s** : Ecart type de l'échantillon : $\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
- \bar{X} : Moyenne des teneurs individuelles ;

$$x_i = w_i * \frac{A}{\bar{W}} \quad (3)$$

- x_i : Teneur individuelle estimée des unités examinées ;
- w_i : Masse individuelle des unités examinées ;
- **A** : Teneur en acébutolol, en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette (400 mg), obtenu par le dosage par HPLC ;
- \bar{W} : Moyenne des masses individuelle des 10 comprimés utilisés dans le dosage.

3. Dosage des impuretés

$$\% \text{ impuretés} = \frac{S_i * MT * 250 * 0.9022}{S_{SD} * ME * 45.1 * FR} \quad (4)$$

- S_i : Surface de pic correspondant à l'impureté i ;
- **MT** : La masse de chlorhydrate d'acébutolol témoin ;
- **0.9022** : Le chlorhydrate d'acébutolol contient 90.22 g de base pour 100 g de matière première;
- **250** : Facteur de dilution ;
- S_{SD} : La surface de pic de la solution SD ;
- **ME** : La masse de la poudre dissoudre ;
- **45.1** : La masse théorique centésimale de l'acébutolol base dans un comprimé ;
- **FR** : Facteur de réponse correspondant à l'impureté i.

Chapitre V : Matériels et Méthodes

Le temps de rétention et le facteur de réponse des impuretés sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 06 : Temps de rétention relatif et facteur de réponse des impuretés [26,27].

Impuretés	Temps de rétention relatif/PA	Facteur de réponse
Impureté D	Environ 0.22	0.4
Impureté B	Environ 0.30	1.0
Impureté E	Environ 0.67	0.5
Impureté C	Environ 1.69	1.6
Autres impuretés	-	1.0

Chapitre VI :

Résultats et discussion

Chapitre VI : Résultats et discussions

Introduction

Ce chapitre a pour objectif de passer en revue, de vérifier et d'analyser tous les résultats obtenus au cours des opérations de fabrication, conditionnement et contrôle des trois lots de validation du procédé de fabrication de Sectral 400 mg comprimés pelliculés. Il s'agit, en fait, de statuer sur la validation du nouveau procédé de fabrication de ce produit sur le site Winthrop Pharma Saïdal.

Nous regroupons tous les résultats obtenus pour les 3 lots de validation dans des tableaux pour chaque contrôle effectué sur le mélange final, les comprimés nus, les comprimés pelliculés, et produit fini dans l'atelier de fabrication et dans le laboratoire de contrôle qualité pour nous permettre de comparer les résultats des 3 lots et de prouver leur conformité.

I. Critères d'acceptation de la validation

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

- Trois lots consécutifs 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.

Chapitre VI : Résultats et discussions

II. Résultats et discussions

1. Mélange final

Sur l'ensemble du mélange final des 3 lots de validation, des contrôles de l'humidité résiduelle et de l'homogénéité de titre en acébutolol ont été réalisés pour déterminer si le séchage a été suffisant et pour s'assurer que le principe actif (acébutolol) est réparti dans le mélange de manière uniforme.

1.1. Humidité résiduelle

Les résultats obtenus sont conformes aux spécifications données par le protocole de validation, tous les résultants sont compris dans un intervalle de conformité (0,90-1,60 %) avec une variation d'un lot à un autre.

Ces résultats nous confirment le bon choix des paramètres critiques de séchage (température et temps de séchage) utilisés lors de la fabrication.

Le tableau suivant présente les résultats de l'humidité résiduelle du mélange final pour les 3 lots de validation.

Tableau 07 : Résultats de l'humidité résiduelle du mélange final pour les 3 lots de validation.

Humidité résiduelle : HR %		
Désignation	Normes	Résultats (%)
Lot 001	0,90-1,60	1,56
Lot 002		1,49
Lot 003		1,45

Tableau 07 : Résultats de l'humidité résiduelle du mélange final pour les 3 lots de validation.

1.2. Homogénéité du titre en acébutolol

L'essai a été réalisé sur 10 échantillons de différents niveaux du mélangeur pour déterminer la variation de la masse de l'acébutolol d'un niveau à un autre dans le mélangeur.

Les résultats obtenus présentent une homogénéité de titre dans les différents niveaux du mélangeur pour les 3 lots de validation et d'un lot à un autre, avec des variations qui ne peuvent être prises en compte.

Chapitre VI : Résultats et discussions

Le calcul de la valeur d'acceptation pour la variation de la masse pour les 3 lots de validation sont conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne 7^{ème} édition ($VA \leq L1$; $L1 = 15$).

Ces résultats confirment la répartition homogène de l'acébutolol dans le mélange et le bon choix des paramètres critiques de mélange (temps et vitesse de mélange).

Le tableau suivant présente les résultats de test d'homogénéité de titre en acébutolol de mélange final pour les 03 lots de validation :

Tableau 08 : Résultats de test d'homogénéité de titre en acébutolol pour les 03 lots de validation.

Test	Normes		Résultats (mg)			
	Désignation		Lot 001	Lot 002	Lot 003	
Homogénéité du titre en acébutolol		VA < L1 (L1 =15) sur 10 unités.	HD	404,25	399,17	404,50
	HM		398,66	399,93	382,39	
	HG		413,01	395,21	387,95	
	MD		390,79	398,88	404,56	
	MM		405,43	389,58	403,10	
	MG		402,94	402,93	413,15	
	BD		402,82	419,33	385,89	
	BM		400,88	394,67	408,76	
	BG		409,08	396,41	380,48	
	Vanne		398,35	388,60	381,50	
	Moyenne		402,60	398,50	395,20	
	Valeur d'acceptation (VA)		3,7	5,2	7,6	

2. Comprimés en cours de compression (comprimés nus)

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

Chapitre VI : Résultats et discussions

2.1. Contrôles effectués dans l'atelier de fabrication (contrôles in process)

2.1.1. Aspect des comprimés

Un contrôle visuel de l'aspect a été réalisé sur 10 comprimés au démarrage de compression puis chaque 15 minutes, les résultats sont conformes aux spécifications de protocole de validation (comprimés oblongs biconvexes blancs crème avec une face neutre et une face gravée RPR 114).

2.1.2. Friabilité

Le test de friabilité a été réalisé sur 20 comprimés en sortie de presse lors de réglage de la machine puis au démarrage et en fin de compression pour chaque lot.

Les résultats sont conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne 7^{ème} édition avec des variations d'une étape à une autre et d'un lot à un autre qui ne peuvent pas être prise en compte.

Les résultats obtenus pour le contrôle de friabilité des comprimés nus sont présentés dans Le tableau ci-dessous.

Tableau 09 : Résultats de contrôle de friabilité des comprimés nus des 3 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (%)			
Friabilité	Perte de masse \leq à 1,00 %	Etape	Lot 001	Lot 002	Lot 003
		Réglage	0,11	0,17	0,14
		Début	0,16	0,16	0,14
		Fin	0,12	0,22	0,16

2.1.3. Résistance à la rupture (dureté)

Le contrôle de la résistance à la rupture a été réalisé sur 10 comprimés en sortie de presse lors de réglage de la machine puis au démarrage et en fin de compression pour chaque lot.

Les résultats de cette réponse 'dureté' ou 'résistance à la rupture' obtenus sont satisfaisants aux spécifications du protocole de validation. D'après ces résultats nous avons démontrés que la force de compression utilisée dans la fabrication est convenable.

Les résultats obtenus pour le contrôle de dureté des comprimés nus sont présentés dans Le tableau 10.

Chapitre VI : Résultats et discussions

Tableau 10 : Résultats de contrôle de dureté des comprimés nus des 3 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (KP)			
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Résistance à la rupture (dureté)	Moyenne \geq 6 KP	1	10,0	11,2	11,8
		2	9,8	10,5	11,9
		3	8,4	10,7	12,3
		4	11,1	11,2	12,3
		5	9,7	12,0	9,6
		6	12,4	12,0	12,3
		7	8,8	8,9	12,0
		8	8,9	13,9	12,1
		9	10,2	12,3	10,3
		10	9,6	12,0	10,1
		Moyenne	9,9	11,5	11,5
		1	10,1	11,1	9,8
		2	11,6	11,6	9,9
		3	10,4	11,2	10,4
		4	8,9	12,0	9,1
		5	8,6	11,5	9,6
		6	10,1	12,0	10,4
		7	9,9	11,4	10,2
		8	9,7	9,3	10,2
		9	13,4	11,7	10,8
		10	10,4	11,5	10,4
		Moyenne	10,3	11,3	10,1
		1	10,3	11,4	10,6
		2	11,3	10,4	11,2
		3	9,1	12,1	10,4
		4	8,2	12,0	9,9
		5	7,7	11,6	11,6
		6	9,2	10,7	11,2
		7	9,9	12,2	10,3
		8	10,4	9,8	10,7
		9	10,0	11,5	11,6
		10	8,9	10,0	10,7
		Moyenne	9,5	11,2	10,8

2.2. Contrôles effectués au niveau de laboratoire de contrôle qualité

2.2.1. Uniformité de masse

Les résultats obtenus sont satisfaisants aux spécifications de la pharmacopée européenne 7^{ème} édition, avec une homogénéité de masse dans les 3 lots.

Chapitre VI : Résultats et discussions

Cette uniformité de masse est due à l'homogénéité de remplissage de la chambre de compression pour tous les comprimés fabriqués.

Le tableau 11 présente les résultats de contrôle d'uniformité de masse des comprimés nus pour les 03 lots de validation :

Tableau 11 : Résultats de contrôle de masse moyenne des comprimés nus des 3 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (mg)			
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Uniformité de masse	Au plus 2 comprimés hors écart +/- 5% 0 comprimés hors écart +/- 10 %	1	533,2	528,2	527,2
		2	532,1	534,1	536,0
		3	522,3	534,0	526,2
		4	534,1	519,3	535,1
		5	527,0	536,1	528,3
		6	529,1	529,1	523,1
		7	524,2	521,2	535,2
		8	523,2	528,0	541,0
		9	526,0	531,2	541,1
		10	524,1	539,0	530,2
		11	530,0	526,1	532,0
		12	540,3	530,3	536,2
		13	543,0	537,0	521,1
		14	543,1	536,2	530,1
		15	540,2	538,0	538,0
		16	533,3	538,1	535,3
		17	515,3	543,2	540,2
		18	529,0	541,2	544,1
		19	540,1	532,0	530,1
		20	532,0	542,3	529,3
			Moyenne	531,1	532,8
	Min	515,3	519,3	521,1	
	Max	543,1	543,2	544,1	
	MM ± 5 %	504,5 à 557,7	506,2 à 559,4	506,3 à 559,5	
	MM ± 10%	478,0 à 584,2	479,5 à 586,6	479,6 à 586,2	

2.2.2. Contrôle d'uniformité de teneur en acébutolol

Le contrôle de l'uniformité de teneur en acébutolol a été réalisé sur des échantillons prélevés à des temps différents de la compression pour s'assurer que la teneur en masse de l'acébutolol est homogène dans chaque lot.

Chapitre VI : Résultats et discussions

Les résultats obtenus présentent une uniformité de teneur dans chaque lot et inter-lots, avec des variations non significatives dues au remplissage de la chambre de compression donc de la masse de comprimé.

Le calcul de la valeur d'acceptation pour la variation de la masse pour les 3 lots de validation sont conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne 7^{ème} édition ($VA \leq L1$; $L1 = 15$). Ces résultats confirment une autre fois la répartition homogène de l'acébutolol dans le mélange final.

Les résultats obtenus pour le contrôle d'uniformité de teneur des comprimés nus sont présentés dans Le tableau 12 :

Tableau 12 : Résultats de contrôle de l'uniformité de teneur en acébutolol des comprimés nus des 03 lots de validation.

