

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA



FACULTE DE MEDICINE  
DEPARTEMENT DE LA PHARMACIE

THESE D'EXERCICE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE

EVALUATION DE LA QUALITE PHYSICOCHIMIQUE DE  
CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg EN VUE  
D'OBTENTION D'UNE DECISION D'ENREGISTREMENT

Session : juillet 2019

Réalisée par :

- ARIF MERIEM
- ACHOUR NORA

Devant les jurys :

Dr. DJELLOULI .S	Maitre assistant en pharmacologie	Président
Dr. BELAIDI .F	Maitre assistante en chimie analytique	Examinatrice
Dr. LACEB .L	Maitre assistante en chimie thérapeutique	Examinatrice
Dr. AZZOUZ .L	Maitre assistante en chimie analytique	Promotrice

2018-2019

## *Remerciement*

Nos remerciements s'adressent en premier lieu au bon DIEU, qui nous a donné la force et les moyens pour continuer et accomplir nos études et qui a mis dans notre chemin les bonnes personnes et nous a confié aux bonnes mains.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à notre promotrice Dr AZZOUZ.L, maître assistante en chimie analytique pour le temps qu'elle nous a consacré, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous adressons nos sincères remerciements aux membres de jury président et examinateurs chargés de la soutenance de notre projet de fin d'étude.

Aves pleine de gratitude nous tenons à remercier toute l'équipe du département R&D de l'usine ELKENDI, à leur tête Mme KALADJI.R , directrice de ce département, pour son excellent accueil, sa générosité et son soutien moral, Mme HATTAK.K, superviseuse principale de laboratoire contrôle qualité de R&D, pour ces conseils avisés et ses aides durant toute la période du stage, Monsieur BENYAHIA.E, responsable analytique et les analystes : REGUIEG.L, HERAOUI.F, DAMENE.A, pour leurs encouragements, leurs aides.

Nos remerciements sont adressés également au Monsieur IGOUDJIL.N, chargé des affaires réglementaires à laboratoire ELKENDI.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenu de près ou de loin au cours de la réalisation de ce mémoire.



# *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire à :*

*Mes parents que j'admire et que j'aime beaucoup:*

*Mon père, ARIF Mohamed, Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*Ma mère, BENMERDJA Fatiha merci pour ton amour inconditionnel, soutien et tes prières tout au long de mes études.*

*Mes chères sœurs que Je suis si reconnaissante de les avoir à mes côtés.*

*Mes collègues et amis avec qui j'ai eu la chance de traverser ce parcours dans une atmosphère amusante.*

*A : Asmaa, Amina, Chahra, Aya, Doaa, Nadjette, L.Asmaa , Nadia, B.Nora, et bien évidemment ma cher binôme A.Nora et sa famille.*

*Et*

*Un grand merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail et tous ceux qui me sont chers.*

*Meriem*



# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail, le fruit des six ans d'étude à :*

*L'homme de ma vie, Papa que j'aime. A la lumière de mes jours, Mama que j'adore, qui sont mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, la source de mes efforts, ceux qui sont toujours sacrifiés pour me voir réussir, la flamme de mon cœur, que dieu vous procure une bonne santé et une longue vie.*

*Personnes dont j'ai bien aimé la présence en ce jour, celles qui partagent ce bonheur avec moi : mes sœurs Asmaa, Nada et Lina, que dieu tout puissant les garde et les protège pour moi.*

*La personne qui était dans toute circonstance, un ami et un confident, son soutien moral et sa présence m'ont donné l'envie de continuer jour après jour : mon mari  
Otmane.*

*Mon oncle Ahmed et à toute sa famille.*

*Mes proches sans exception. Les membres de la famille Achour et Serir.*

*Mon adorable binôme Meriem, pour les moments de stress qu'on a su surmonter et les moments de joie qu'on a partagé.*

*Les personnes qui m'ont aidé et encouragé, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'étude supérieure spécialement Asmaa, Nadia, Abdellah, mes aimables amis et collègues.*

*Toute ma promotion 2013.*

*Le personnel du laboratoire R&D de l'KENDI.*

*Tous mes enseignants sans exception.*

*NORA*



# LISTE DES MATIERES

LISTE DES MATIERES .....	I
LISTE DES TABLEAUX .....	VII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES ANNEXES .....	XI
LISTE D'ABREVIATION .....	XII
GLOSSAIRE.....	XV
INTRODUCTION GENERALE.....	1
<b>PARTIE THEORIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : PRESENTATION DU TERRAIN DE STAGE .....</b>	<b>3</b>
1. MS PHARMA .....	3
2. EL KENDI -ALGERIE .....	3
2.1. Organigramme de l'usine EL KENDI.....	4
2.2. Département de recherche et développement.....	4
<b>CHAPITRE II : MEDICAMENT ET ASPECT REGLEMENTAIRE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>6</b>
1. Généralité sur le médicament .....	6
1.1. Définition. ....	6
1.2. Composition.....	6
1.2.1. Principe(s) actif(s)(PA).....	6
1.2.2. Excipient (s).....	6
1.3. Formes galéniques.....	6
1.4. Médicament princeps .....	7
1.5. Médicament générique .....	8
1.5.1. Copie-copie.....	8
1.5.2. Médicaments essentiellement similaires .....	8
1.5.3. Médicaments assimilables.....	8
2. Aspect réglementaire en industrie pharmaceutique .....	8
2.1. Textes réglementaires.....	8
2.1.1. Internationaux .....	8
2.1.1.1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) .....	8
2.1.1.1.1. cGMP Américaine .....	8
2.1.1.1.2. GMP Européenne .....	9
2.1.1.2. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) .....	9
2.1.1.3. Pharmacopées .....	9
2.1.1.3.1. Pharmacopée Européenne .....	10
2.1.1.3.2. Pharmacopée Américaine (USP).....	10
2.1.1.3.3. Pharmacopée Britannique (BP) .....	10
2.1.1.4. Normes du Conseil International d'harmonisation (ICH).....	11
2.2.1.2. Agence Européenne des Médicaments (EMA).....	12
2.2.1.3. Food and Drug Administration (FDA) .....	12
2.2.2. Nationales (En Algérie) .....	13
2.2.2.1. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) .....	13
2.2.2.2. Laboratoire nationale de contrôle des produits pharmaceutiques(LNCP) .....	13
2.3.1. Autorisation de la mise sur marche (AMM) .....	14
2.3.2. Décision d'enregistrement .....	14

2.3.3. Format CTD du dossier d'enregistrement .....	14
2.3.3.1. Définition.....	14
2.3.3.2. Présentation du format CTD.....	15
2.3.3.3. Module 3 du format CTD .....	16
<b>CHAPITRE III : DEVELOPPEMENT ET CONTRÔLE QUALITE D'UN GÉNÉRIQUE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>17</b>
1. Développement d'un générique .....	17
1.1. Cycle de vie d'un médicament générique .....	17
1.1.1. Etape de préformulation .....	18
1.1.2. Etape de formulation.....	18
1.1.3. Transposition d'échelle .....	18
1.1.3.1. Transposition à l'échelle pilote.....	18
1.1.3.2. La transposition à l'échelle industrielle.....	18
2. Contrôle qualité d'un générique en industrie pharmaceutique.....	19
2.1. Définition de contrôle qualité .....	19
2.2. Points critiques de contrôle qualité d'un générique .....	19
2.2.1. Contrôle qualité sur la matière première .....	20
2.2.2. Contrôle qualité sur les produits intermédiaires .....	20
2.2.3. Contrôle qualité sur le produit fini .....	20
<b>CHAPITRE IV : PRESENTATION DU CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE 10 mg .....</b>	<b>22</b>
1. Aspect et présentation du princeps STRATERRA® .....	22
2. Aspect et présentation du générique CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE 10 mg .....	22
3. Composition .....	22
4. Propriétés physico-chimiques.....	24
5. Données pharmacologiques .....	24
5.1. Mécanisme d'action (pharmacodynamie) .....	24
5.2. Indications thérapeutiques.....	24
5.5. Effets indésirables.....	25
<b>CHAPITRE V : ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES RÉALISÉES SUR LE PRODUIT FINI DE CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE .....</b>	<b>26</b>
1. Caractères organoleptiques.....	26
2. Masse moyenne .....	26
3. Uniformité de masse .....	26
4. Uniformité de teneur .....	26
5. Test de désagrégation .....	26
5.1. Appareil à désagrégation .....	27
6. Test de dissolution .....	27
6.1. Appareil de dissolution (Dissolutest).....	28
6.1.1. Appareil à palette tournante.....	28
7. Identification de principe actif .....	29
8. Dosage de principe actif .....	29
9. Identification et dosage des impuretés.....	29

<b>CHAPITRE VI : METHODE D'ANALYSE « CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE »</b> .....	<b>30</b>
<b>1.Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)</b> .....	<b>30</b>
<b>1.1.Principe</b> .....	<b>31</b>
<b>1.2.Appareillage</b> .....	<b>31</b>
<b>1.2.1.Système de pompage</b> .....	<b>31</b>
<b>1.2.2.Injecteurs</b> .....	<b>32</b>
<b>1.2.2.1.Injecteur à dépôt direct</b> .....	<b>32</b>
<b>1.2.2.2.Vanne à boucle externe</b> .....	<b>32</b>
<b>1.2.2.2.1. Position de chargement</b> .....	<b>32</b>
<b>1.2.2.2.2. Position d'injection</b> .....	<b>32</b>
<b>1.2.3.Colonne chromatographique</b> .....	<b>33</b>
<b>1.2.3.1.Phases stationnaires</b> .....	<b>33</b>
<b>1.2.3.1.1. Phases imprégnées</b> .....	<b>33</b>
<b>1.2.3.1.2. Phases greffées</b> .....	<b>34</b>
<b>1.2.3.2. Phase mobile</b> .....	<b>34</b>
<b>1.2.4.Détecteurs</b> .....	<b>35</b>
<b>1.2.4.2.1. Détecteur monochromatique</b> .....	<b>36</b>
<b>1.2.4.2.2. Détecteur polychromatique</b> .....	<b>36</b>
<b>1.2.4.2.1. Les spectrophotomètres à barrette de diodes</b> .....	<b>37</b>
<b>1.3. Définitions et grandeurs utilisées en chromatographie</b> .....	<b>37</b>
<b>1.3.1. Chromatogramme</b> .....	<b>37</b>
<b>1.3.2. Pic chromatographique</b> .....	<b>38</b>
<b>1.3.2.1. Temps de rétention (tr)</b> .....	<b>38</b>
<b>1.3.2.2. Facteur de rétention</b> .....	<b>39</b>
<b>1.3.2.3. Nombres des plateaux théoriques (N)</b> .....	<b>39</b>
<b>1.3.2.4. Facteur d'asymétrie (As)</b> .....	<b>40</b>
<b>1.3.2.5. Résolution Rs</b> .....	<b>40</b>
<b>1.3.3. Conformité de système</b> .....	<b>40</b>
<b>1.3.3.1. L'écart type relative</b> .....	<b>41</b>