Test	Normes		Résultats (mg)		
	N° de cp		Lot 001	Lot 002	Lot 003
Uniformité de teneur en acébutolol en mg			T1	1	392,90
	2	400,67		402,25	399,00
	3	381,93		380,64	417,61
	4	414,99		399,24	414,28
	5	400,89		385,04	393,21
	6	410,43		409,65	409,27
	7	405,04		418,70	410,57
	8	404,31		406,40	408,63
	9	383,06		407,55	410,99
	10	405,59		408,03	396,03
	Moyenne	399,98		401,87	407,85
	VA	7,51		6,87	6,24
	T2	1	419,63	406,07	403,17
		2	413,81	409,77	402,50
		3	417,60	389,81	404,06
		4	406,06	413,10	382,41
		5	394,49	388,68	395,72
		6	411,49	407,21	402,60
		7	409,34	408,44	402,50
		8	408,65	387,10	402,20
		9	417,20	404,55	404,10
		10	413,82	398,07	380,79
Moyenne	411,21	401,28	398,01		
VA	4,34	6,33	4,75		

Chapitre VI : Résultats et discussions

Uniformité de teneur en acébutolol en mg	VA ≤ L1 L1 = 15	T3	1	409,92	418,69	388,80
			2	392,15	419,52	395,05
			3	387,67	418,14	399,45
			4	409,34	411,44	402,48
			5	418,04	418,93	404,17
			6	407,32	406,12	407,83
			7	416,25	400,91	393,92
			8	416,41	393,38	408,84
			9	411,88	380,58	399,61
			10	382,06	409,30	396,55
			Moyenne	405,14	407,70	399,67
		VA	6,78	9,36	3,95	
		T4	1	403,34	398,25	399,70
			2	402,67	408,99	419,05
			3	399,30	396,73	419,10
			4	394,07	404,64	417,32
			5	404,48	398,77	398,78
			6	406,43	380,44	418,21
			7	413,57	403,73	396,83
			8	399,14	397,63	389,47
			9	407,69	392,61	419,42
			10	393,29	389,76	418,35
			Moyenne	402,40	397,15	409,77
		VA	3,05	4,64	9,39	
		T5	1	395,21	393,27	416,43
			2	398,47	403,70	393,56
			3	393,74	389,51	407,45
			4	391,92	392,54	405,01
			5	385,52	384,81	398,64
			6	393,74	397,89	411,26
			7	395,03	404,92	384,10
			8	390,60	386,44	415,92
			9	392,01	387,76	417,34
10	390,56		393,31	417,70		
Moyenne	392,68		393,42	406,74		
VA	5,54	2,96	8,59			
Moyenne dosage en mg			400,05	400,28	404,38	
Moyenne VA			5,44	6,04	6,58	

2.2.3. Identification de l'acébutolol par CCM

L'analyse des résultats obtenus sur la plaque CCM (voir annexes) montrent que les taches des solutions essais des comprimés nus et celle de témoin ont migrés de façon identique et présentent une intensité voisine et absence des taches secondaires.

Chapitre VI : Résultats et discussions

2.2.4. Dissolution

Les résultats obtenus pour l'essai de dissolution des comprimés nus à différents temps sont comparable et satisfaisants aux spécifications ($\geq 80\%$ après 30 min/comprimé), ces résultats montrent qu'après 30 minutes plus de 90 % de l'acébutolol libéré de sa forme et passe en solution.

Les résultats obtenus pour le contrôle de dissolution des comprimés nus sont présentés dans Le tableau ci-dessous :

Tableau 13 : Résultats de contrôle de dissolution des comprimés nus des 03 lots de validation.

Test	Normes		Résultats (%)			
	N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003		
Dissolution en %					\geq à 80,00 % à 30 minutes	T1
	T1	2	95,84	91,74		91,57
		3	99,50	92,52		92,34
		T2	4	93,52		92,33
	T2	5	93,34	92,17		96,92
		T3	6	97,32		93,28
	T3	7	91,30	92,09		95,51
		T4	8	89,19		92,46
	T4	9	88,95	92,15		93,99
		T5	10	91,80		90,95
	11		92,56	91,35		91,02
	12		91,76	93,04		92,37
		Moyenne	93,41	92,25	93,46	

3. Comprimés pelliculés

Une inspection visuelle se fait régulièrement tout au long de pelliculage pour s'assurer que les comprimés sont bien pelliculés, et conformément aux spécifications (comprimés oblongs biconvexes pelliculés blancs crème avec une face neutre et une face gravée RPR 114).

3.1. Dosage de l'acébutolol

Ce test a pour but de déterminer si le produit possède la quantité nominale d'acébutolol dans les limites d'acceptation.

Les résultats obtenus pour les 3 lots de validation sont convenables avec les spécifications de protocole de validation (380 mg à 420 mg)

Chapitre VI : Résultats et discussions

Le tableau 14 regroupe les résultats de dosage des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation :

Tableau 14 : Résultats de dosage des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation.

Test	Résultats (mg)		
	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Dosage de l'acébutolol	397,6	406,3	413,1
	400 mg \pm 5 % (380,0 mg à 420,0 mg)		

3.2. Recherche des impuretés

Les résultats obtenus pour le dosage des différentes impuretés par HPLC sont satisfaisants aux exigences de dossier d'AMM et protocole de validation. L'absence des apparentés explique la stabilité de l'acébutolol.

Les résultats obtenus pour le dosage des impuretés des comprimés pelliculés sont présentés dans Le tableau ci-dessous :

Tableau 15 : Résultats de recherche des impuretés des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (%)			
		Désignation	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Dosage des impuretés en %	Impureté connue \leq 0.5% Impureté inconnue \leq 0.5% Somme des impuretés \leq 1%	Impureté D	0,0	0,0	0,0
		Impureté E	0,0	0,0	0,0
		Impureté C	0,0	0,0	0,0
		Impureté B	0,0	0,0	0,0
		Autres impuretés	0,0	0,0	0,0

3.3. Identification d'acébutolol par CCM

Les taches de solutions essais examinées des comprimés pelliculés pour les 3 lots de validation sont comparables à celle du témoin en position et en surface, et absence des taches secondaires (voir annexes).

Chapitre VI : Résultats et discussions

3.4. Dissolution

Les résultats obtenus illustrent la très bonne dissolution des comprimés pelliculés avec plus de 90 % d'acébutolol qui passe en solution après 30 minutes.

Les résultats obtenus pour le contrôle de dissolution des comprimés pelliculés sont regroupés dans le tableau 16 :

Tableau 16 : Résultats de contrôle de dissolution des comprimés pelliculés des 03 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (%)			
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Dissolution en %	≥ à 80,00 % à 30 minutes	1	94,63	90,44	90,47
		2	93,02	94,36	94,68
		3	92,28	95,55	93,34
		4	94,43	93,25	93,37
		5	93,44	95,12	92,17
		6	92,93	92,22	92,24
		Moyenne	93,45	93,49	92,71

3.5. Désagrégation

Les comprimés examinés pour les 3 lots de validions sont désagrégés en moins de 10 minutes, ces résultats confirment l'aptitude des comprimés fabriqués à se désagréger dans le temps prescrit (\leq à 30 minutes).

Les résultats obtenus pour la recherche des impuretés des comprimés pelliculés sont présentés dans Le tableau ci-dessous :

Tableau 17 : Résultats de contrôle de désagrégation des comprimés pelliculés des 03 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (min)			
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Désagrégation	≤ à 30 minutes	1	8,30	8,00	10,00
		2	9,00	10,00	8,30
		3	8,50	8,30	8,45
		4	7,00	9,30	9,00
		5	8,30	10,00	7,45
		6	7,45	10,30	8,45
		Moyenne	8,10	9,33	8,63

Chapitre VI : Résultats et discussions

3.6. Dureté

Les résultats obtenus pour la résistance à la rupture des comprimés pelliculés sont satisfaisant aux exigences de protocole de validation (Moyenne ≥ 6 KP), avec une légère augmentation par rapport aux comprimés nus, cette augmentation est dues au pelliculage.

Le tableau 18 présente les résultats de contrôle de résistance à la rupture des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation :

Tableau 18 : Résultats de contrôle de dureté des comprimés pelliculés des 03 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (KP)			
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Résistance à la rupture (dureté)	Moyenne ≥ 6 KP	1	11,0	11,8	10,8
		2	11,5	13,6	11,9
		3	12,2	12,1	11,2
		4	13,6	11,8	13,6
		5	10,5	12,0	11,7
		6	12,4	13,4	12,3
		7	13,8	12,4	12,0
		8	11,9	10,7	13,9
		9	13,2	13,3	10,3
		10	11,1	12,0	12,8
		Moyenne	12,1	12,3	12,0

3.7. Masse moyenne

Comme les comprimés nus, les résultats de contrôle de la masse moyenne pour les comprimés pelliculés sont satisfaisants aux recommandations de la pharmacopée européenne 7^{ème} édition.

Le tableau 19 regroupe les résultats de contrôle de la masse moyenne des comprimés pelliculés pour les 03 lots de validation :

Chapitre VI : Résultats et discussions

Tableau 19 : Résultats de contrôle de masse moyenne de comprimés pelliculés des 3 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (mg)			
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Uniformité de masse	Au plus 2 comprimés hors écart +/- 5% 0 comprimés hors écart +/- 10 %	1	536,1	524,2	531,2
		2	538,5	541,2	539,1
		3	531,2	542,4	536,3
		4	535,0	542,0	536,3
		5	534,4	532,1	538,0
		6	536,3	532,3	534,4
		7	525,1	537,5	536,1
		8	535,0	538,6	540,2
		9	534,0	536,2	531,1
		10	536,6	538,0	534,0
		11	539,0	538,2	533,0
		12	540,0	531,0	532,4
		13	535,2	532,3	532,1
		14	543,0	524,2	531,0
		15	543,1	530,4	532,2
		16	538,0	531,0	533,2
		17	530,6	538,1	530,5
		18	526,3	529,3	524,1
		19	540,0	538,0	537,0
		20	528,2	540,5	533,1
			MM	535,2	534,8
	Min	525,1	524,2	524,2	
	Max	543,1	542,4	540,1	
	MM ± 5 %	508,5 à 561,9	506,0 à 559,2	509,9 à 563,5	
	MM ± 10%	481,7 à 588,7	479,3 à 585,9	590,4 à 456,2	

4. Produit fini

Un contrôle visuel durant l'opération de conditionnement est prescrit pour s'assurer que le conditionnement n'a pas affecté le produit (apparition des taches, poussières).

4.1. Dosage d'acébutolol

Les résultats obtenus pour le dosage d'acébutolol montrent que chaque unité de lot présente une teneur en acébutolol comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette (400 mg).

Le tableau 20 regroupe les résultats de contrôle de dosage d'acébutolol de produit fini pour les 03 lots de validation :

Chapitre VI : Résultats et discussions

Tableau 20 : Résultats de dosage d'acébutolol de produit fini pour les 03 lots de validation.

Test	Résultats (mg)		
	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Dosage de l'acébutolol	395,4	398,7	400,6
	400 mg ± 5 % (380,0 mg à 420,0 mg)		

4.2. Recherche des impuretés

Les résultats obtenus sont satisfaisants aux exigences de la pharmacopée européenne et protocole de validation.

Le tableau 21 regroupe les résultats de dosage des impuretés de produit fini pour les 03 lots de validation :

Tableau 21 : Résultats de recherche des impuretés de produit fini pour les 03 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (%)			
		Désignation	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Dosage des impuretés en %	Impureté connue ≤ 0.5% Impureté inconnue ≤ 0.5% Somme des impuretés ≤ 1%	Impureté D	0,0	0,0	0,0
		Impureté E	0,0	0,0	0,0
		Impureté C	0,0	0,0	0,0
		Impureté B	0,0	0,0	0,0
		Autres impuretés	0,0	0,0	0,0

4.3. Identification d'acébutolol par CCM

La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour les 3 lots de validations (voir annexes).

4.4. Dissolution

Les comprimés examinés ont libéré plus de 90 % de l'acébutolol après 30 minutes, ce test est complètement conforme aux spécifications de protocole de validation.

Chapitre VI : Résultats et discussions

Le tableau 22 présente les résultats de contrôle de dissolution de produit fini pour les 03 lots de validation :

Tableau 22 : Résultats de contrôle de dissolution de produit fini des 03 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (%)			
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Dissolution en %	≥ à 80 % à 30 minutes	1	95,44	95,27	90,72
		2	95,90	93,88	96,29
		3	96,79	96,51	94,68
		4	99,08	94,56	93,72
		5	96,90	96,51	97,15
		6	92,70	93,66	92,17
		Moyenne	96,14	95,07	94,12

4.5. Désagrégation

L'aptitude des comprimés de produit fini à se désagréger dans moins de 30 minutes est confirmée après la désagrégation des comprimés examinés en moins de 10 minutes.

Les résultats obtenus pour le contrôle de désagrégation de produit fini sont représentés dans Le tableau ci-dessous :

Tableau 23 : Résultats de contrôle de désagrégation de produit fini des 03 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (min)			
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Désagrégation	≤ à 30 minutes	1	7,30	9,00	8,00
		2	8,00	10,30	7,45
		3	8,00	9,30	7,30
		4	9,00	8,30	10,00
		5	8,30	8,00	8,45
		6	7,00	10,45	9,00
		Moyenne	7,93	9,22	8,36

4.6. Dureté

Les résultats obtenus sont satisfaisants aux exigences de protocole de validation, donc le conditionnement n'a pas affecté la dureté des comprimés.

Le tableau 24 présent les résultats de contrôle de résistance à la rupture de produit fini pour les 03 lots de validation :

Chapitre VI : Résultats et discussions

Tableau 24: Résultats de contrôle de dureté de produit fini des 3 lots de validation.

Test	Normes		Résultats (KP)		
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Résistance à la rupture (dureté)	Moyenne ≥ 6 KP	1	12,9	11,3	11,7
		2	12,7	12,0	10,8
		3	12,5	11,4	12,3
		4	11,9	11,6	11,9
		5	11,5	12,0	13,5
		6	11,8	12,6	10,7
		7	11,6	12,8	12,5
		8	12,7	13,4	12,2
		9	10,5	12,8	13,6
		10	13,7	11,1	12,4
		Moyenne	12,2	12,1	12,2

4.7.Masse moyenne

Les résultats obtenus pour le contrôle de la masse moyenne de produit fini sont satisfaisants aux recommandations de la pharmacopée européenne 7^{ème} édition.

Le tableau 25 regroupe les résultats de contrôle de la masse moyenne de produit fini pour les 03 lots de validation :

Chapitre VI : Résultats et discussions

Tableau 25: Résultats de contrôle de masse moyenne de produit fini des 3 lots de validation.

Test	Normes	Résultats (KP)				
		N° de cp	Lot 001	Lot 002	Lot 003	
Uniformité de masse	Au plus 2 comprimés hors écart +/- 5% 0 comprimés hors écart +/- 10 %	1	532,2	534,4	540,0	
		2	527,1	537,0	528,2	
		3	526,0	531,3	531,1	
		4	542,3	532,1	525,8	
		5	536,5	542,1	545,2	
		6	526,4	527,6	544,0	
		7	542,3	530,8	532,6	
		8	532,0	537,0	546,0	
		9	540,0	532,6	542,2	
		10	545,0	528,7	542,5	
		11	540,1	533,3	529,8	
		12	535,2	530,0	532,3	
		13	536,2	541,2	536,3	
		14	530,6	539,4	520,9	
		15	536,1	548,0	539,2	
		16	535,1	529,2	531,2	
		17	540,2	526,3	536,3	
		18	537,1	531,0	535,0	
		19	536,0	543,5	537,2	
		20	532,2	538,0	547,0	
			Moyenne	535,4	534,7	536,1
			Min	526	526,3	520,9
	Max	545	548	547		
	MM ± 5 %	508,7 à 562,1	508,0 à 561,4	509,3 à 562,9		
	MM ± 10%	481,9 à 588,9	481,2 à 588,2	482,5 à 589,7		

Chapitre VI : Résultats et discussions

III. Paramètres validés

Les paramètres validés sur le procédé de fabrication sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 26 : Paramètres machines du procédé validés

Etape de fabrication		Paramètres validés
Mélange final	Préparation de la solution de mouillage	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse et durée d'agitation
	Mélange à sec	
	Granulation	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse d'agitation • Durée et Pression/débit de pulvérisation • Durée totale de granulation
	Séchage	<ul style="list-style-type: none"> • Ouverture de clapet de la phase de séchages 1 et 2 • Temps de la phase de séchages 1 et 2 • Temps de refroidissement
	Calibrage	<ul style="list-style-type: none"> • Ouverture de maille
	Mélange final/Lubrification	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse et durée d'agitation
Compression	-	<ul style="list-style-type: none"> • Hauteur de remplissage • Force et vitesse de compression • Vitesse du distributeur
Pelliculage	Préparation de la solution de pelliculage	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse et durée d'agitation
	Préchauffage	<ul style="list-style-type: none"> • Température d'entrée de l'air • Dépression • Débit d'air (ventilation) • Vitesse de rotation du tambour
	Pelliculage	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse de pulvérisation
	Refroidissement	<ul style="list-style-type: none"> • Température d'entrée de l'air
Conditionnement	-	<ul style="list-style-type: none"> • Température de thermoformage • Température de scellage

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion :

Les paramètres choisis pour la validation d'un procédé de fabrication d'un produit pharmaceutique doivent être des indicateurs pertinents d'un procédé contrôlé. Il n'est pas suffisant d'élaborer simplement des tests et des spécifications ; il est plutôt indispensable de démontrer la relation de cause à effet entre les paramètres testés et les réponses du procédé.

Les tests effectués au laboratoire et dans l'atelier de fabrication ont démontré que le procédé de fabrication a permis d'obtenir, pour chaque lot, un produit répondant aux spécifications définies, les points critiques du procédé ont été identifiés sur le premier lot, les résultats des contrôles et des analyses ont prouvé ainsi la robustesse du procédé en garantissant la fiabilité et la reproductibilité des résultats sur les 3 lots de validation, c'est-à-dire l'absence de variations significatives capables de faire sortir les caractéristiques du produit fini des spécifications fixées.

Nous pouvons donc conclure sur la capacité du procédé de fabrication à fournir des comprimés de qualité satisfaisantes, par conséquent le procédé de fabrication du médicament Sectral 400 mg comprimés pelliculés est sous contrôle (maîtrisé) et il est donc validé.

Après avoir démontré que le procédé de fabrication utilisé est un procédé validé, la question qu'on se pose à présent concerne le devenir du comprimé (PA dans le temps), en d'autres termes la stabilité du PA, il serait par conséquent intéressant de poursuivre ce travail par des études de stabilité.

Glossaire

Asthme : Affection inflammatoire chronique des bronches, caractérisée par des crises de dyspnée (gêne respiratoire).

Antiarythmique : Médicament destiné à corriger certains troubles du rythme cardiaque, surtout les contractions trop rapides ou inefficaces.

Bêtabloquant : Médicament capable de s'opposer à certains effets des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) de l'organisme.

Biodisponibilité : La biodisponibilité se définit par la quantité de principe actif qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle il y accède.

Domaine d'analyse : intervalle de concentrations (ou autres quantités) d'un analyte pour lequel la technique est applicable sans modification. Son évaluation nécessite l'établissement des limites de linéarité et (éventuellement) de la limite de détection de la technique.

Synonyme : "domaine de mesurage, gamme de mesure, domaine d'application".

Ecart type : est une notion mathématique définie en probabilités et appliquée à la statistique. En probabilités l'écart type est une mesure de la dispersion d'une variable aléatoire réelle ; en statistique il est une mesure de dispersion de données. Il est défini comme la racine carrée de la variance.

Effet de premier passage hépatique : L'effet de premier passage est le phénomène de métabolisation d'un médicament par l'organisme, qui conduit à diminuer la fraction de substance active à atteindre la circulation sanguine générale et donc le site d'action au niveau des organes.

Hypertension artérielle : Élévation anormale, permanente ou paroxystique, de la tension artérielle au repos. L'hypertension artérielle (H.T.A.) apparaît lorsque, au repos, les chiffres dépassent 14 centimètres de mercure pour la pression maximale et 8,5 centimètres pour la pression minimale.

Hypotension artérielle : L'hypotension artérielle est caractérisée par l'abaissement de la pression maximale au-dessous de 10 centimètres de mercure.

Insuffisance cardiaque : Incapacité du cœur à assumer sa fonction de pompe et de propulsion du sang.

Lot : Quantité définit d'une matière première d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opération, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Médicament : On entend par «médicament »toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et animales....ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions organiques.

Pharmacopée : La pharmacopée est un recueil contenant :

- La nomenclature des drogues, des médicaments simples et composés des articles officinaux;
- Une liste des dénominations communes des médicaments ;
- Les tableaux de posologie maximale et usuelle des médicaments pour l'adulte et pour l'enfant;
- Des renseignements qui peuvent être utile au pharmacien pour la pratique pharmaceutique.

Produit fini: Médicament qui a subit tous les stades de fabrication et compris le conditionnement.

Tension artérielle : Pression pulsée résultant de la contraction régulière du cœur (environ toutes les secondes) et créant un système de forces qui propulse le sang dans toutes les artères du corps. La pression artérielle est souvent appelée, improprement, « tension artérielle ».

Temps de rétention : temps qui s'écoule entre l'injection de l'échantillon et l'apparition d'un pic de soluté sur le détecteur d'une colonne chromatographique.

Variance: paramètre statistique chiffrant la dispersion des individus autour de la moyenne. C'est la somme des carrés des écarts à la moyenne de n observations divisée par le nombre de degrés de liberté. L'écart-type est la racine carrée de la variance.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

[1] Intra web: WPS

[2] VIDAL 2011

[3] Pharmacopée européenne 7.0. (2011)

[4] Monographie de produit SECTRAL[®] sanofi-aventis Canada Inc.: 2150, boul. Saint-Elzéar- Ouest Laval QC H7L 4A8, Date de révision 17 mars 2009

[5] M^r: BOUDENDOUNA Abdel Hakim ; Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée ; Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse), faculté Science Génie Matériaux.

[6] M. Le moniteur de l'internat. Tome 4. Médicaments. p 183-187. Ed: Wolters Kluwer. (2007)

[7] Le Hir, Pharmacie galénique – Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^e édition, Paris, Masson, 2001.

[8] Agence française e sécurité sanitaire des produits de santé ; bonnes pratiques de Fabrication, bulletin officiel N°2011/8 bis.

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

[10] ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2009. Pharmaceutical Development: Q8 (R2). 2009.CHMP/ICH/167068/04

[11] ICH harmonised Tripartite Guideline. 2005. Quality Risk Management: Q9. 2005. EXT/24235/2006.

[12] ICH Harmonised tripartite Guideline. 2008. Pharmaceutical Quality System: Q10. 2008.

CHMP/ICH/214732/04.

[13] Commission Européenne. 2001. Annex 15 Qualification and Validation. EU Guide to Good Manufacturing Process. Bruxelles: 2001.

[14] Food and Drug Administration. 2009. White Paper: FDA Guidance for Industry Update – Process Validation. 2009.

[15] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. 2009. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. 2009.

[16] Ligne Directrice 15, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009.

[17] document interne à WPS : exigences de la validation, 2011.

[18] U.S. Food and Drug Administration. 2001. Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredient. Rockville : 2001.