## PARTIE PRATIQUE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>43</b>
<b>CHAPITRE I : CONTRÔLE QUALITE PHYSICO-CHIMIQUE DU CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE® 10 MG</b> .....	<b>44</b>
<b>1. Matériels</b> .....	<b>44</b>
<b>1.1. Verreries du laboratoire</b> .....	<b>44</b>
<b>1.2. Fournitures de laboratoire</b> .....	<b>45</b>
<b>1.3. Petits matériels</b> .....	<b>45</b>
<b>1.5. Réactifs et standards</b> .....	<b>46</b>

<b>2. METHODES.....</b>	<b>46</b>
<b>2.1.Essai de contrôle qualité in process au niveau de l'unité de production du département R&amp;D.....</b>	<b>47</b>
2.1.1. Caractères organoleptiques .....	47
2.1.1.1. Mode opératoire.....	47
2.1.1.2. Spécification et critères d'acceptation .....	47
2.1.2. Longueur de la gélule .....	48
2.1.2.1. Mode opératoire .....	48
2.1.2.2. Spécification et critères d'acceptation.....	48
2.1.3. Masse moyenne et uniformité de masse.....	48
2.1.3.1 Mode opératoire .....	48
2.1.3.2. Formules et calcul .....	48
2.1.3.2.1.Masse moyenne.....	48
2.1.3.3. Spécification et critères d'acceptation.....	48
2.1.3.3.1.Masse moyenne.....	48
2.1.3.3.2.Uniformité de masse .....	49
2.1.4. Essai de Désagrégation.....	49
2.1.4.1. Mode opératoire .....	49
2.1.4.2. Critère d'acceptation .....	49
2.2. Essais de contrôle qualité au niveau de l'unité de contrôle qualité du département R&D .....	49
2.2.1. Identification et dosage de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE.....	49
2.2.1.1. Préparation des solutions .....	49
2.2.1.1.1.Préparation du tampon .....	49
2.2.1.1.2.Préparation de la phase mobile.....	50
2.2.1.1.3.Préparation de diluant.....	50
2.2.1.1.4.Préparation de la solution standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE.....	50
2.2.1.1.5.Préparation des échantillons à analyser.....	51
2.2.1.2. Conditions chromatographiques .....	52
2.2.1.3. Séquence d'injection .....	52
2.2.1.4. Formules et calcul .....	53
2.2.1.4.1.Dosage du PA.....	53
2.2.1.4.2.Recouvrement entre 2 standards .....	54
2.2.1.5. Critères d'acceptation.....	54
2.2.1.5.1. Identification de PA .....	54
2.2.1.5.2.Dosage de PA .....	54
2.2.1.5.3.Conformité de système.....	54
2.2.2. Uniformité de teneur .....	55
2.2.2.1. Préparation des solutions .....	55



2.2.2.1.1. Préparation de la solution standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE.....	55
2.2.2.1.2. Préparation des échantillons à analyser.....	55
2.2.2.2. Conditions chromatographiques .....	56
2.2.2.3. Séquence d'injection .....	56
2.2.2.4. Formules et Calcul .....	57
2.2.2.4.1. Calcul du contenu individuel .....	57
2.2.2.4.2. Valeur acceptée .....	57
2.2.2.4.3. Recouvrement entre les 2 standards.....	58
2.2.2.5. Critères d'acceptation.....	58
2.2.2.5.1. Uniformité de teneur.....	58
2.2.2.5.2. Conformité de système.....	58
2.2.3. Essai de dissolution.....	59
2.2.3.1. Conditions de l'essai de dissolution .....	59
2.2.3.2. Préparation des solutions .....	59
2.2.3.2.1. Préparation de la solution standard .....	59
2.2.3.2.2. Préparation des solutions d'échantillons .....	60
2.2.3.3. Conditions chromatographiques .....	61
2.2.3.4. Séquence d'injection .....	61
2.2.3.5. Formules et calcul .....	62
2.2.3.5.1. Libération d'Atomoxétine (%) .....	62
2.2.3.5.2. Recouvrement entre les 2 standards.....	62
2.2.3.6. Critères d'acceptation.....	63
2.2.3.6.1. Dissolution .....	63
2.2.3.6.2. Conformité de système.....	63
2.2.4. Identification et dosage des impuretés.....	63
2.2.4.1. Préparation des solutions .....	63
2.2.4.1.1. Préparation de la solution placebo .....	63
2.2.4.1.2. Préparation de la solution de résolution .....	63
2.2.4.1.3. Préparation de la solution standard .....	64
2.2.4.1.4. Préparation des échantillons à analyser.....	64
2.2.4.1.5. Conditions chromatographiques .....	65
2.2.4.2. Séquence d'injection.....	65
2.2.4.3. Formules et calcul.....	66
2.2.4.4. Critères d'acceptation .....	66
2.2.4.4.1. Identification des impuretés.....	66
2.2.4.4.2. La résolution entre le pic chromatographique d'Atomoxétine et Atomoxétine N-amide .....	66
2.2.4.4.3. Dosage des impuretés.....	67
2.2.4.4.4. Conformité de système.....	67

<b>CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION</b> .....	<b>68</b>
<b>1. Essais de contrôle in process à l'unité de production de département R&amp;D</b> .....	<b>68</b>
1.1. Caractère organoleptique .....	68
1.2.Longueur de la gélule .....	69
1.3.Masse moyenne et Uniformité de masse .....	70
1.3.1.Masse moyenne .....	71
1.3.2.Uniformité de masse .....	71
1.4.Essai de Désagrégation.....	72
<b>2.Essais de contrôle qualité de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10 mg à l'unité de contrôle qualité de département R&amp;D</b> .....	<b>73</b>
2.1.Identification et dosage de la substance active.....	73
2.1.1.Identification .....	73
2.1.2.Dosage de la substance active .....	75
2.1.3.Conformité de système .....	76
2.2.Uniformité de teneur .....	78
2.2.1.Uniformité de teneur .....	78
2.2.2. Système de conformité .....	81
2.3.Essai de dissolution.....	83
2.3.1.Dissolution.....	83
2.3.2. Conformité de système .....	86
2.4.Identification et dosage des impuretés.....	88
2.4.1.Solution de placebo.....	88
2.4.2.Solution de résolution.....	89
2.4.3.Solution du standard .....	90
2.4.5.Système de conformité.....	95
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>99</b>
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>101</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>104</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Formes galénique les plus courantes selon la voie d'administration. [17] .....	7
<b>Tableau 2:</b> Composition de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg .....	23
<b>Tableau3:</b> Proportions (en pourcentages) des différentes composantes du générique CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg.....	44
<b>Tableau 4 :</b> Les références des méthodes et des critères d'acceptation des tests à réaliser.....	47
<b>Tableau 5:</b> Conditions Chromatographiques pour le dosage du PA.....	52
<b>Tableau 6:</b> Conditions chromatographiques pour l'uniformité de teneur .....	56
<b>Tableau 7:</b> Conditions de test dissolution.....	59
<b>Tableau 8:</b> Conditions chromatographiques de l'essai de dissolution.....	61
<b>Tableau 9:</b> Conditions chromatographiques pour l'identification et dosage des impuretés.....	65
<b>Tableau10:</b> Caractères organoleptiques des trois lots pilotes de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg.....	68
<b>Tableau11:</b> Résultats de mesure des longueurs des gélules de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg.....	69
<b>Tableau12:</b> Résultats de l'essai masse moyenne et uniformité de masse des gélules de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg.....	70
<b>Tableau13:</b> Résultats de l'essai de désagrégation des gélules de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg.....	72
<b>Tableau14:</b> Temps de rétention des échantillons et standard 1 des 3 lots « Essai d'identification et dosage de PA ».....	74
<b>Tableau15:</b> Résultats de dosage de PA des trois lots pilotes de CHLORHYDRATE d'ATOMOXETINE10 mg.....	75
<b>Tableau16:</b> Temps de rétentions et surfaces de standard1« conformité de système pour Essai d'identification et dosage de PA ».....	76
<b>Tableau17:</b> Les paramètres chromatographiques du standard 1 et 2 « Essai d'identification et dosage de PA ».....	77
<b>Tableau18:</b> Résultats de l'uniformité de teneur Lot n°1des gélules de CHLORHYDRATE d'ATOMOXETINE10mg.....	78
<b>Tableau19:</b> Résultats de l'uniformité de teneur de lot n°2 des gélules CHLORHYDRATE d'ATOMOXETINE10mg.....	79

<b>Tableau20:</b> Résultats de l'uniformité de teneur lot n°3des gélules CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg. ....	80
<b>Tableau21:</b> Temps de rétentions et surfaces de standard 1 « Essai d'uniformité de teneur ». ....	81
<b>Tableau22:</b> Les paramètres chromatographiques du standard 1 et 2 « Essai d'uniformité de teneur ». ....	82
<b>Tableau23:</b> Résultats de l'essai de dissolution de Lot n °1 des gélules CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg. ....	83
<b>Tableau24:</b> Résultats de test de dissolution de Lot n °2des gélules CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg. ....	84
<b>Tableau25:</b> Résultats de test de dissolution Lot n °3 des gélules CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg. ....	85
<b>Tableau26:</b> Temps de rétentions et surfaces de standard 1 « Essai de dissolution ». ....	86
<b>Tableau27:</b> Les paramètres chromatographiques du standard 1 et 2 « Essai de dissolution ». ....	87
<b>Tableau28:</b> Paramètres chromatographiques de placebao. ....	88
<b>Tableau 29:</b> Les paramètres chromatographiques de solution de résolution. ....	89
<b>Tableau30:</b> Paramètres chromatographiques de standard «Essai d'identification et dosage des impuretés ». ....	90
<b>Tableau31:</b> Paramètres chromatographiques relatives à l'injection 1 du l'échantillon de Lot n°1 « Essai d'identification et dosage des impuretés ». ....	91
<b>Tableau32:</b> Résultats de dosage des impuretés Lot n °1des gélules CHLORHYDRATE d'ATOMOXETINE10mg. ....	92
<b>Tableau33:</b> Résultats de dosage des impuretés Lot n °2des gélules CHLORHYDRATE d'ATOMOXETINE10mg. ....	93
<b>Tableau34:</b> Résultatsde dosage des impuretés Lot n °3des gélules CHLORHYDRATE d'ATOMOXETINE10mg. ....	94
<b>Tableau35:</b> Temps de rétention des injections de standard « Essai d'identification et dosage des impuretés ». ....	95
<b>Tableau36:</b> Paramètres chromatographiques de standard « identification et dosage des impuretés». ....	96
<b>Tableau37:</b> Résumé des résultats de contrôle qualité physico-chimique de CHLORHYDRATE d'ATOMOXETINE10mg. ....	97