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

[20] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2009. Bonnes Pratiques de Fabrication. Paris : Bulletin Officiel, 2009.

[21] ICH Harmonised Tripartite Guideline, (2000)

[22] Olivier Nicolas; Christine Farenc ; Françoise Bressole ; « A strategy of validation of bioanalytical methods to support pharmacokinetic and toxicological studies » annales de toxicologie analytique VOL XVI N°2 ;(2004)

[23] Document interne à WPS : protocole de validation de Sectral 400 mg comprimés pelliculés

[24] Document interne à WPS : dossier AMM de Sectral 400 mg comprimés pelliculés

[25] Pharmacopée Européenne 7ème édition (2.9.40) uniformité des préparations unidoses (2011)

[26] Document interne à WPS : procédure de contrôle Sectral 400 mg comprimés pelliculés

[27] Document interne à WPS: VARIATION TO THE MARKETING AUTHORIZATION

Module 3 – Quality 2010

[28] Rosset R. ; Caude M. ; JardyA. ; (1991) Chromatographie en phase liquide et supercritique ; Lavoisier.

[29] Yuri Kazakevich et Rosario LoBrutto HPLC for Pharmaceutical Scientists, Copyright © by John Wiley & Sons, Inc. .(2007).

[30] <http://chemphys.ustrasbg.fr/mpb> consulté le 30/06/2013.

[31] Pharmacopée européenne 7.0 ; 2.2.29 chromatographie liquide (2011).

[32] Francis Rouessac , Annik Rouessak et al,. Analyse chimique: method et thechnique instrumentales. 1-7 Ed: Dunod, (2009)

[33] SKOOG, WEST et HOLLER. Chimie analytique. 1-7 Ed : Boeck Université Rue des Minimes 39, B-1000 Bruxelles p 701-715. (1997).

[34] Génie des procédés (centre spin). Ecole des mines de Saint.

[35] Lavallaz Pierre, Délétroz Raphy. Spectrométrie

[36] M. Le moniteur de l'internat. Tome 1. Toxicologie Sciences Mathematiques, Physiques et chimiques. Ed : Wolters Kluwer. 2005

[37] Richard Giasson. Cours de chimie de l'universite de Montreal. Spectroscopie infrarouge. <http://www.chimie.umontreal.ca/CHM1312/partie2.pdf> consulté le 30/06/2013

ANNEXES

Annexe 1 : Les techniques d'analyses

I. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Introduction

La chromatographie en phase liquide (CPL) est une technique de séparation des constituants d'un mélange en solution basée sur la distribution des composés entre une phase mobile dans laquelle ils sont solubles et une phase, dite fixe ou stationnaire, qui exerce sur eux un effet retardateur [28].

Ainsi, la séparation des composés repose sur les différences d'affinité et d'interaction d'un composé pour la phase mobile et la phase stationnaire [28].

La phase stationnaire peut varier en fonction des interactions requises. Ainsi, selon les phénomènes mis en jeu lors de la séparation, différents types de chromatographie existent : l'adsorption (liquide-solide), le partage (liquide-liquide), l'échange d'ions, d'exclusion stérique (SEC),[28].

1. Définition

La chromatographie liquide à haute performance est un type de chromatographie qui utilise une phase mobile liquide et une phase stationnaire très finement divisée. Pour obtenir un débit satisfaisant, l'éluant traverse la colonne sous des pressions de plusieurs centaines de bars [29].

2. Appareillage

Une installation HPLC tel que schématisée sur la figure 04 comporte divers modules spécialisés.

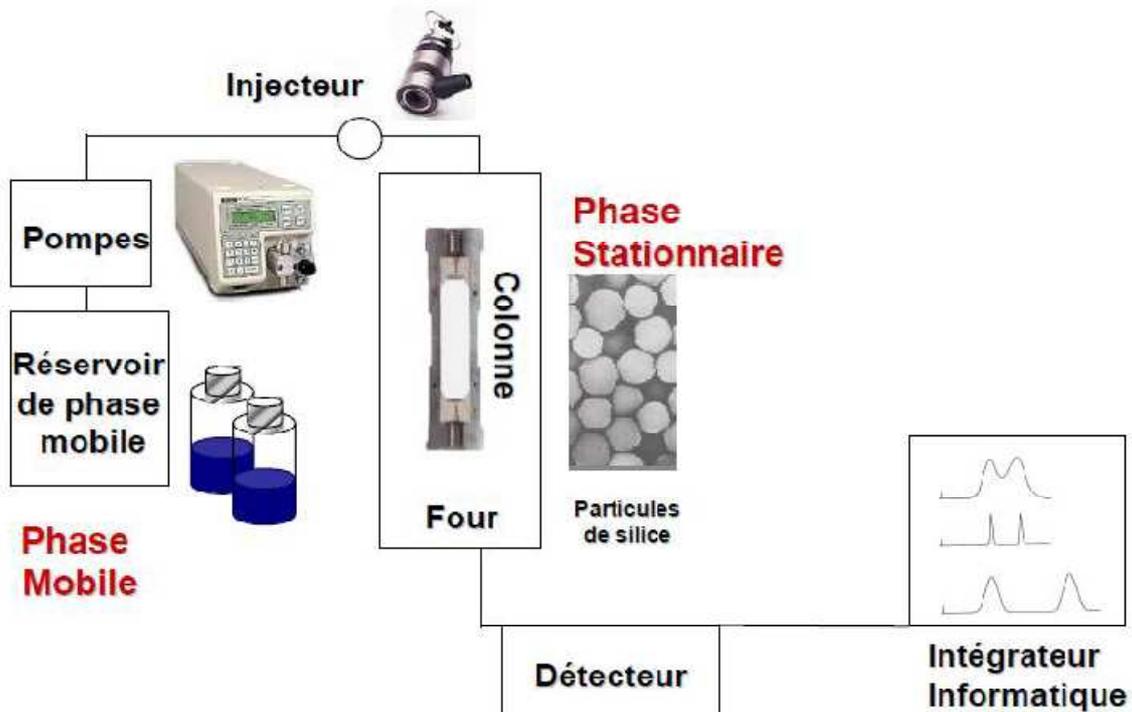


Schéma d'une chaîne HPLC [30].

2.1. Système de pompage

La pompe est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler:

- En mode isocratique, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse
- En mode gradient, c'est-à-dire avec une variation de la proportion des constituants du mélange d'éluant.

2.2. Injecteurs

La solution à analyser est introduite dans la phase mobile circulante en tête de colonne, ou à proximité de celle-ci, à l'aide d'un système d'injection conçu pour fonctionner à pression élevée.

Les injecteurs peuvent être à boucle fixe ou à volume variable, à fonctionnement manuel ou pilotés par un échantillonneur automatique [31].

2.3. Colonnes chromatographiques

Les colonnes de HPLC sont usuellement en acier inoxydable sous forme d'un tube. La plupart des colonnes ont une longueur de 10 à 30 cm et un diamètre intérieur de 0,4 à 10 mm [31, 32].

Avec des tailles particulières de 5 à 10 μm . Ce type de colonne offre souvent de 40 000 à 60 000 plateaux théoriques par mètre [29].

La colonne est souvent précédé pour augmenter sa durée de vie, d'une précolonne dite colonne de garde, courte de 1cm, qui retient les composés indésirables [32].

2.3.1. Efficacités des colonnes

L'efficacité d'une colonne chromatographique s'évalue à partir de l'un des termes suivants H : Hauteur Equivalente d'un Plateau Théorique (HEPT) et N : Nombre de plateaux théoriques.

2.3.1.1. Nombre de plateaux théorique N

Le nombre de plateaux dépend de la nature de l'analyte, de la colonne et de sa température, de la nature de la phase mobile et du temps de rétention des analytes [31].

Le nombre de plateaux théoriques N est donné par la relation suivante :

$$N = 5.54 \left(\frac{t_R}{W_h} \right)^2 \quad (5)$$

N : nombre de plateaux théoriques

t_R : temps de rétention du pic correspondant au composant considéré

W_h : largeur du pic à mi-hauteur.

2.3.1.2. Hauteur Equivalente d'un Plateau Théorique (HEPT ou H)

Ce paramètre est calculé pour des composés de référence car il permet de comparer des colonnes de longueurs différentes, bien qu'il ne s'agisse en aucune façon d'une constante. Sa valeur dépend du composé choisi et des conditions de l'expérience [30].

La hauteur équivalente à un plateau théorique (HEPT) est donnée par la relation suivante :

$$H = \frac{L}{N} \quad (6)$$

L : longueur de la colonne, N : nombre de plateau théorique.

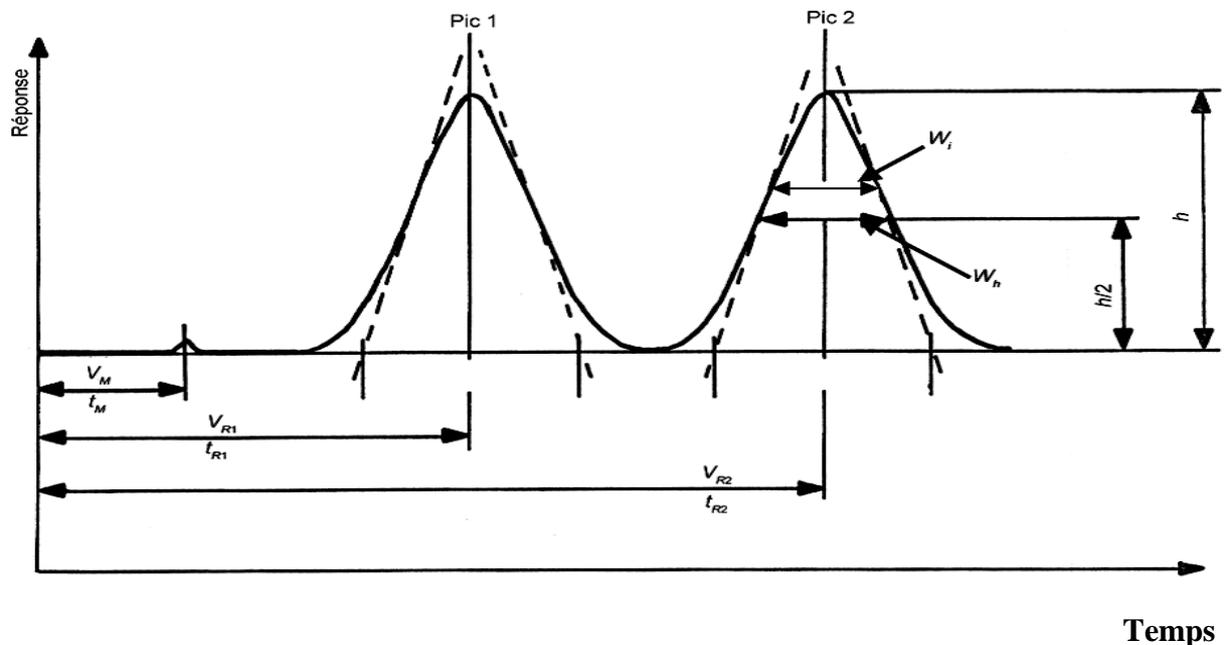
2.3.1.3. Résolution

La résolution est définie comme étant l'aptitude de la colonne à séparer deux solutés (1 et 2) donnant des pics adjacents (Figure.3). Elle peut être calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$R_s = \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(W_{h1} + W_{h2})} \quad (7)$$

t_{R1} , t_{R2} : temps de rétention des pics, $t_{R2} > t_{R1}$

w_{h1} , w_{h2} : largeur des pics à mi-haut



Chromatogramme type [31].

2.4. Détecteurs

Les détecteurs les plus utilisés sont les spectrophotomètres dans l'ultraviolet/visible (UV/Vis), ce type repose sur l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne [34].

Le signal donné par ces détecteurs est proportionnel à la concentration du soluté dans l'effluent de la colonne chromatographique.

La détection peut également reposer sur la fluorimétrie, la réfractométrie différentielle, des méthodes électrochimiques, la spectrométrie de masse, la dispersion de la lumière, la radioactivité.

3. Phase mobile

Le choix et la préparation de la phase mobile est d'une grande importance vu qu'elle est le solvant et le vecteur de l'échantillon à analyser donc elle devrait être choisie et préparée en ayant une bonne compatibilité avec l'échantillon et le système. Suivant un principe général, à une phase stationnaire polaire on oppose une phase mobile peu ou pas polaire et vice-versa. La chromatographie est dite en phase normale dans le premier cas et à polarité de phase inversée dans le second [31].

4. Phase stationnaire

La phase stationnaire est constituée de microparticules sphériques ou d'un solide poreux dont la surface au contact de la phase mobile atteint plusieurs centaines de m² par gramme, favorisant ainsi les mécanismes de partition avec les différents solutés présents [33].

De nombreux types de phases stationnaires sont utilisés citons : la silice (plus utilisé), l'alumine, des résines ou polymères à groupements acides ou basique et des supports chimiquement modifiés, préparés à partir de polymères, de silice ou de graphite poreux.

II. Chromatographie sur couche mince (CCM)

1. Définition

La chromatographie planaire, également connue sous le nom de Chromatographie sur couche mince (CCM), est une technique complémentaire de l'HPLC actuelle, ayant sa propre spécificité. La colonne est remplacée par un support plan sur lequel est déposée la phase stationnaire et la phase mobile se déplace uniquement par l'effet des forces de capillarité [32].

2. Mise en œuvre de la CCM

La séparation par chromatographie planaire des constituants de l'échantillon est réalisée sur une fine couche (100-200µm) de phase stationnaire, généralement à base de gel de silice, déposé sur une plaque rectangulaire en verre, de plastique, ou d'aluminium, de quelques centimètres de coté.

L'analyse par CCM comporte trois étapes essentielles : le dépôt de l'échantillon, le développement de la plaque et la révélation post-chromatographique [32].

2.1. Dépôt de l'échantillon

On dépose par capillarité ou par vaporisation un petit volume (en μL) de l'échantillon en solution dans un solvant convenable, à proximité du bord inférieur de la plaque.

Le dépôt par capillarité, sous forme d'une tache de 1 à 3 mm de diamètre, est réalisé soit manuellement, soit de manière automatique, pour le dépôt par vaporisation se fait sous l'effet d'un courant d'azote, permet, quant à lui de débarrasser l'échantillon du solvant de dilution, et de le déposer sous forme d'une petite bande horizontale de concentration homogène sur toute sa longueur [32].

2.2. Développement de la plaque

Le développement consiste à faire migrer le solvant sur la plaque. Dans les analyses usuelles de laboratoire, le principal type de développement est la chromatographie ascendante : la plaque est placée en position verticale dans une cuve et le solvant qui en recouvre le fond monte par capillarité.

Le niveau de liquide est ajusté à environ 0,5 cm du fond de la cuve puis on introduit la plaque. Pendant le développement du chromatogramme, la cuve doit demeurer fermée [32].

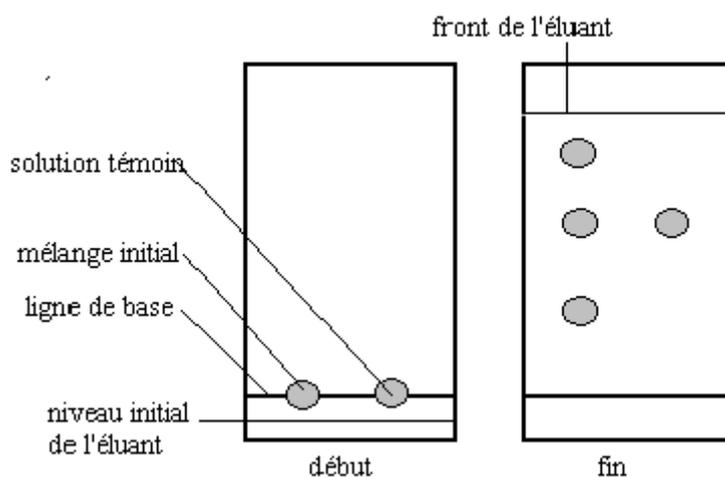


Schéma d'une séparation par CCM.

2.3. Révélation post-chromatographique

Lorsque les composants de l'échantillon analysé sont colorés, leur séparation est facilement observable sur la plaque ; dans le cas contraire, on doit rendre les taches visibles par un procédé de révélation. Deux méthodes sont possibles :

- Révélation à la lampe aux ultraviolets ;
- Révélation à l'aide d'un produit chimique (permanganate de potassium ou diode) [32].

III. Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV/visible

1. Définition

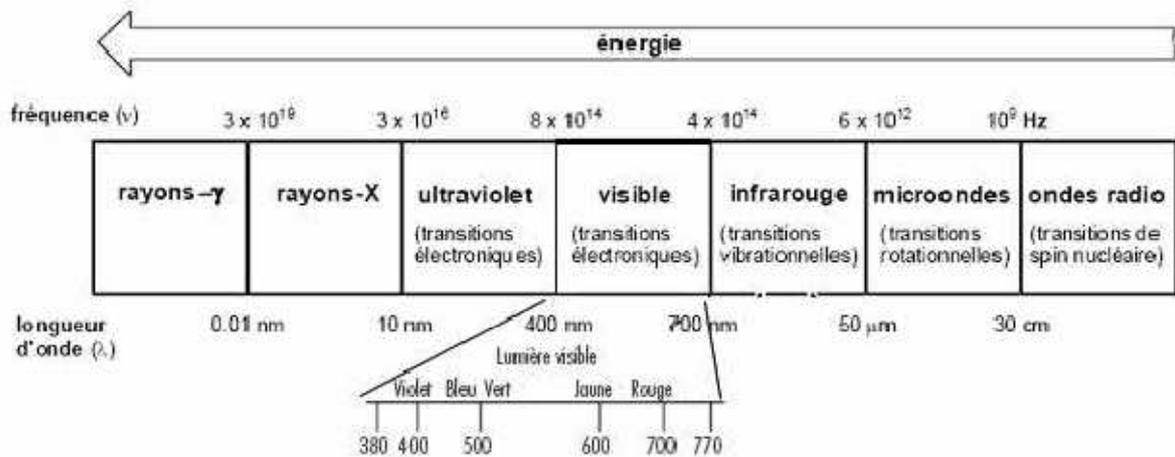
La spectrophotométrie correspond à l'étude des variations de grandeurs photométriques spectrales ou de leur équivalent énergétique résultant de l'interaction du rayonnement avec une substance placée sur le faisceau. Cette interaction se traduit par : [36].

- Soit une absorption de la lumière
- Soit une émission de la lumière.

Le domaine de longueur d'onde de l'UV se situe entre 10 nm à 400 nm, celui du visible se situe entre 400 nm à 800 nm. Ce domaine est subdivisé en deux parties :

10-200 nm : l'oxygène (O_2) et le dioxyde de carbone (CO_2), l'ozone, et le quartz absorbent donc ce domaine ne présente pas un intérêt pour l'analyse.

200-400 : l'oxygène (O_2) et le dioxyde de carbone (CO_2), l'ozone, et le quartz n'absorbent pas donc ce domaine présente un intérêt pour l'analyse.



Spectre électromagnétique de la lumière et domaine UV-visible [37].

2. Analyse quantitative

La mesure quantitative d'absorption dans le domaine UV-visible repose sur la loi de Beer et Lambert, qui relie l'absorption d'un rayonnement par un composé à sa concentration donnée par la relation suivante: [32].

$$A = \epsilon \cdot l \cdot c \tag{8}$$

A : Absorbance (sans unité)

ϵ : Coefficient d'absorption molaire ou d'extinction ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$)

l : épaisseur de la cuve (cm)

c : concentration molaire ($mol \cdot L^{-1}$).

2.1. Validité de la loi de Beer Lambert : Cette relation de proportionnalité n'est vraie que dans certaines conditions : [32].

- Lumière monochromatique
- Concentration pas trop élevée
- Absence de fluorescence et diffusion négligeables (hétérogénéité)
- La substance ne doit pas donner lieu à des réactions chimiques sous l'effet du rayonnement incident
- La substance ne doit pas donner lieu à des associations variables avec le solvant

3. Appareillage

Un spectrophotomètre est conçu autour de trois modules : ceux de la source et du système dispersif (souvent conçu comme un monochromateur), qui constituent la partie optique et celui qui est responsable de la détection. L'ensemble est réuni dans un bâti unique.

Un compartiment échantillon est inséré sur le trajet optique après ou avant le système dispersif selon la conception du montage.

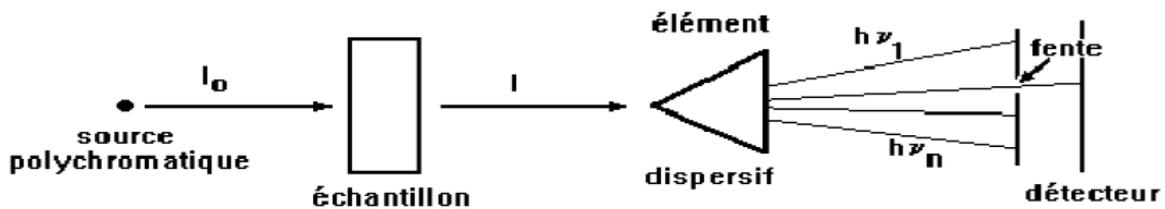


Schéma de l'appareillage UV [34].

3.1. Sources lumineuses

On ne connaît pas de source lumineuse continue pouvant couvrir efficacement la totalité de la gamme spectrale concernée. C'est la raison pour laquelle beaucoup de spectromètres comportent deux lampes à usage de sources, l'une pour la partie du proche UV et l'autre pour la partie s'étendant vers le visible [32].

3.2. Systèmes dispersifs

Les radiations émises par la source sont dispersées par un réseau plan ou concave qui fait partie d'un montage appelé monochromateur [32].

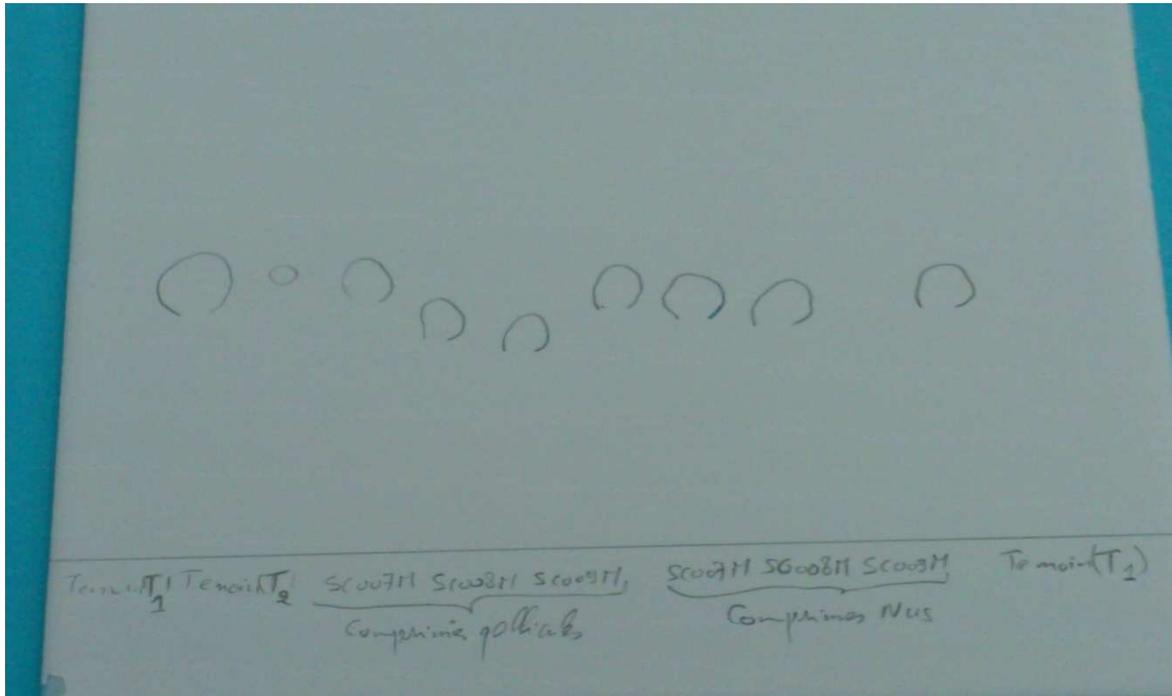
3.3. Cuve

La cuve transparente connue parfois par le nom cellule, elle est typiquement de forme parallélépipédique, avec un trajet optique souvent de l'ordre de 1cm. Les cuves les plus utilisées sont en générale en silice fondue de haute qualité, ou en quartz [35].