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Groupe EL KENDI.....	3
<b>Figure 2:</b> Organigramme de la structure interne du département de recherche .....	5
<b>Figure 3:</b> Format CTD [45] .....	15
<b>Figure 4:</b> Module 3 du format CTD [45] .....	16
<b>Figure 5:</b> Cycle de vie d'un générique [14] .....	17
<b>Figure 6:</b> Points critiques de contrôle qualité d'un générique [54].....	19
<b>Figure 7:</b> Gélules et boîte du princeps STRATERRA® 10 mg .....	22
<b>Figure 8 :</b> Appareil à désagrégation type A. ....	27
<b>Figure 9:</b> Dissolutest à palette tournante.....	28
<b>Figure 10:</b> Chromatographie Liquide Haute Performance.....	30
<b>Figure 11:</b> Les composantes de la chaine HPLC .....	31
<b>Figure 12:</b> Mode de fonctionnement de système d'injection ; (a) : position de chargement (b) : position d'injection .....	33
<b>Figure 13:</b> Surface de la silice greffée. ....	34
<b>Figure 14:</b> Représentation de la détection monochromatique.....	36
<b>Figure 15:</b> Représentation de la détection polychromatique « à barrette diode ».....	37
<b>Figure 16:</b> Schéma représentatif d'un chromatogramme.....	38
<b>Figure 17:</b> Petits matériels du laboratoire utilisés dans le contrôle du générique CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg. ....	45
<b>Figure 18:</b> Principaux équipements utilisés dans le contrôle du générique CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg. ....	46
<b>Figure 19 :</b> (a) Substance de référence de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ;(b) solution du standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE. ....	51
<b>Figure 20:</b> Essai d'uniformité de teneur CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE- Préparation des échantillon.....	55
<b>Figure 21:</b> Vials remplis d'échantillons à analyser pour l'essai de dissolution. ....	60
<b>Figure 22:</b> Gélules de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg.....	68
<b>Figure 23:</b> Chromatogramme du standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE n°1 du Lot n°1 .....	73

<b>Figure 24:</b> Chromatogramme de la première injection d'un échantillon du stade 'début' de Lot n°1 de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg « Essai d'identification et dosage de PA ».....	73
<b>Figure 25:</b> Chromatogrammes des 5 injections du standard 1« Essai d'identification et dosage de PA ».....	76
<b>Figure 26:</b> Chromatogrammes des 5 injections du standard 1 « Essai d'uniformité de teneur ». ....	81
<b>Figure 27:</b> Chromatogrammes des 5 injections du standard 1 « Essai de dissolution ». ....	86
<b>Figure 28:</b> Chromatogramme correspondant à la solution du placebo. ....	88
<b>Figure 29:</b> Chromatogramme de la solution de résolution.....	89
<b>Figure30:</b> Chromatogramme de standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE « Essai d'identification et dosage des impuretés ».....	90
<b>Figure31:</b> Chromatogramme issu de l'injection 1 du l'échantillon de Lot n°1 « Essai d'identification et dosage des impuretés ».....	91
<b>Figure32:</b> Chromatogrammes des 6 injections de standard « Essai d'identification et dosage des impuretés ».....	95

## LISTE DES ANNEXES

<b>Annexe I :</b> Les équipements utilisés lors de la fabrication de CHLORHYDRATE d'ATOMOXETINE .....	I
<b>Annexe II :</b> Quelques matériaux utilisés dans le contrôle de CHLORHYDRATE d'ATOMOXETINE.....	II
<b>Annexe III :</b> Chromatogramme de la phase mobile « dosage des impuretés ».....	III

## LISTE D'ABREVIATION

**AMM** : Autorisation de la Mise sur le Marché.

**ANPP** : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

**AC** : Article de Conditionnement.

**AQ** : Assurance Qualité.

**As** : Facteur d'asymétrie (Tailing Factor)

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébrale.

**AV** : Acceptance Value.

**BP** : British Pharmacopeia.

**BPF** : Bonne Pratique de Fabrication.

**BPL** : Bonne Pratique de Laboratoire.

**CCM** : Chromatographie sur couche mince.

**CCP** : Certificat complémentaire de protection.

**CEE** : Communauté Economique Européenne.

**CFR** : Code des Régulations Fédéraux.

**CGMP**: Current Good Manufacturing Practices.

**CTD**: Commun Technical Document.

**DCI** : Dénomination Commune Internationale.

**EDQM**: European Directorate for the Quality of Medicines.

**EMA** : Agence Européenne de la Médecine.

**ESTRI**: Standards Electroniques pour le Transfert d'Information Réglementaire.

**FDA**: Food and Drug Administration.



**g**: gramme.

**GMP**: Good Manufacturing Practices.

**HCl**: Acide Chlorhydrique.

**HEPT** : Hauteur Equivalente à un Plateau Théorique.

**HPLC** : chromatographie liquide a haute performance.

**ICH** : Conférence Internationale d'Harmonisation.

**IR**: Infra Rouge.

**L** : Litre.

**LNCPP** : Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutique.

**LCQ** : Laboratoire de Contrôle Qualité.

**LQ** : Limite de Quantification.

**Max**: Maximum.

**META**: Middle East Turkey Africa.

**MHRA**: Medicine and Healthcare products Regulatory Agency.

**Min**: Minimum.

**min** : minute.

**mL** : millilitre.

**mm** : millimètre.

**mol** : mole.

**MP** : Matière Première.

**Mr** : Masse molaire.

**N** : Nombre de plateaux théoriques

**NF**: National Formulary.

**nm** : nanomètre.

**NPLC** : Chromatographie en Phase Normale.

**OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement européenne.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**P** : Préparation.

**PA** : Principe Actif.

**PF** : Produit Fini.

**PDA**: Photometric Diode Array.

**Ph. Eur** : Pharmacopée européenne.

**Psi** : pound-force per square inch.

**PVC** : Polyvinyl Chloride.

**R** : Radical.

**R&D**: Recherche et Développement.

**RPLC** : Chromatographie en Phase Inverse (reverse).

**TDAH** : Trouble de Déficit de l'Attention et d'Hyperactivité.

**tm** : temps mort.

**tr** : temps de rétention.

**UE**: Union Européen.

**UPM**: United Pharmaceuticals Manufacturing.

**USP**: United States pharmacopeia.

**UV**: Ultra Violet.

**V/V**: Volume/Volume.

**RS/WS**: Reference Standard/Working Standard.

## GLOSSAIRE

**Spécialité pharmaceutique :** Elle est définie comme tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale, elle est préparée en milieu industriel dans un laboratoire pharmaceutique. [15]

**Lot :** Un lot correspond à la quantité de matières (PA+excipients) mise en œuvre pour produire un certain nombre d'unités d'un médicament fabriquées en une seule fois.

A chaque lot est attribué un numéro, et un dossier de lot qui comporte : des éléments concernant la fabrication, le conditionnement, les contrôles et le devenir du lot : accepté ou refusé. [15]

**Qualité :** Selon la norme ISO : « Ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites ou implicites d'un client ». [8]

**Assurance qualité :** Assurance qualité c'est l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité. Elle doit donner confiance au client, dans sa capacité à maintenir la qualité. Elle représente donc clairement le choix d'une stratégie par entreprise. [10]

**Substances (standards) de référence :** Appelé Référence Standard (RS) dans la pharmacopée américaine (USP), et Substance chimique de référence (SCR) dans la pharmacopée Européenne. Il s'agit d'un échantillon de substance active, excipient, impureté, produit de dégradation, additif alimentaire ou étalon, hautement caractérisé. Il est requis dans une méthode officielle pour assurer que le produit a l'identité, le titre, la qualité et la pureté appropriée.[59]

### **Essai d'équivalence thérapeutique in vitro :**

Les études de bioéquivalence in vitro portent le plus souvent sur des tests de dissolution in vitro, pour évaluer la biodisponibilité et démontrer la bioéquivalence entre médicament générique et la spécialité de référence. En effet, les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de principe actif dissout en fonction du temps.[8]

**Tests de stabilité :** Une série de tests visant à obtenir des informations sur la stabilité d'un produit pharmaceutique dans le but de définir sa durée de vie et sa durée d'utilisation dans des conditions d'emballage et d'entreposage spécifiées.[60]

## INTRODUCTION GENERALE

Les médicaments génériques sont de plus en plus commercialisés en Algérie, le marché algérien ne cesse de croître et de multiplier la gamme de ces produits afin d'augmenter leur bénéfice d'une part et répondre à la demande des patients d'autre part.

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualité de ces médicaments est un objectif primordial. Elle se base sur la maîtrise de l'ensemble des paramètres et techniques analytiques qui permis d'amener ces médicaments à un niveau d'exigences satisfaisantes de sorte que son utilisation ne comporte aucun risque pour la santé du patient et qu'il soit efficace pendant toute sa durée de validité.

Cette qualité est rigoureusement contrôlée par un système d'assurance qualité qui assure la conformité de ces médicaments par rapport aux normes décrites dans le référentiel de l'industrie. Le contrôle analytique notamment, le physicochimique est indispensable, il est présent tout au long de la chaîne de production, de la matière première jusqu'au produit fini.

Dans ce contexte, le présent travail a pour but de décrire la démarche de contrôle qualité physicochimique à suivre à petit échelle (pilote) à travers le cas d'un produit générique, fabriqué pour la première fois par les laboratoires ELKENDI, candidat à l'enregistrement en vue d'une commercialisation en Algérie, et de mettre en relief les problématiques rencontrées et comment intervenir pour les résoudre. Pour cela, il est important de connaître parfaitement les exigences de la qualité pour un laboratoire pharmaceutique, en matière de contrôle, ainsi que la partie du dossier d'enregistrement relative à la qualité.

Ce document est subdivisé en deux parties :

Une synthèse bibliographique, relative au médicament générique, son concept, son développement et son enregistrement ; et une partie relative à la réglementation (autorités, textes réglementaires) régissant le médicament et sa qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Une partie pratique, consacrée aux contrôles physicochimiques de produit fini de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg ainsi les résultats obtenus qui font l'objet d'une confirmation de sa qualité.



**PARTIE**

**BIBLIOGRAPHIQUE**

## CHAPITRE I : PRESENTATION DU TERRAIN DE STAGE

### 1. MS PHARMA

MS Pharma est une société pharmaceutique basée en Jordanie qui fabrique et commercialise des médicaments génériques de marque sur plusieurs marchés stratégiques dans la région Moyen-Orient, Turquie, et l'Afrique, appelé META.

MS Pharma réunit EL KENDI en Algérie, UPM en Jordanie, MS Pharma Injectables et d'autres filiales de MS Pharma dans META.

Elle vise à devenir l'un des groupes leaders spécialisés dans les soins de santé en Moyen orient et Afrique du nord ainsi que dans les marchés pharmaceutiques émergents de référence.[47]

### 2. EL KENDI -ALGERIE

EL KENDI, filiale de MS-pharma en Algérie est une entreprise pharmaceutique, fondée depuis avril 2008.

Cette entreprise pharmaceutique employant une équipe compétente (plus de 1100 personnes) est dans le top 3 des entreprises pharmaceutiques et première entreprise de génériques en Algérie.



**Figure 1:** Groupe EL KENDI

El KENDI a consenti en Algérie l'un des plus grands investissements industriels dans le domaine pharmaceutique, il s'agit de l'usine située au niveau de la zone industrielle de Sidi Abdallah (Zéralda) construite sur 8000 m<sup>2</sup>.

Avec la mise en place de l'usine jumelle adjacente qui viendra à court terme, la filiale vise à renforcer les capacités de production afin d'augmenter la couverture des besoins algériens face à une demande croissante des médicaments de spécialité.

La fabrication des produits d'EL KENDI est effectuée selon les normes internationales, dans une installation dont les plans sont approuvés par la FDA (Food and Drug Administration).

Toutes les formes pharmaceutiques usuelles sont fabriquées à savoir les formes sèches (comprimés, gélules, sachets), liquides, crèmes et gels.

EL KENDI est le premier à avoir développé la fabrication locale des traitements des maladies chroniques notamment (cardiologie, neuropsychiatrie, urologie, des maladies respiratoire, oncologie) cette gamme lui permet de couvrir à environ 30% des besoins de marché algérien. [43]

### ***2.1. Organigramme de l'usine EL KENDI***

A l'intérieur de l'usine EL KENDI Sidi-Abdallah, plusieurs départements travaillent en collaboration permanente pour assurer la bonne qualité des médicaments produits:

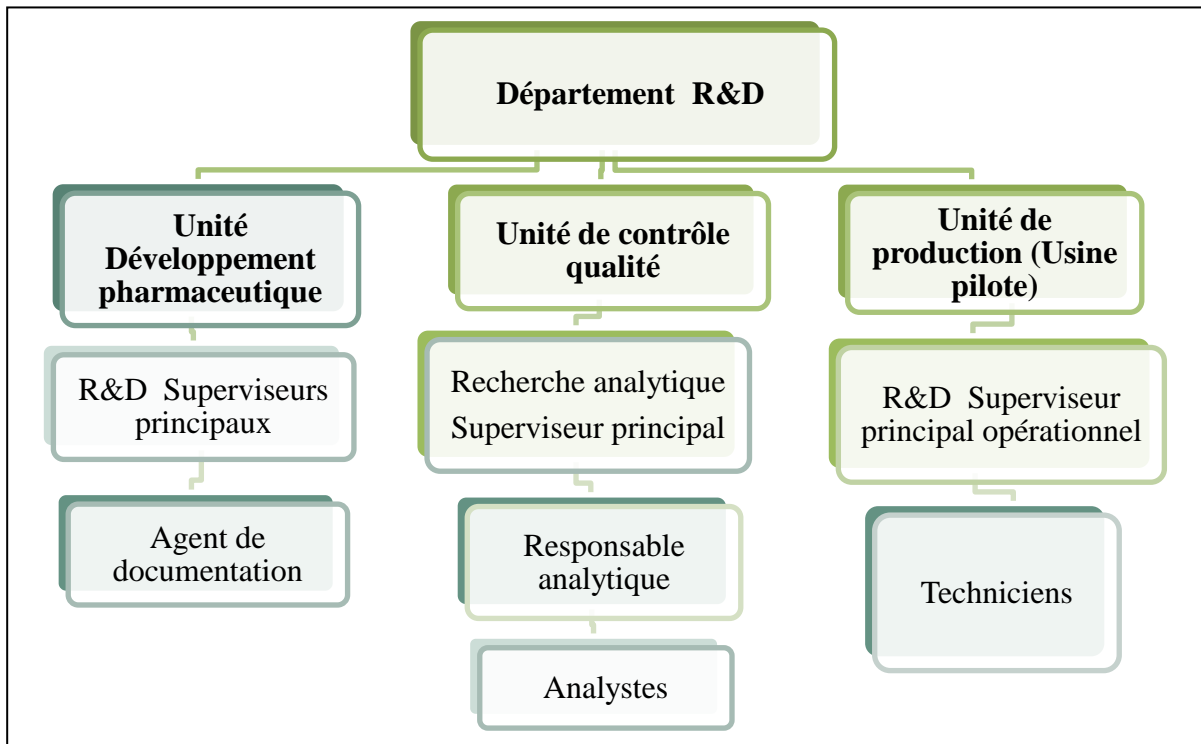
1. Département de production,
2. Département d'assurance qualité,
3. Laboratoire de contrôle qualité (LCQ),
4. Département de recherche et développement (R&D).

### ***2.2. Département de recherche et développement***

Notre stage s'est étalé sur deux mois au niveau du département de recherche et de développement, lancé en 2010.

Il est constitué de plusieurs unités dont l'organigramme est illustré à la figure (15).





**Figure 2:** Organigramme de la structure interne du département de recherche Et développement

Ce département a pour missions :

- Validation des nouveaux génériques,
- Fabrication des médicaments à l'échelle pilote en respectant la règle 1/10 selon la réglementation européenne. Les études pilotes permettent d'analyser et de mettre à l'épreuve la technique de fabrication utilisée pour les lots d'essai,
- Mise en évidence des opérations difficilement applicables ou inapplicables en routine,
- Etablir les contrôles qualité à effectuer,
- Recherche dans le cas échéant des appareils et des techniques plus adaptés à la production à grande échelle.[43]

## CHAPITRE II : MEDICAMENT ET ASPECT REGLEMENTAIRE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### 1. Généralité sur le médicament

#### 1.1. Définition

Selon l'OMS « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». [11]

#### 1.2. Composition

Un médicament est constitué de deux principaux composants :

##### 1.2.1. Principe(s) actif(s)(PA)

Il est défini comme tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir un ou plusieurs principes actifs.

Il existe deux catégories de PA :

- Des substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies.
- Des substances extraites à partir des produits naturels : végétal, animal ou biologique.
- Des substances issues de la biotechnologie. [17]

##### 1.2.2. Excipient (s)

L'excipient est tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s). La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication.

La formulation du médicament comprend généralement plusieurs excipients. [17]

#### 1.3. Formes galéniques

On appelle forme galénique ou forme pharmaceutique, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur

administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés.[15,20]

Les différentes formes galéniques les plus courantes, classées selon leur voie d'administration, sont résumées dans le tableau(1).

**Tableau 1:** Formes galénique les plus courantes selon la voie d'administration. [17]

Voie d'administration	Formes principales
<b>Oral</b>	Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses
<b>Parentéral</b>	Solutions aqueuses
<b>Rectale</b>	Suppositoires
<b>Vaginale</b>	Comprimés, solutions aqueuses
<b>Ophthalmique</b>	Solutions aqueuses
<b>ORL</b>	Solutions aqueuses pulvérisées au non
<b>Percutanée</b>	Pommades et solutions

Notre travail a porté sur l'étude d'une des formes galéniques les plus courantes qui est la forme gélule.

Par définition, les gélules sont des capsules à enveloppe dure préfabriquée constituée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité. Le ou les principes actifs, généralement sous forme solide (poudre ou granulés), sont introduits dans l'une des deux parties (corps), puis la seconde (coiffe) est emboîtée sur la première. La fabrication des gélules comporte deux étapes fondamentales : la fabrication de l'enveloppe et le remplissage de la poudre.[19]

#### **1.4. Médicament princeps**

Un médicament princeps (d'origine ou de référence) peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et cependant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'AMM.

Une copie du produit original peut ensuite être développée et commercialisée par d'autres laboratoires sous forme de médicament générique.[14]

## **1.5. Médicament générique**

Selon l'OMS « Les génériques sont des copies de médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique, ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps et sont de ce fait interchangeables. Ils doivent en outre présenter un avantage économique. [14]

On distingue trois types de génériques : [23]

### **1.5.1. Copie-copie**

C'est une copie conforme du médicament original (même PA, même forme galénique, et mêmes excipients).

### **1.5.2. Médicaments essentiellement similaires**

L'excipient change mais ni le PA, ni sa quantité, ni la forme galénique ne changent. Ces médicaments doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament de référence.

### **1.5.3. Médicaments assimilables**

La forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique de PA change (un sel au lieu de base par exemple), ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament de référence.

## **2. Aspect réglementaire en industrie pharmaceutique**

### **2.1. Textes réglementaires**

#### **2.1.1. Internationaux**

##### **2.1.1.1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**

Les Bonnes pratiques de fabrication constituent un des éléments de l'assurance qualité qui garantit que le produit est fabriqué et contrôlé de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Elles s'appliquent à la fois à la production et au contrôle qualité du produit pharmaceutique. [33]

##### **2.1.1.1.1. cGMP Américaine**

C'est en 1963 que les premiers règlements cGMP (current Good manufacturing practices), basés sur les directives de contrôle ont été publiés par la Food and Drug Administration.

Le guide des GMP américaines est constitué de 11 chapitres généraux, semblable à ceux décrits dans le guide des GMP européennes.

La qualité ne peut être assurée uniquement sur le produit fini. Chaque étape du procédé de fabrication est contrôlée pour garantir que le produit fini est conforme à toutes les caractéristiques définies. [29, 33,56]

#### **2.1.1.1.2. GMP Européenne**

En 1989, la première édition du guide Européen GMP définies par l'Union Européenne a remplacée toutes les directives nationales des pays membres. Il existe trois parties de guide Bonne Pratique de Fabrication (BPF). La partie « I » s'adresse aux fabricants de médicaments, la partie «II » aux fabricants de substances actives et la partie « III » contenant des documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

Le guide européen des BPF partie « I » comprend neuf chapitres qui formulent les exigences fondamentales en matière d'assurance qualité concernant le procédé de développement et de fabrication, les employés, les locaux et l'équipement ainsi le contrôle qualité.

La qualité apparait dans toutes les parties du guide BPF et constitue même des chapitres entiers ; le chapitre « 1 » système qualité pharmaceutique et le chapitre « 6 » contrôle de la qualité. Les concepts de contrôle qualité sont décrits dans ce chapitre qui comprend les contrôles physicochimiques et microbiologiques.[33]

#### **2.1.1.2. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)**

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire représentent le référentiel le plus ancien ; développées aux états unis en 1978 par l'agence américaine des produits alimentaire et pharmaceutique (FDA).L'organisation de coopération et développement économique (OCDE) a adopté les BPL qui sont devenues obligatoires pour les pays membres pour le contrôle des producteurs de produits chimiques et pharmaceutiques.

Ces BPL définissent les conditions dans lesquelles les laboratoires doivent planifier, réaliser, conduire, enregistrer et rapporter leurs travaux. [8, 38]

#### **2.1.1.3. Pharmacopées**

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

Elle participe à la protection de la santé publique en élaboration des spécifications communes et reconnues pour la matière première et produit fini à usage pharmaceutique.

Ces normes font autorité pour toute substance figurant dans la pharmacopée, elle constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour. Elle est indispensable à tous les industriels pharmaceutiques, aux laboratoires chargés du contrôle qualité et aux services d'enregistrement des médicaments [24].

#### ***2.1.1.3.1. Pharmacopée Européenne***

La Pharmacopée Européenne publiée par la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments et des soins de santé (EDQM) est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments, les normes de la pharmacopée européenne s'appliquent régulièrement à l'ensemble des Etats membres signataires de la convention pour l'élaboration de la pharmacopée européenne.

Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base scientifique au contrôle de la qualité pendant le processus de développement, de production et commercialisation.