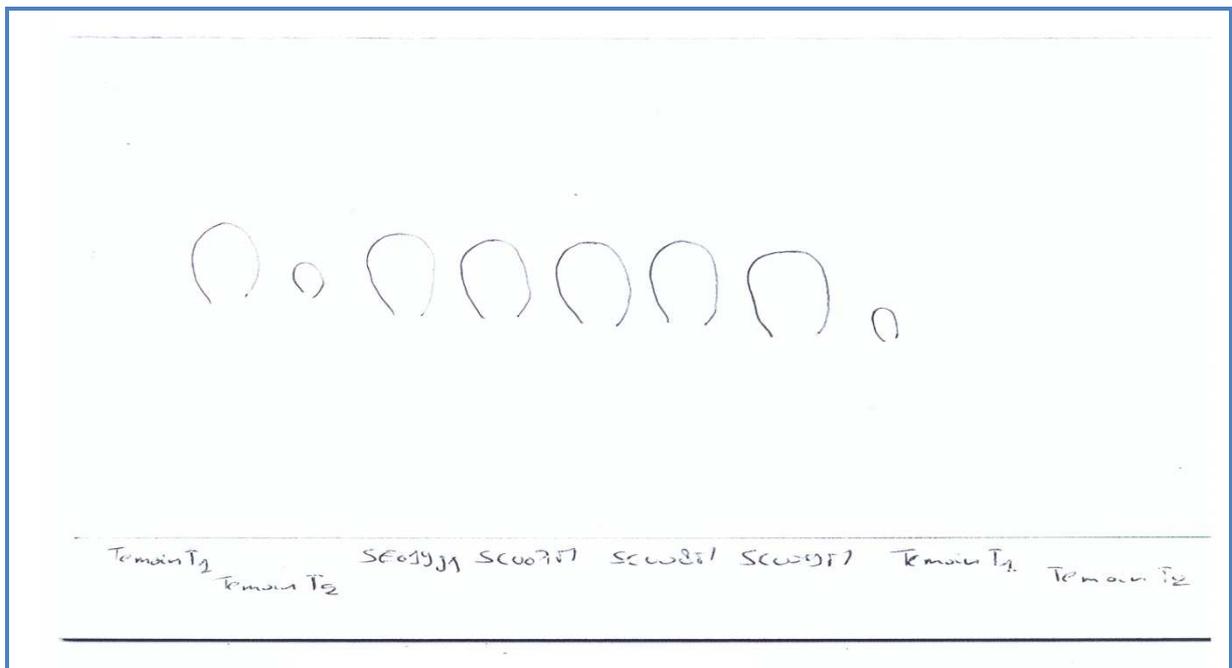
3.4. Détecteurs

Le détecteur convertit en un signal électrique l'intensité de la radiation lumineuse qui l'atteint. Sa sensibilité dépend de la longueur d'onde. On utilise soit un tube photomultiplicateur soit un semi-conducteur (détecteur à transfert de charge ou photodiode au silicium) [34].

Annexe 2 : Les plaques CCM

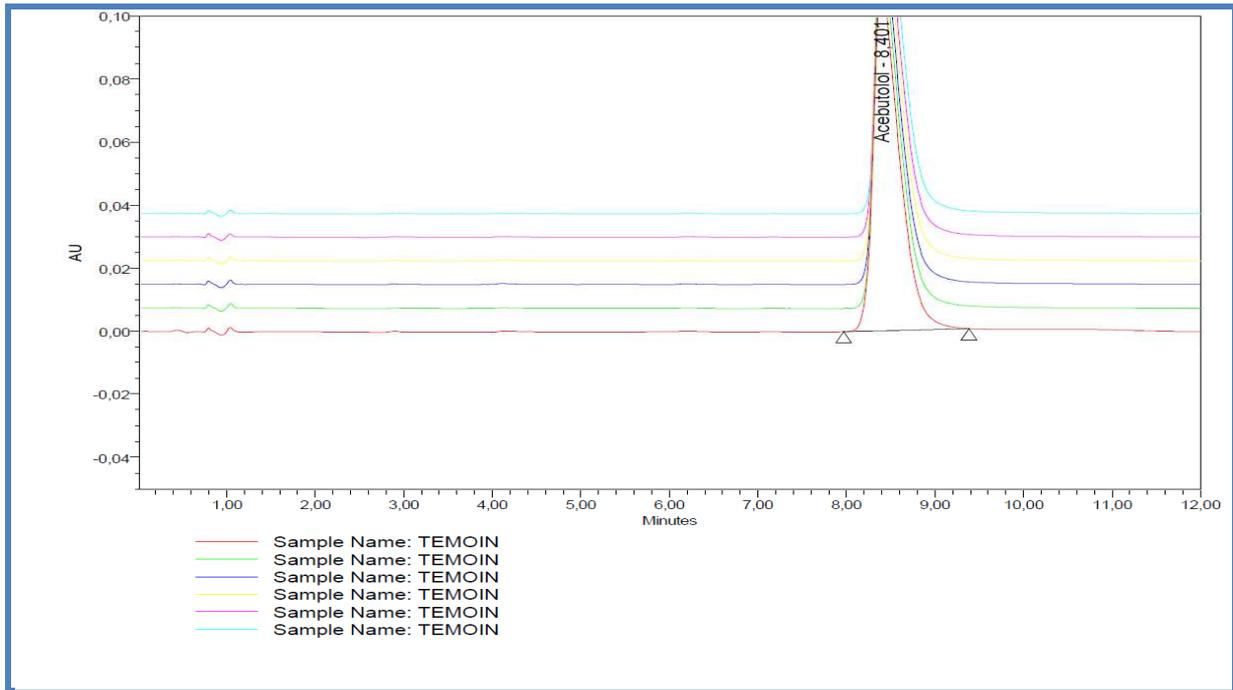


Plaque CCM pour les comprimés nus et pelliculés des 3 lots.

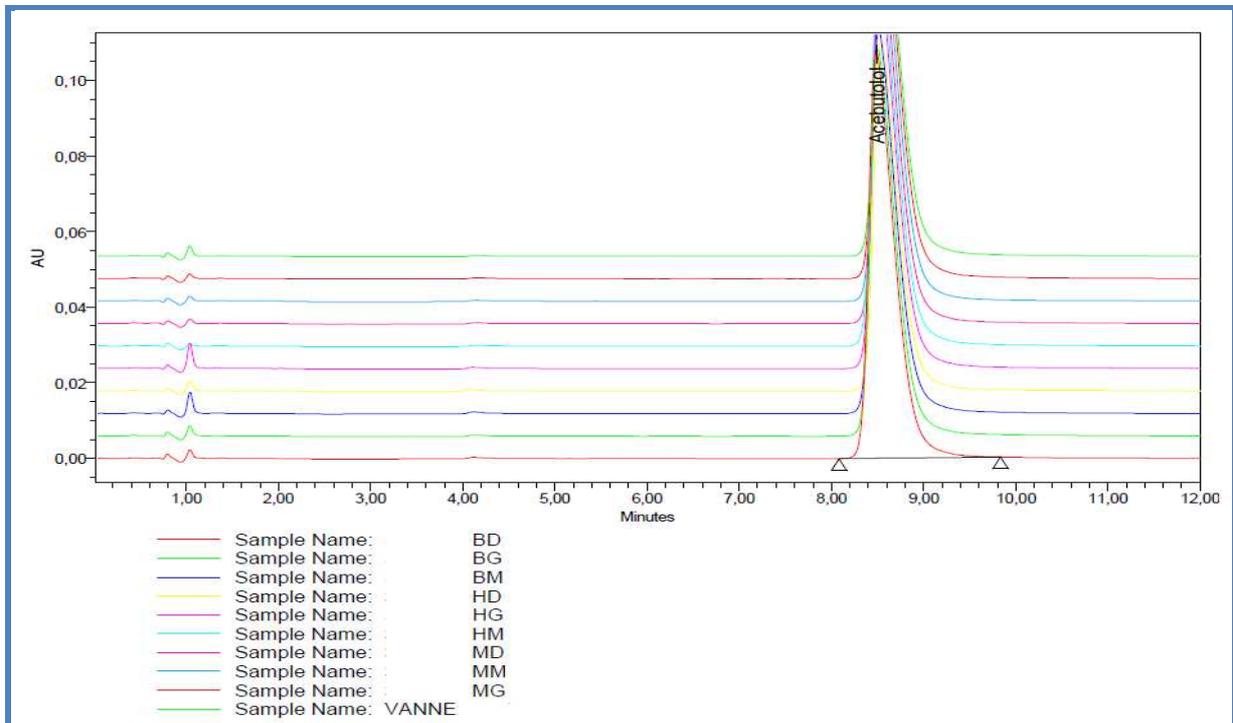


Plaque CCM pour le produit fini des 3 lots.