Elles concernent les essais à effectuer sur les médicaments, sur les matières premières utilisées dans leur production et sur les produits intermédiaires, ainsi que les méthodes analytiques utilisées pour leur analyse.

La Ph.Eur est complétée dans certains Etats par des pharmacopées nationales.[24,42]

#### ***2.1.1.3.2. Pharmacopée Américaine (USP)***

Publiée pour la première fois le 21 décembre 1820, par l'association pharmaceutique américaine, et maintenant publiée annuellement par la Convention USP, une organisation à but non lucratif qui détient la marque et les droits d'auteurs sur la pharmacopée elle-même.

L'USP est publiée dans un volume combiné avec le formulaire national sous le nom USP-NF. Les monographies de substances médicamenteuses et des produits finis sous leurs différentes formes pharmaceutiques figurent dans l'USP, tandis que les monographies des excipients sont dans le NF. [50,58]

#### ***2.1.1.3.3. Pharmacopée Britannique (BP)***

La Pharmacopée britannique est éditée par L'agence britannique pour les médicaments et produits médicaux (Medicine and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA).

C'est un outil de référence essentiel pour toutes les personnes et organisations impliquées dans le secteur pharmaceutique (recherche, développement, fabrication, contrôle de la qualité et analyse). La pharmacopée britannique indique les standards de qualité concernant les substances pharmaceutiques et médicaments britanniques sous forme de monographies.

La BP fournit la seule collection complète de normes officielles faisant autorité en matière de substances pharmaceutiques et de médicaments au Royaume-Uni et les pays du Commonwealth. [48]

#### **2.1.1.4. Normes du Conseil International d'harmonisation (ICH)**

Le conseil International d'harmonisation est un comité créé à l'initiative de la communauté économique européenne (CEE) et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les États-Unis, Japon, et l'Union européenne.

ICH travaille à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Les normes ICH sont regroupées en lignes directrices qui sont organisées en 4 grands thèmes:

- 1) Qualité (Q): avec 12 lignes directrices.
- 2) Sécurité(S): avec 11 lignes directrices.
- 3) Efficacité(E): avec 18 lignes directrices.
- 4) Multidisciplinaire(M):avec 8 lignes directrices.

Le contrôle qualité se réfère aux plusieurs lignes directrices du guideline Qualité (Q) notamment :

**Q3:**Contenant quatre parties, **Q3A**et **Q3B**relatives respectivement aux « Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses » et « Présence d'impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques » qui fournissent des recommandations sur la caractérisation et la qualification des impuretés présentes dans les nouveaux produits pharmaceutiques fabriqués à partir de nouvelles substances médicamenteuses synthétisée chimiquement ; ainsi que **Q3C** relative aux directives sur les solvants résiduels et **Q3D** relative aux directives concernant les impuretés élémentaires.

**Q6 :**Contenant deux parties, la première **Q6A**relative à « Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation des nouvelles substances et des nouveaux médicaments (Substances chimiques) » , cette ligne directrice traite le processus de sélection des tests et des méthodes, ainsi que des spécifications pour les tests sur substances médicamenteuses et médicaments ; la deuxième est **Q6B** dédié aux méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie. [24,45]

#### **2.1.2. En Algérie**

L'Algérie étant membre de l'organisation mondiale de la santé (OMS), ceci consolide sa trame réglementaire en matière d'industrie du médicament en obligeant les opérateurs algériens et étrangers exerçant en Algérie, à se conformer aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des guides émis par l'OMS dans le but de faciliter l'application des BPF.

La réglementation algérienne régit l'ensemble des activités liées à l'industrie pharmaceutique. Elle exige la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui sont un ensemble de

recommandations tripartite qui reprend les recommandations de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) concernant la qualité, à savoir les lignes directrices de l'ICH Q7 relative au « Bonne Pratique de Fabrication » dans la partie II, ainsi que Q9 et Q10 relatives à « la gestion du risque qualité » et au « système qualité pharmaceutique » respectivement dans la partie III.[32]

## **2.2. Autorités réglementaires**

### **2.2.1. Internationales**

#### **2.2.1.1. Organisation mondiale de la santé (OMS)**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est l'institution spécialisée des Nations Unies pour la santé. Fondée le 7 avril 1948, l'OMS a pour but d'amener tous les peuples à un niveau de santé le plus élevé possible, elle est dirigée par les 192 Etats Membres réunis à l'Assemblée mondiale de la Santé. Cette assemblée est composée des délégués représentant les Etats Membres.

L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments mais encore de l'innocuité et de l'efficacité intrinsèque de leurs principes actifs. [21, 52,59]

#### **2.2.1.2. Agence Européenne des Médicaments (EMA)**

L'Agence européenne des médicaments est une agence décentralisée de l'Union européenne (UE) chargée de l'évaluation scientifique, du contrôle et de la surveillance de la sécurité des médicaments dans l'UE.

L'EMA travaille en étroite collaboration avec les autorités nationales compétentes au sein d'un réseau de réglementation pour accomplir sa mission en facilitant la mise au point de médicaments, évaluant les demandes d'autorisation de mise sur le marché, contrôlant la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie et fournissant des informations aux patients et aux professionnels de la santé.[46]

#### **2.2.1.3. Food and Drug Administration (FDA)**

Food and Drug Administration « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux » est la plus ancienne agence de protection du consommateur au sein du gouvernement fédéral américain.

La FDA est chargée de protéger la santé publique en assurant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, des produits biologiques et des matériels médicaux, et en assurant la sécurité de l'approvisionnement alimentaire, des cosmétiques.[44,58]



### **2.2.2. Nationales (En Algérie)**

Il est important de connaître parfaitement la réglementation relative au médicament en Algérie, dont l'autorité principale est le ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière par le biais de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) et notamment le Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP).

#### **2.2.2.1. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP)**

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) est une autorité administrative indépendante.

Le décret exécutif publié au Journal officiel numéro 67 du 20 décembre 2015 et Les décrets exécutif n° 15-308 et n° 15-309 du 6 décembre 2015 précisent et fixent ses missions.

L'ANPP a pour missions essentielles, entre autre, de veiller à l'accessibilité et d'assurer la régulation du marché, ainsi que de veiller au respect des lois et règlements relatifs aux activités de la pharmacie, aux produits pharmaceutiques et aux dispositifs médicaux, à usage de la médecine humaine, ainsi que l'enregistrement de médicaments et des produits pharmaceutiques et l'homologation des dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine.[36,37]

#### **2.2.2.2. Laboratoire nationale de contrôle des produits pharmaceutiques(LNCPP)**

Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé selon le décret exécutif n° 93-140 du 14 juin 1993 portant sur la création, l'organisation et le fonctionnement du LNCPP.

Tout enregistrement est subordonné à un contrôle de qualité effectué par le LNCPP. Tous les lots de médicaments, les réactifs biologiques, les produits galéniques, et tous autres produits nécessaires à la médecine humaine mis sur le marché font l'objet d'un contrôle.

Le LNCPP est reconnu comme centre collaborateur de l'OMS depuis 2003. En plus de ses missions de contrôle, il joue un rôle de formation des cadres nationaux et africains ainsi qu'un rôle d'accompagnement des opérateurs dans la mise en œuvre des bonnes pratiques. [32, 35,49]

## **2.3. Enregistrement d'un médicament générique**

### **2.3.1. Autorisation de la mise sur marche (AMM)**

L'autorisation de la mise sur le marché est un document officiel émis par l'autorité de santé compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité.

Cette autorisation renferme des données scientifiques et techniques issues du développement du médicament (nom du produit, la forme et la formule galénique, caractéristiques de conditionnement, conditions de stockage ...etc.)[21]

### **2.3.2. Décision d'enregistrement**

La mise sur le marché d'un médicament en Algérie est conditionnée par une décision d'enregistrement dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174,175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé.

Elle est accordée par le ministre de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature par le biais du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques qui est considéré comme le laboratoire de référence en matière de contrôle de qualité des médicaments candidat pour une autorisation du commercialisation.

L'avis favorable issu, et la décision d'enregistrement délivrés permettent ensuite la libération de chaque lot produit.[49]

### **2.3.3. Format CTD du dossier d'enregistrement**

En Algérie, le dossier d'enregistrement doit être présenté selon un format standard CTD (Commun Technical Document).

#### **2.3.3.1. Définition**

Il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par les ICH, qui, pour les industries, a permis les soumissions des demandes d'autorisation sur le marché (AMM) sous le même format.[53]

### 2.3.3.2. Présentation du format CTD

Le format de document représenté dans la figure (11) est organisé en cinq modules :

- Le module (1) est spécifique à chaque région,
- Les modules (2), (3), (4) et (5) sont communs à toutes les régions.

Le respect de cette directive est la garantie que ces quatre modules soient fournis dans un format accepté par l'OMS et les autorités réglementaires.

Le médicament générique est exonéré des études cliniques et toxicologiques formant le module (4) et (5) de format CTD.[53]

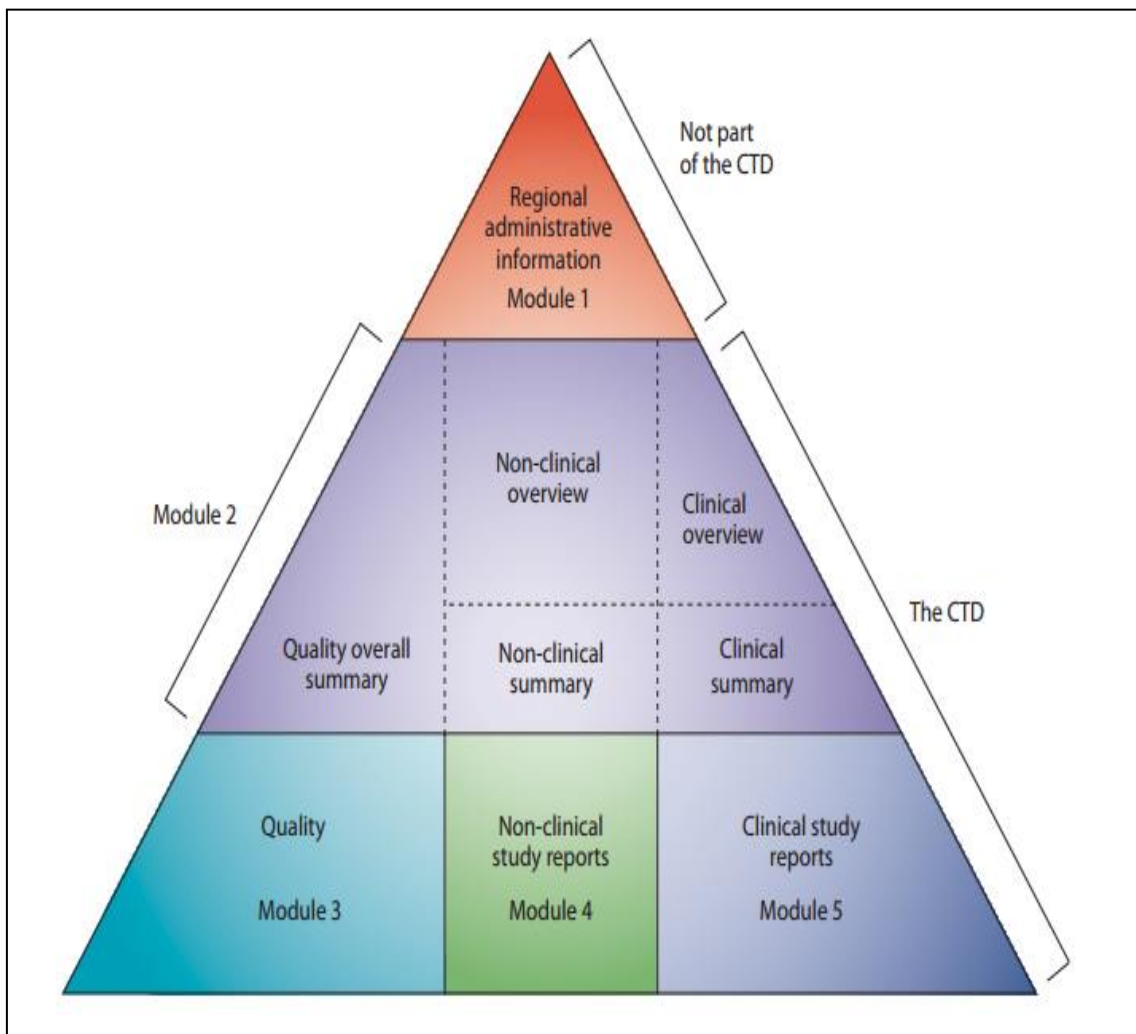


Figure 3:Format CTD [45]

### 2.3.3.3. Module 3 du format CTD

Globalement, le module (3) comprend les informations détaillées concernant la qualité de la substance active et celle de produit fini, dont celles-ci sont organisées en différentes chapitres représenté dans la figure (12) suivante :[53]

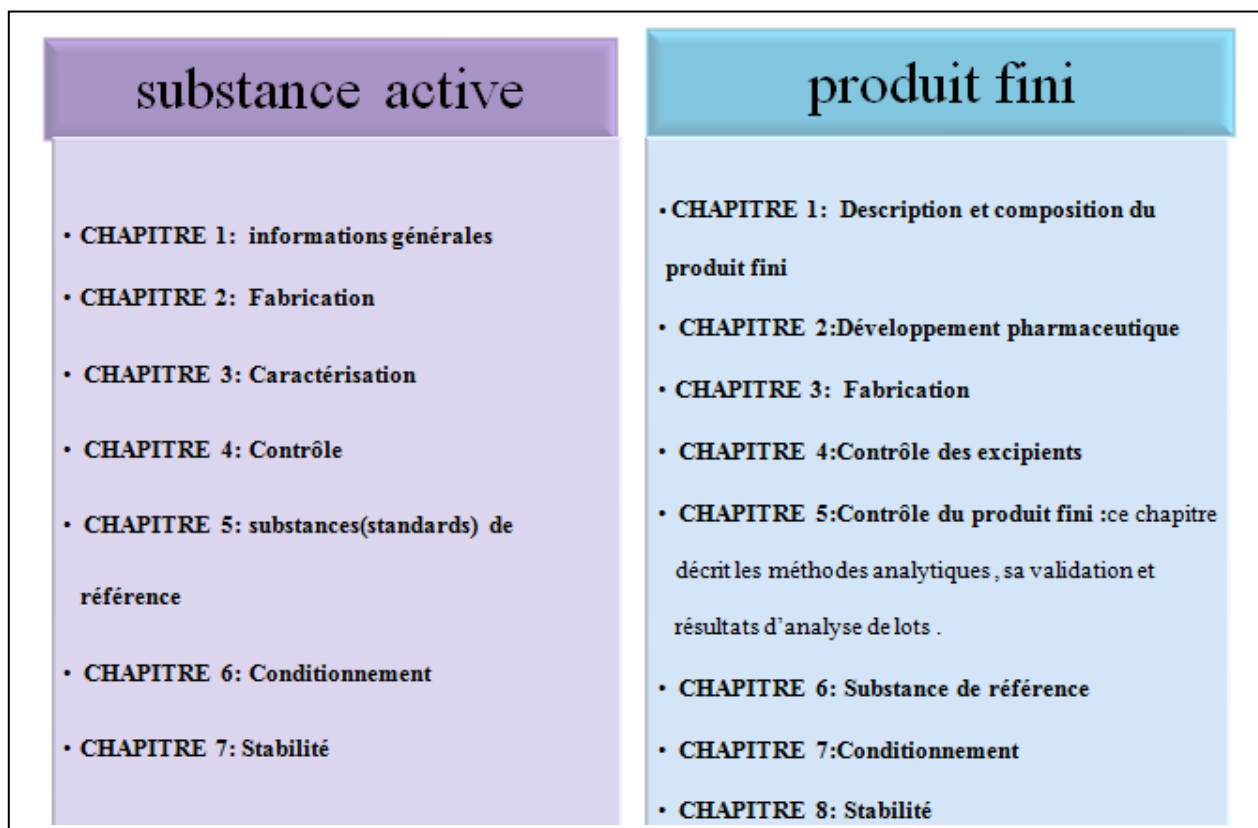


Figure 4: Module 3 du format CTD [45]

## CHAPITRE III : DEVELOPPEMENT ET CONTRÔLE QUALITE D'UN GÉNÉRIQUE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### 1. Développement d'un générique

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique découvre une substance active, il la protège par un brevet. Cette substance active se trouve protégée pendant vingt ans. Toutefois, entre le dépôt de brevet et la mise sur le marché de médicament, il peut s'écouler dix ans ou plus, ce qui réduit la protection effective conférée par le brevet.

Pour compenser les délais de mise au point administratifs nécessaire à l'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM), il a été créé pour les médicaments, un certificat complémentaire de protection (CCP), prolongeant la protection du découvreur et l'exclusivité de commercialisation.

C'est à l'expiration de cette protection à double détente, brevet et CCP, que le développement du médicament générique peut se faire. [14]

#### 1.1. Cycle de vie d'un médicament générique

Les différentes étapes de cycle de vie d'un générique sont articulées autour 4 axes rencontrés au cours de son développement, et qui sont illustrées dans la figure(1).

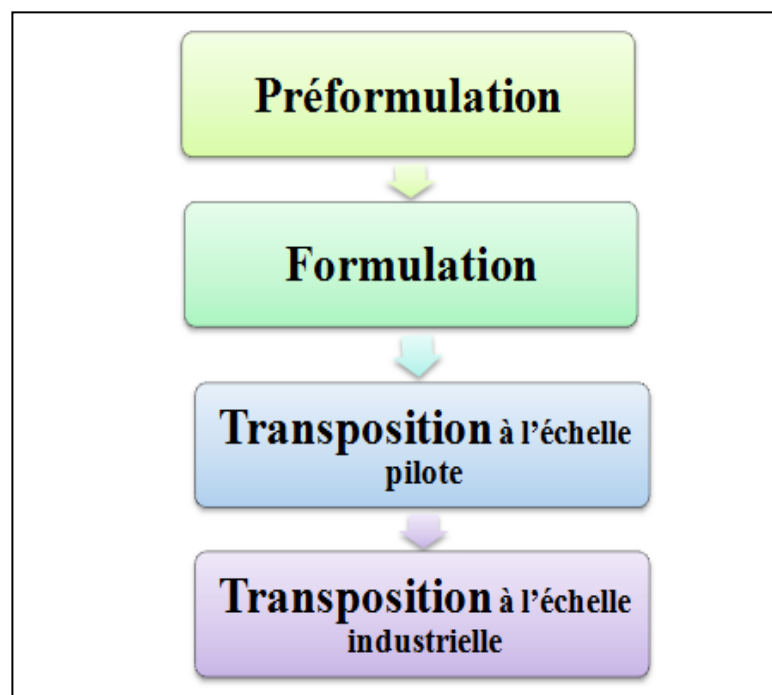


Figure 5: Cycle de vie d'un générique [14]

### ***1.1.1. Etape de préformulation***

Cette étape est considérée comme essentielle, puisqu'elle doit être consacrée à une connaissance parfaite des matières premières (principes actifs, substances auxiliaires).

Les données recueillies serviront en premier lieu à l'établissement des spécifications techniques pour l'achat des matières premières de qualité, ainsi que la mise au point de la forme galénique et les techniques d'analyse. [17]

### ***1.1.2. Etape de formulation***

C'est à partir des propriétés connues sur le principe actif que se font les choix de la voie d'administration, la forme galénique, les excipients, les articles de conditionnement, le procédé de fabrication, les contrôles, et les conditions de conservation. [17]

### ***1.1.3. Transposition d'échelle***

On distingue deux catégories de transposition :

#### ***1.1.3.1. Transposition à l'échelle pilote***

Les lots pilotes sont réalisés sur un équipement homothétique et de taille supérieure à celui utilisé pour les lots de laboratoires (des lots correspondent aux étapes de préformulation et formulation) mais bien souvent de taille inférieure à celui utilisé en routine ; c'est l'étape charnière entre le développement galénique et la production.

Le but des études pilotes est de mettre à l'épreuve la procédure de fabrication utilisée pour les lots d'essai. Ainsi, ils doivent mettre en évidence les opérations difficilement applicables ou inapplicables en routine avec les contrôles à effectuer pour faciliter le passage d'un lot d'essai à un lot industriel.

Enfin, ils servent pour les études cliniques et les études de bioéquivalence des médicaments génériques.

Selon la réglementation européenne, la taille d'un lot pilote pour les formes orales solides doit au minimum correspondre au dixième du futur lot industriel ou à 100000 unités. [2]

#### ***1.1.3.2. La transposition à l'échelle industrielle***

Les lots industriels sont réalisés pour établir le mode opérateur qui sera utilisé lors des productions de routine c'est-à-dire lors de la phase de commercialisation de produit.

Une des difficultés majeures est d'en prévoir la taille car elle est en fonction de nombreux paramètres qui sont le type et la capacité des appareillages, ainsi le succès commercial envisageable.