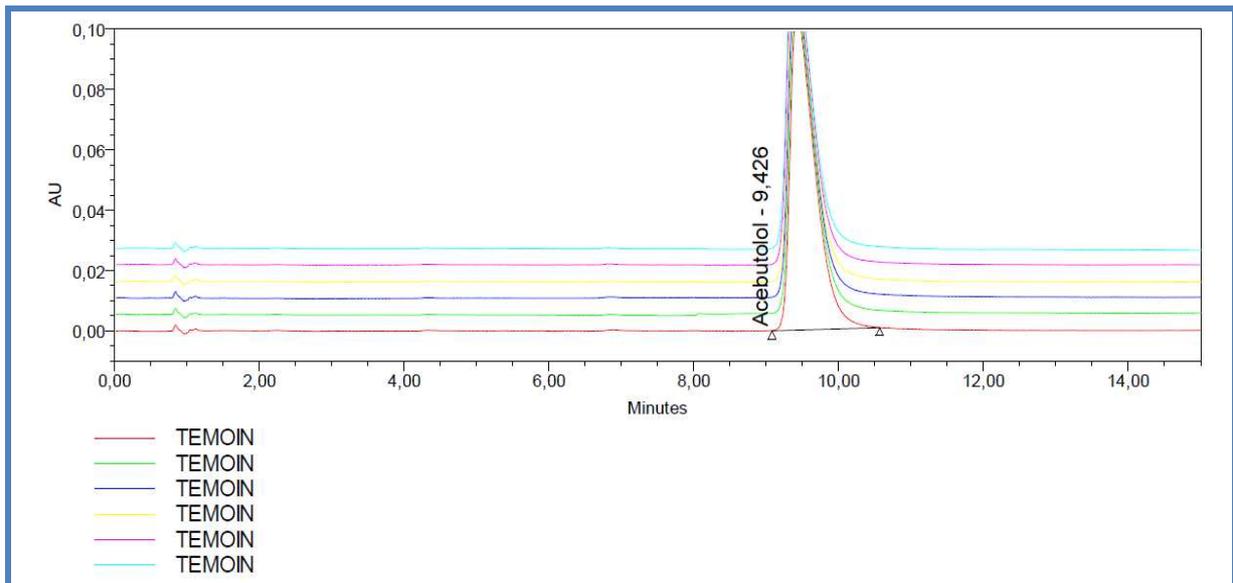
Annexe 3 : Les chromatogrammes



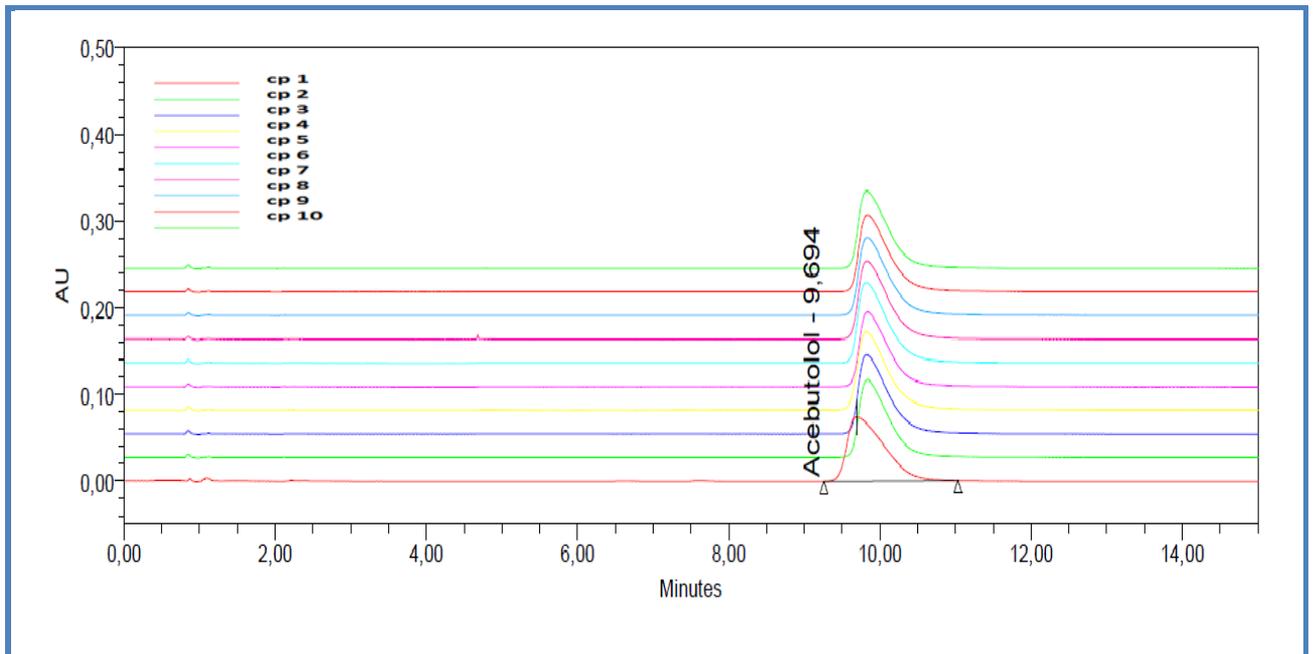
Chromatogrammes de solution témoin de mélange final.



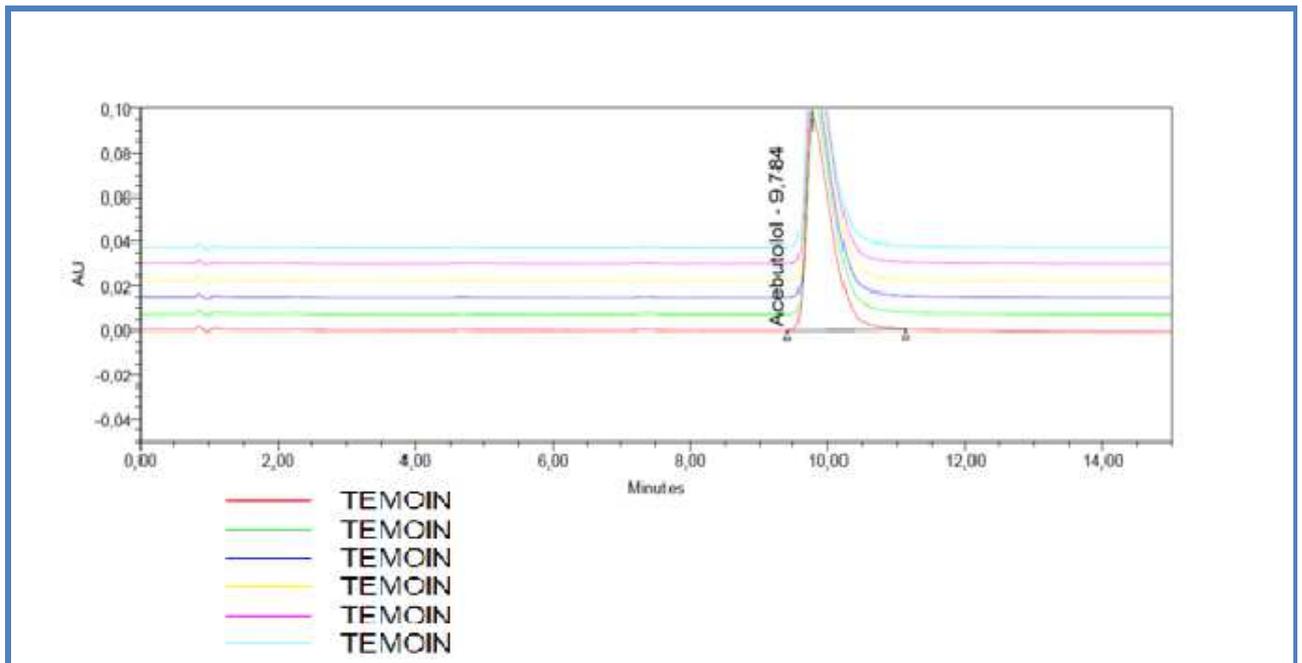
Chromatogrammes de solution essais de mélange final de 2^{ème} lot.



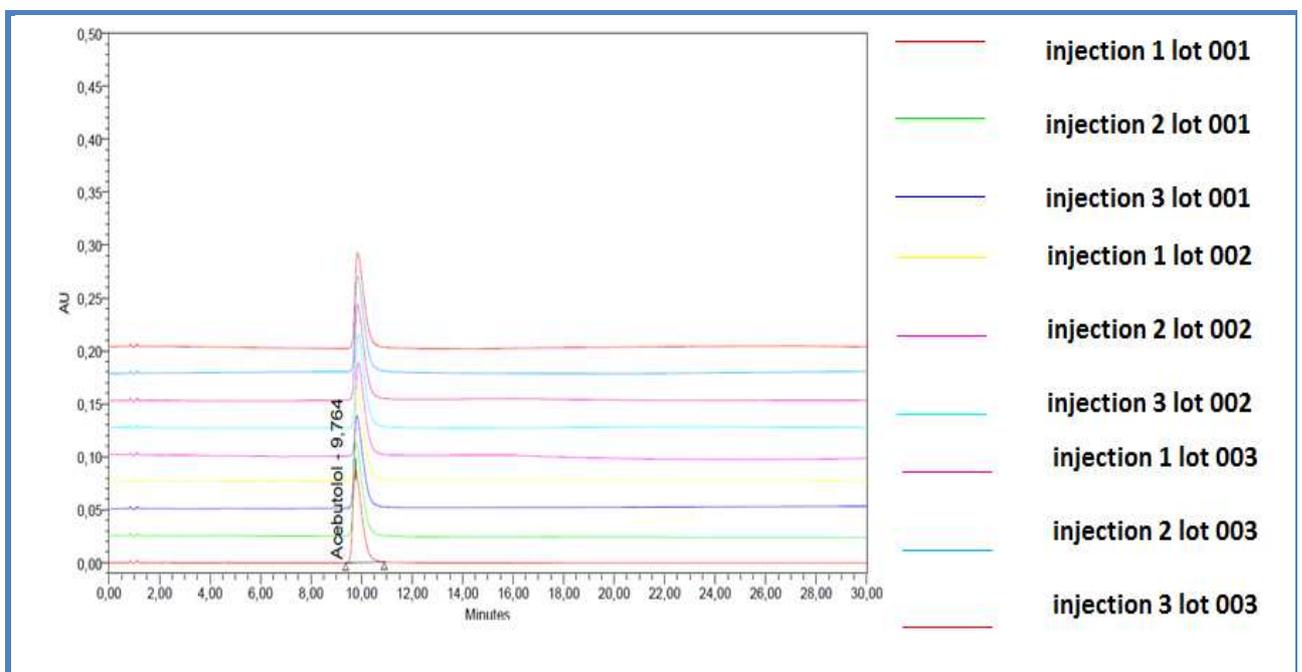
Chromatogrammes de solution témoin pour les comprimés en cours de compression le 3^{ème} lot.



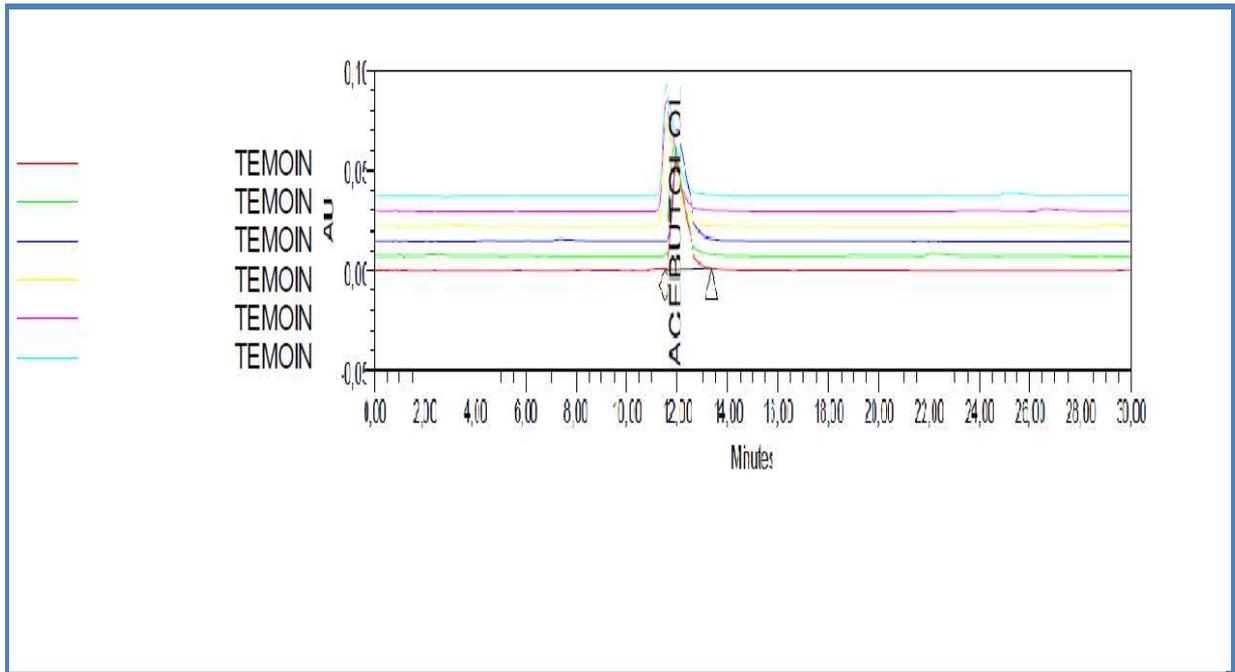
Chromatogrammes de solution essais pour les comprimés en cours de compression T1 de 3^{ème} lot.