Ces lots constituent les premiers lots de taille industrielle, leur réalisation a lieu après les lots pilotes mais avant la production de routine, ils permettent de déterminer le procédé industriel et

peuvent aussi servir comme des lots de validation et par conséquent permettent de s'assurer que la dernière phase d'accroissement d'échelle ne pose pas de problèmes.[2]

## 2. Contrôle qualité d'un générique en industrie pharmaceutique

### 2.1. Définition de contrôle qualité

Le contrôle qualité consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus avec des spécifications établies. Il s'agit d'une vérification de conformité du médicament à des exigences spécifiées dans le dossier d'AMM ou dans les référentiels (Ph.Eur ; USP ; ICH...).[33]

### 2.2. Points critiques de contrôle qualité d'un générique

Les contrôles de qualité présentés dans la figure (2) sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques et microbiologiques, réalisés sur les produits finis et intermédiaires ainsi que sur les matières premières. [17, 19]

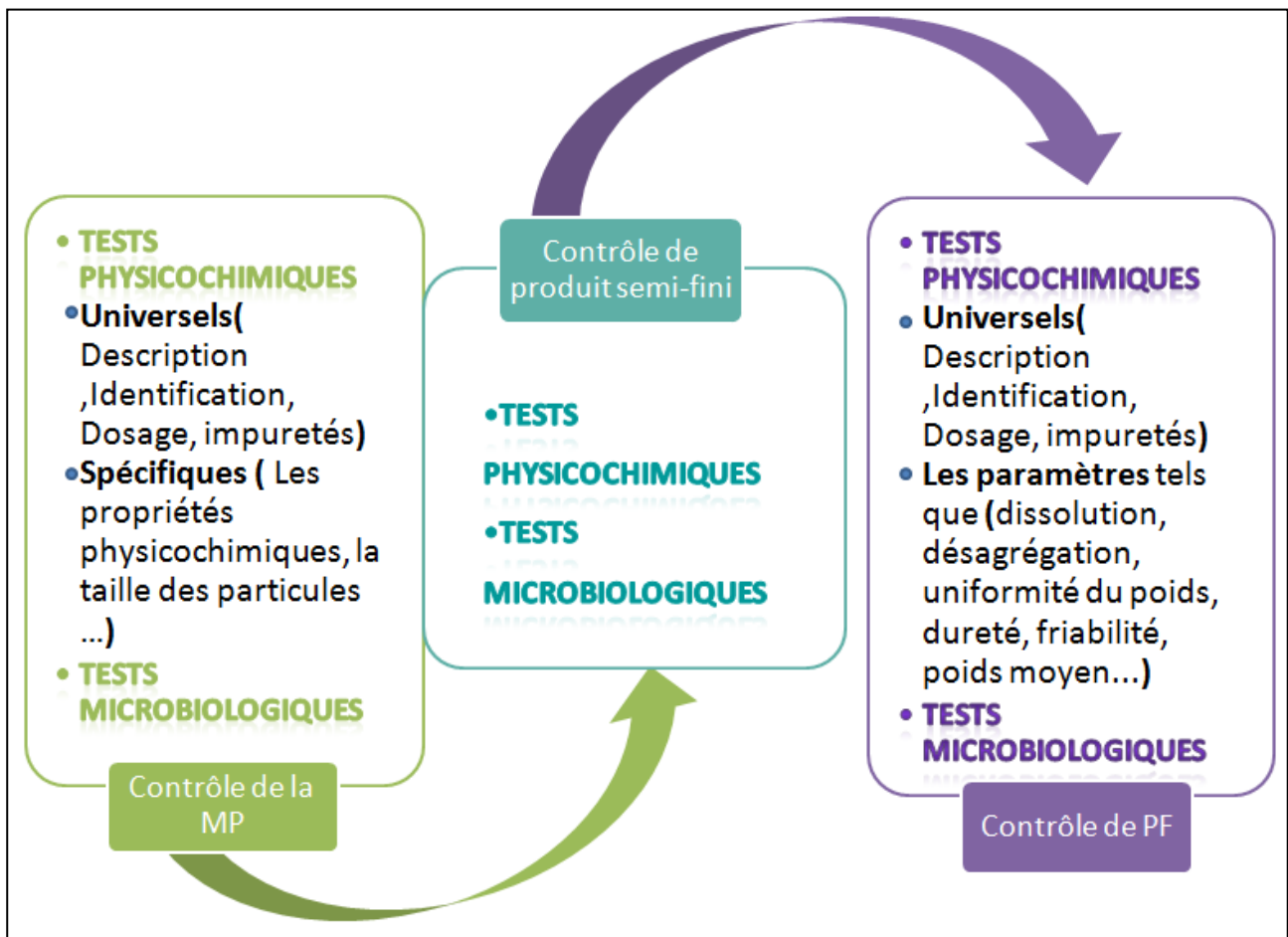


Figure 6: Points critiques de contrôle qualité d'un générique [54]

### **2.2.1. Contrôle qualité sur la matière première**

Des contrôles microbiologiques et physicochimiques sont à réaliser sur la matière première entrant dans la composition du médicament.

Si une substance active est décrite dans une monographie de la pharmacopée correspondante, il est nécessaire de réaliser les tests physicochimiques qui y sont indiqués afin de respecter les exigences légales minimales. (Voir figure 2)

Selon l'ICH, les contrôles qualité sur la MP se subdivisent en :

#### **2.2.1.1. Contrôle physicochimique**

Contenant les tests universels (Description, identification, dosage, impuretés) et les tests spécifiques tels que (les propriétés physicochimiques, la taille des particules...etc.).[54]

#### **2.2.1.2. Contrôle microbiologique**

Il est nécessaire de spécifier le nombre totale des micro-organismes aérobies, le nombre totale de levures et moisissures et l'absence de bactéries indésirables (exemple: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Ceux-ci devraient être convenablement déterminés en utilisant les procédures de la pharmacopée.[54]

### **2.2.2. Contrôle qualité sur les produits intermédiaires**

Il s'agit d'un contrôle microbiologique et physicochimique au cours du processus de fabrication avant d'arriver au stade final de produit.

Les essais physicochimiques dépendent de la forme galénique sous laquelle le produit est présenté.

Pour la forme gélule par exemple, les contrôles se font sur le mélange de poudre comme la vérification de l'homogénéité par dosage de PA sur une prise d'essais, aptitude au tassement ...etc.[1]

### **2.2.3. Contrôle qualité sur le produit fini**

Dès l'entrée du lot de PF au magasin de stockage, des prélèvements d'échantillons sont effectués afin d'être contrôlés.

En plus du contrôle microbiologique, le contrôle physicochimique de chaque PF se réalise selon son dossier technique.

#### **2.2.3.1. Contrôle physicochimique**

Le contrôle physicochimique consiste à vérifier, la plupart du temps, les tests universels (Description, identification, dosage de PA, impuretés), ainsi que les paramètres tels que (dissolution, désagrégation, dosage de la substance active, profil des impuretés...), à l'aide d'une



méthode analytique appropriée tel que la chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC), Spectrophotométrie (UV-Visible), Spectroscopie infrarouge (IR) ...etc.[54]

#### **2.2.3.2. Contrôle microbiologique**

Les tests et les limites microbiologiques sont attribués aux BPF, et à l'assurance qualité.

En général, il est conseillé de contrôler le médicament sauf si ses composés sont contrôlés avant la fabrication, et que son procédé de fabrication est connu, par des méthodes validées, comme ne portant pas un risque microbiologique significatif de contamination.[54]

## CHAPITRE IV : PRESENTATION DU CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg

Le médicament étudié est un générique du princeps STRATERRA<sup>®</sup>. Il est fabriqué pour la première fois en Algérie par la filiale EL-KENDI.

Ce médicament appartient à la famille des neuroleptiques, classe thérapeutique des psychostimulants à action centrale.

### 1. Aspect et présentation du princeps STRATERRA<sup>®</sup>

Ce sont des gélules contenant 10 mg de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE, à enveloppe blanche avec impression (Lilly 3227 / 10mg).

Ces gélules à libération immédiate ont une longueur d'environ 15,5 à 16,1 mm.

Ils sont disponibles en boîtes de 7, 14, 28 et 56 gélules.



Figure 7: Gélules et boîte du princeps STRATERRA<sup>®</sup> 10 mg.

### 2. Aspect et présentation du générique CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg

Ce sont des gélules contenant 10mg d'Atomoxétine Chlorhydrate, à libération immédiate, de taille « 3 ».

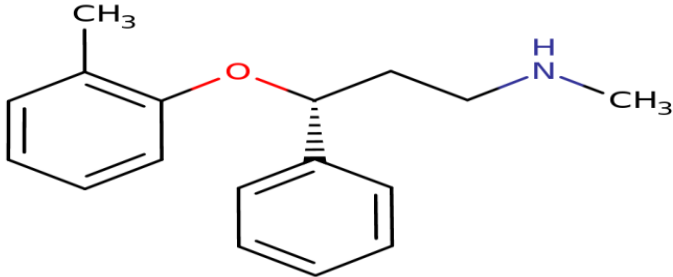
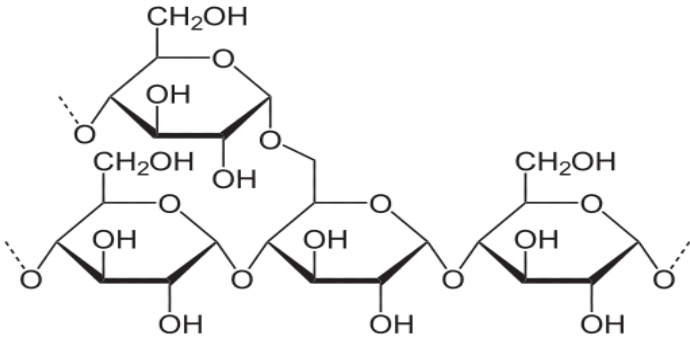
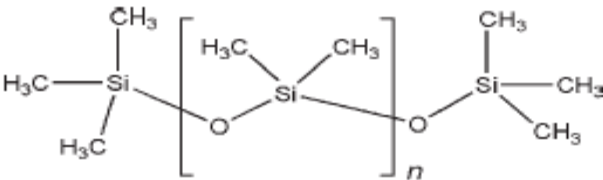
A la différence de son princeps, ces gélules sont d'environ 15,6 à 16,2 mm de longueur, à corps de couleur blanc opaque et coiffe de couleur bleu opaque.

La boîte du générique comporte 3 blisters en PVC, chaque blister contient 10 gélules.

### 3. Composition

Les divers composants de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE sont présentés dans le tableau (2) suivant : [28,50]

**Tableau 2:** Composition de Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg

Composant	Caractéristiques
<b>CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE</b> (Substance active)	<p style="text-align: center;"><b>Formule développée</b></p>  <p style="text-align: right; color: green;"><b>HCl</b></p>
	<p style="text-align: center;"><b>Formule brute:</b> C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO·HCl</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Nomenclature chimique:</b> (-)-N-Méthyl-3-phényl-3-(o-tolyloxy)-propylaminehydrochloride</p>
<b>Amidon de maïs pré gélatinisé</b> (Excipient)	 <p style="text-align: center;"><b>Formule développée</b></p>
	<p style="text-align: center;"><b>Formule brute :</b> (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub> où n = 300–1000</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Catégorie fonctionnelle :</b> diluant dans les formes à administration orale.</p>
<b>Diméthicone 350</b> (Excipient)	<p style="text-align: center;"><b>Formule développée</b></p> 
	<p style="text-align: center;"><b>Formule brute :</b> -[O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Catégorie fonctionnelle:</b> liant</p>

## 4. Propriétés physico-chimiques

Le CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE est un solide blanc ou presque blanc, polaire, dont la solubilité dans l'eau est de 27,8 mg/mL.

Le CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE est l'isomère R(-).[26]

## 5. Données pharmacologiques

### 5.1. Mécanisme d'action (pharmacodynamie)

CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE est un inhibiteur puissant et très sélectif du transporteur pré-synaptique de la noradrénaline. Il n'a pas un effet direct sur les transporteurs de la sérotonine ou de la dopamine.