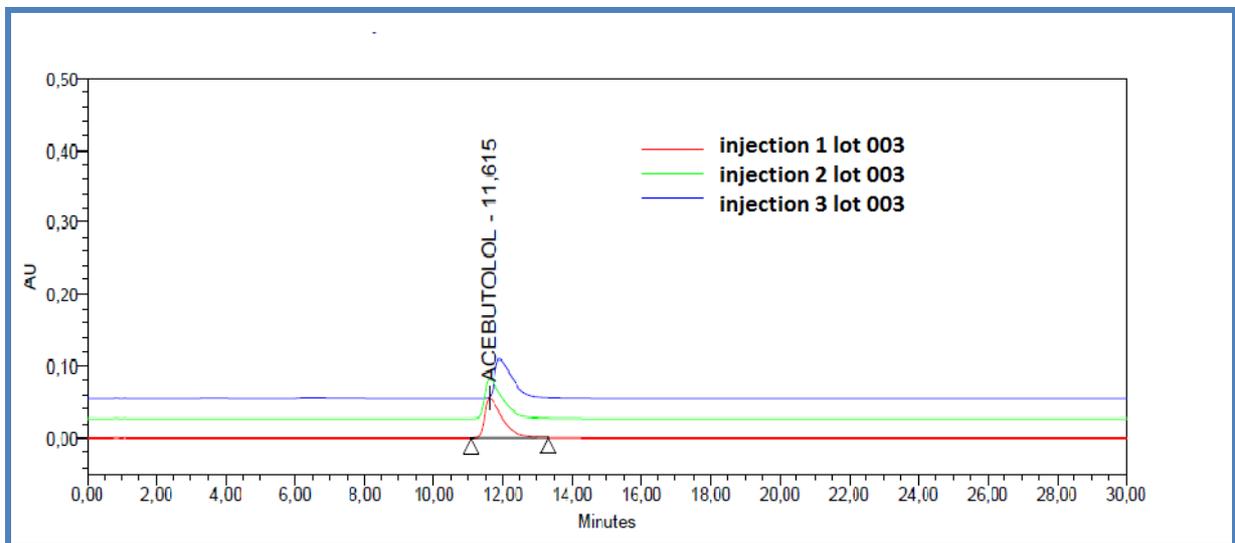
Chromatogrammes de solution témoin pour les comprimés pelliculés.



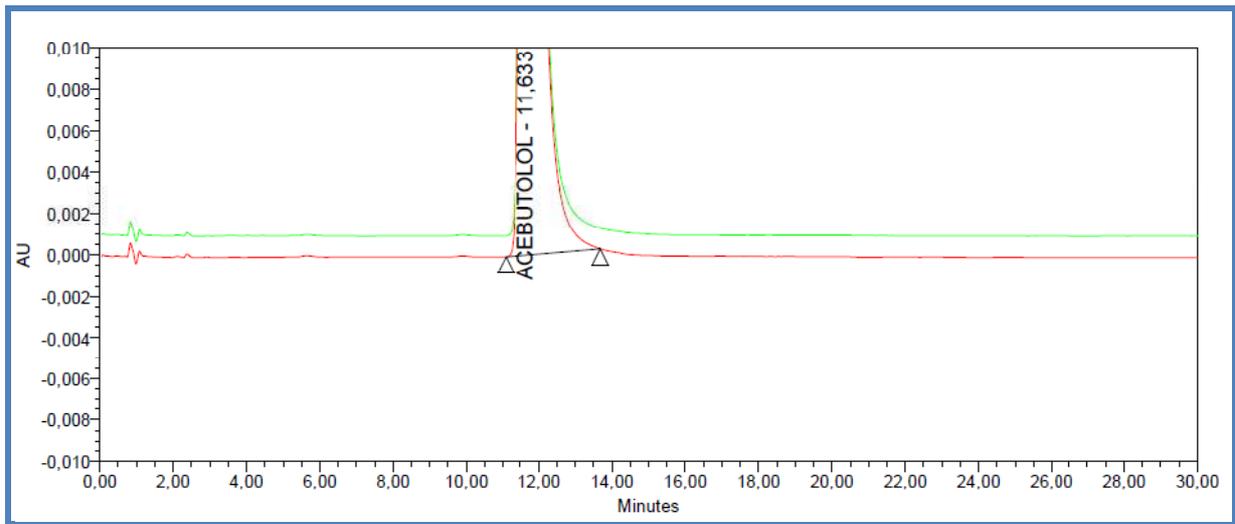
Chromatogrammes de solutions essais pour les comprimés pelliculés des 3 lots.



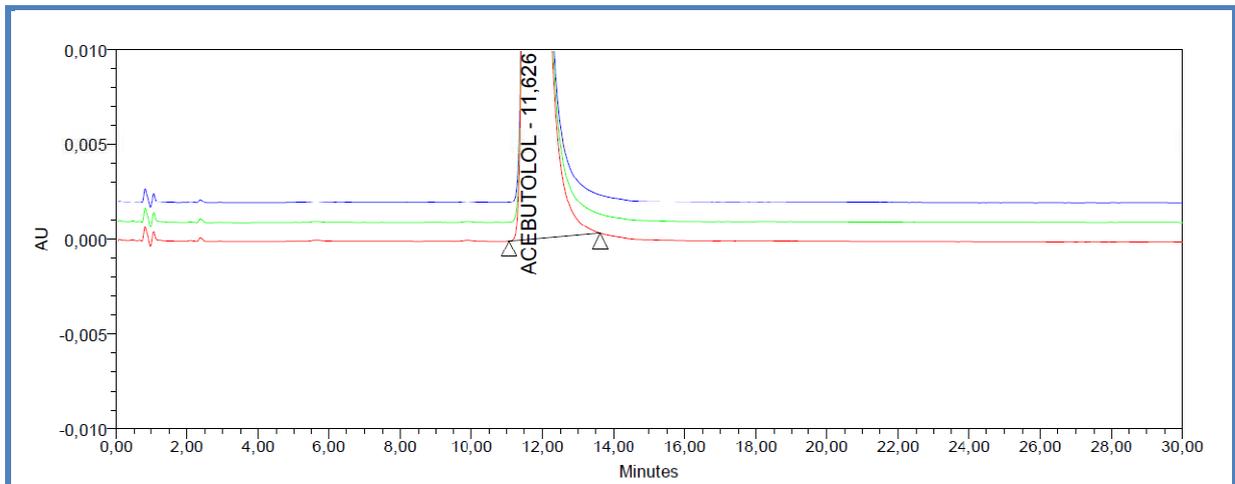
Chromatogrammes de solution témoin pour le dosage de produit fini.



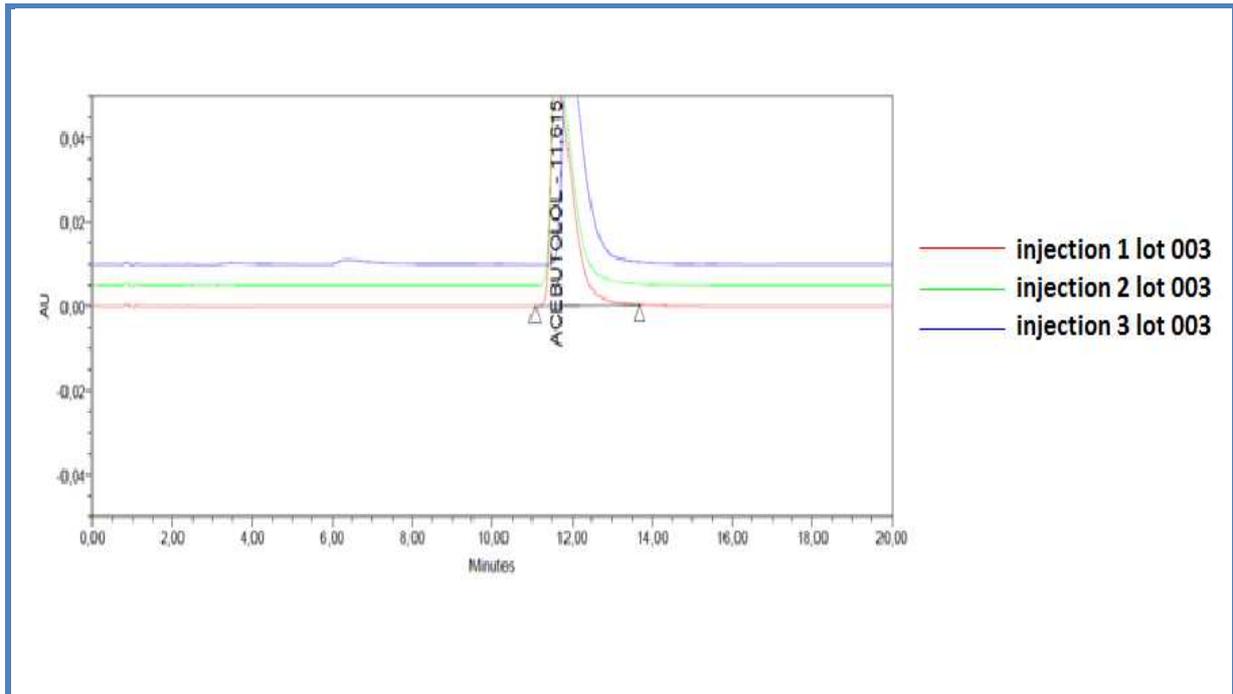
Chromatogrammes de solution essai pour le dosage de produit fini de 3^{ème} lot.



Chromatogramme de solution essai pour le dosage des impuretés produit fini de 1^{er} lot.



Chromatogramme de solution essai pour le dosage des impuretés produit fini de 2^{ème} lot.



Chromatogramme de solution essai pour le dosage des impuretés produit fini de 3^{ème} lot.

Résumé :

Le développement d'un médicament est un long processus multi-étapes, impliquant de nombreuses ressources, tant matérielles qu'humaines. Après conception et caractérisation du procédé de fabrication, ce dernier doit être validé afin de démontrer que le procédé est capable de fournir avec reproductibilité des produits de qualité exigée. Ce document s'intéresse à la validation de procédé de fabrication de la spécialité Sectral® 400 mg comprimés pelliculés fabriqué sur le site Winthrop Pharma Sidal (Sanofi Aventis Algérie).

La première partie de ce document vise à décrire les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de la spécialité, des généralités sur les comprimés et les différentes techniques d'analyses utilisés dans les contrôles et une description de la documentation support à la validation.

La deuxième partie s'intéresse plus particulièrement au procédé de fabrication de la spécialité, une présentation du matériel et les méthodes utilisés lors des contrôles, et enfin, les résultats obtenus sur les 3 lots consécutifs sont présentés et interprétés pour pouvoir ainsi conclure sur la validation de ce procédé.

Mots clés : validation de procédé de fabrication, comprimés, Sectral® 400 mg, acébutolol, tests pharmacotechniques, 3 lots consécutifs, HPLC.

Abstract:

The drug development is a long multi-step process involving a number of resources, both material and human. After design and characterization of the manufacturing process, it must be validated to demonstrate that the process is capable of providing reproducible products with required quality. This paper focuses on the validation of the manufacturing process of the specialty Sectral® 400 mg film-coated tablets manufactured on site Winthrop Pharma Sidal (Sanofi-Aventis Algeria).

The first part of this paper is to describe the physicochemical and pharmacological properties of specialty, general information on tablets and different analysis techniques used in controls and a description of the supporting documentation for validation.

The second part focuses on the manufacturing process of the specialty, a presentation of the materials and methods used in the tests, and finally, the results obtained on three consecutive batches are presented and interpreted in order to conclude on the validation and said process.

Key words: validation of the manufacturing process, tablets, Sectral ® 400 mg acebutolol, pharmacotechnical tests, three consecutive batches, HPLC.