Il a une affinité minimale pour les autres récepteurs noradrénergiques ou pour les transporteurs ou récepteurs d'autres neurotransmetteurs.

Il a deux métabolites oxydatifs majeurs :

- Le 4-hydroxy Atomoxétine a une activité inhibitrice sur le transporteur de la noradrénaline aussi puissante que CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE mais, contrairement au CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE, ce métabolite exerce également une activité inhibitrice sur le transporteur de la sérotonine.
- Le N-diméthyle Atomoxétine a une activité pharmacologique considérablement plus faible que CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE. Ce composé circule dans le plasma à faible concentration chez les sujets métaboliseurs rapides et à des concentrations comparables à celle de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE à l'état d'équilibre, chez les sujets métaboliseurs lents. [40, 41]

### 5.2. Indications thérapeutiques

CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10mg, administré par voie orale est indiqué dans :

- Le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention et de l'Hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 ans et plus.
- Le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale chez les adolescents.[40, 41]

### 5.3. Contres- indications

- Une allergie au CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ou l'un des autres composants contenus dans ce médicament,
- Glaucome à angle fermé (augmentation de la pression intra oculaire),
- Il ne doit pas être repris chez les patients présentant un ictère ou des anomalies biologiques montrant une atteinte hépatique.

- L'Atomoxétine ne doit pas être utilisée en association avec les inhibiteurs des monoamines oxydases. [40, 41]

#### **5.4. Interactions médicamenteuses**

- Médicaments qui augmentent la tension artérielle,
- Agents vasopresseurs.
- Salbutamol.
- Substances ayant un effet noradrénergique,
- Antidépresseurs (Imipramine, Venlafaxine...), [40, 41]

#### **5.5. Effets indésirables**

- Céphalées, diminution de l'appétit (inappétence), douleurs abdominales,
- Nausées, vomissement, somnolence.
- élévation de la tension artérielle,
- Accélération de la fréquence cardiaque,
- Une diminution de la croissance (poids et taille) de l'enfant, [40, 41]

## CHAPITRE V : ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES REALISEES SUR LE PRODUIT FINI DE CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE

Les principes des différents essais à réaliser sur la forme gélule étudiée dans ce travail, et qui sont exigés ou non par les pharmacopées requises sont détaillés dans ce présent chapitre.

### *1. Caractères organoleptiques*

Une gélule de bonne qualité organoleptique présente des caractéristiques typiques définies selon les normes internes du fabricant. L'observation à l'œil nu des gélules permet de révéler des défauts de leurs aspects, formes, couleurs, textures...etc.[7,9]

### *2. Masse moyenne*

Elle est réalisée tout au long de l'étape de remplissage des gélules afin de s'assurer que le mélange s'écoule correctement et que l'équipement fonctionne convenablement.

Il consiste à déterminer le poids moyen sur une prise d'essai généralement 20 gélules.[7,9]

### *3. Uniformité de masse*

Le test d'uniformité de masse appliqué consiste à vérifier, que le poids individuel d'un nombre spécifié de gélules prélevés sur le lot à analyser (généralement 20 gélules), se trouve dans un intervalle étroit autour du poids moyen des gélules de l'échantillon prélevé.[9, 24,26]

### *4. Uniformité de teneur*

L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composantes de l'échantillon. L'essai est appliqué sur 10 unités prélevées au hasard.

Il permet de vérifier que les teneurs individuelles en substance(s) active(s) dans chaque unité analysée par une méthode analytique appropriée se trouvent dans les limites établies par rapport la teneur moyenne de l'échantillon.[9, 24,26]

### *5. Test de désagrégation*

Il est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude d'une gélule à désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies.

Le test de désagrégation des gélules permet de s'assurer, que la vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent, le test de désagrégation des gélules fait partie des essais pour contrôler la disponibilité in vitro.[5, 9,24]

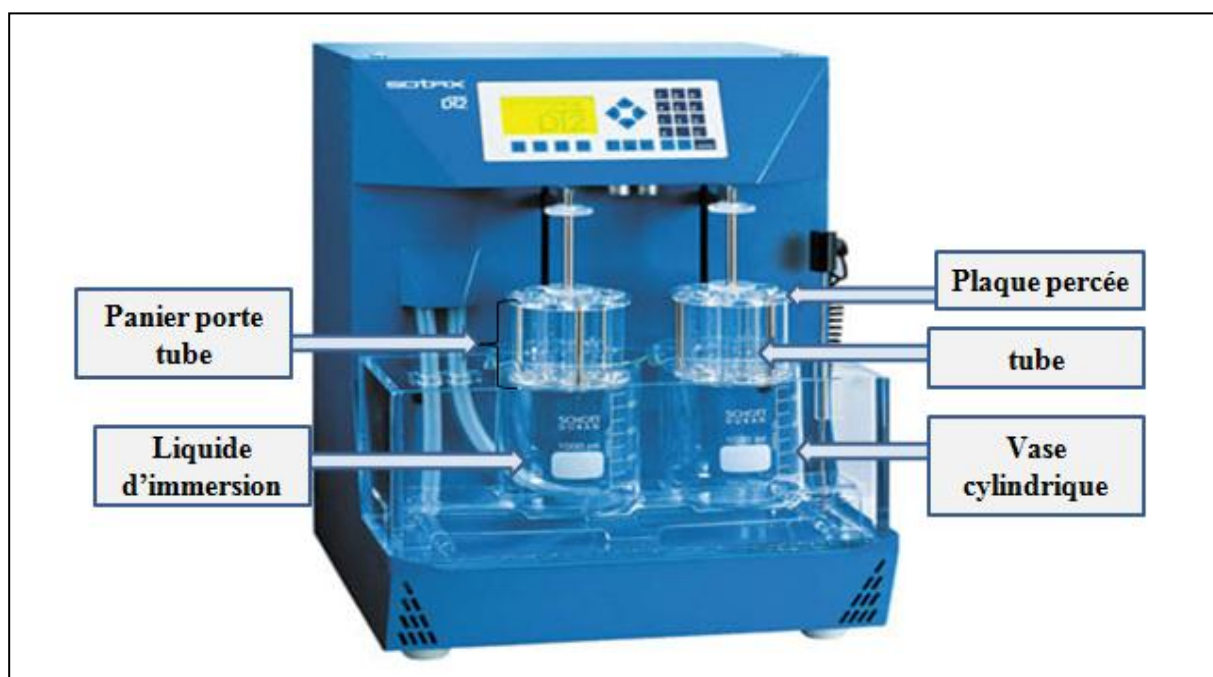
### 5.1. Appareil à désagrégation

L'appareil de désagrégation type (A) se compose d' :

- Un panier porte tubes,
- Un vase cylindrique destiné à contenir le liquide d'immersion,
- Un système thermostatique permettant de maintenir le liquide à une température comprise entre 35-39°C,
- Un dispositif servant à imprimer à la porte –tubes, dans le liquide d'immersion, un mouvement vertical alternatif,
- Un râtelier porte 6 tubes Ouvert aux 2 extrémités

Les tubes sont maintenus en position verticale par 2 plaques, percées chacune de 6 trous.

Chaque tube est pourvu d'un disque cylindrique. Toutes les surfaces de disques sont lisses. Il faut placer le disque dans chaque tube puis faire fonctionner l'appareil.[26]



**Figure 8 :** Appareil à désagrégation type A.

### 6. Test de dissolution

L'essai de dissolution est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à des intervalles de temps différents.[9, 24,26]

## 6.1. Appareil de dissolution (Dissolutest)

Les autorités d'enregistrement ont progressivement standardisé quatre appareils pour les pharmacopées (américaines, européennes, japonaises) destinés à l'essai de dissolution des formes orales :

- Appareil à panier tournant.
- Appareil palettes tournantes.
- Appareil à cylindre réciproques.
- Cellule à flux continu. [24]

L'appareil à palette est souvent le mieux adapté dans le cas des formes orales solides ; et c'est ce type utilisé dans notre étude.

### 6.1.1. Appareil à palette tournante

Il se compose des éléments suivants :

- Un récipient cylindrique à fond hémisphérique, en verre ou autre matériau transparent approprié. Le récipient est muni d'un couvercle servant à limiter l'évaporation, qui comporte un orifice centrale destiné au passage de la tige de l'agitateur et des autres orifices permettant l'introduction du thermomètre et des dispositifs de prélèvement.
- Un agitateur constitué d'une tige verticale à son extrémité inférieure de laquelle est fixée une palette, l'extrémité supérieure de la tige est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse.
- Un bain d'eau avec thermostat permet de maintenir la température du milieu de dissolution à  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Le récipient est rempli de milieu de dissolution, la dissolution est assurée par une agitation continue et le produit à étudier doit rester au fond de récipient.[26]



**Figure 9:** Dissolutest à palette tournante



## **7. Identification de principe actif**

L'identification d'un PA contenu dans un produit fini est une analyse de sa composition qualitative par des méthodes d'analyses physicochimiques spécifiques au PA à identifier.

La méthode d'identification du PA citée par les pharmacopées et utilisée dans ce travail est la chromatographie liquide haute performance (HPLC).

Cet essai qui a pour but de s'assurer que le médicament analysé contient le PA spécifié par le fabricant, est basé sur une comparaison avec sa substance de référence. [2]

## **8. Dosage de principe actif**

A la différence du test d'uniformité de teneur, le test de dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre d'unités pharmaceutiques d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.

Les pharmacopées proposent dans la monographie de chaque préparation, une méthode analytique validée qui permet de doser le PA avec spécificité et précision. La méthode analytique la plus préconisée par les pharmacopées est l'HPLC et c'est la méthode d'analyse utilisée dans notre étude. [2]

## **9. Identification et dosage des impuretés**

Cet essai consiste à identifier et doser les substances apparentées et les produits de dégradation du PA contenus dans le médicament à analyser.

Les substances apparentées et les produits de dégradation du PA proviennent respectivement des étapes de synthèse du PA et des mauvaises conditions de conservation du PA. Ils sont considérés comme des impuretés qui peuvent avoir des effets toxiques sur le consommateur.

Cet essai permet de s'assurer que les teneurs en impuretés dans le produit fini, se situent dans les normes de concentrations tolérées par les pharmacopées et d'évaluer la qualité de la matière première (PA) utilisée pour la production. [2]

## CHAPITRE VI : METHODE D'ANALYSE « CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE »

Les méthodes chromatographiques sont les méthodes les plus importantes de l'analyse, elles permettent de séparer les constituants d'un mélange plus ou moins complexe.

Elles peuvent également assurer dans certaines conditions, la détermination qualitative et quantitative des substances.

Dans ce chapitre, nous allons s'intéresser à l'étude d'une de ces méthodes qui est la chromatographie liquide à haute performance. [16]

### 1. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide Haute performance (HPLC) est une technique chromatographique liquide de partage la plus employée dans le domaine de contrôle qualité des produits pharmaceutiques en industrie pharmaceutique et cela tout au long du cycle de vie d'un nouveau médicament (découverte, développement et mise sur le marché).[22]



**Figure 10:** Chromatographie Liquide Haute Performance

## 1.1. Principe

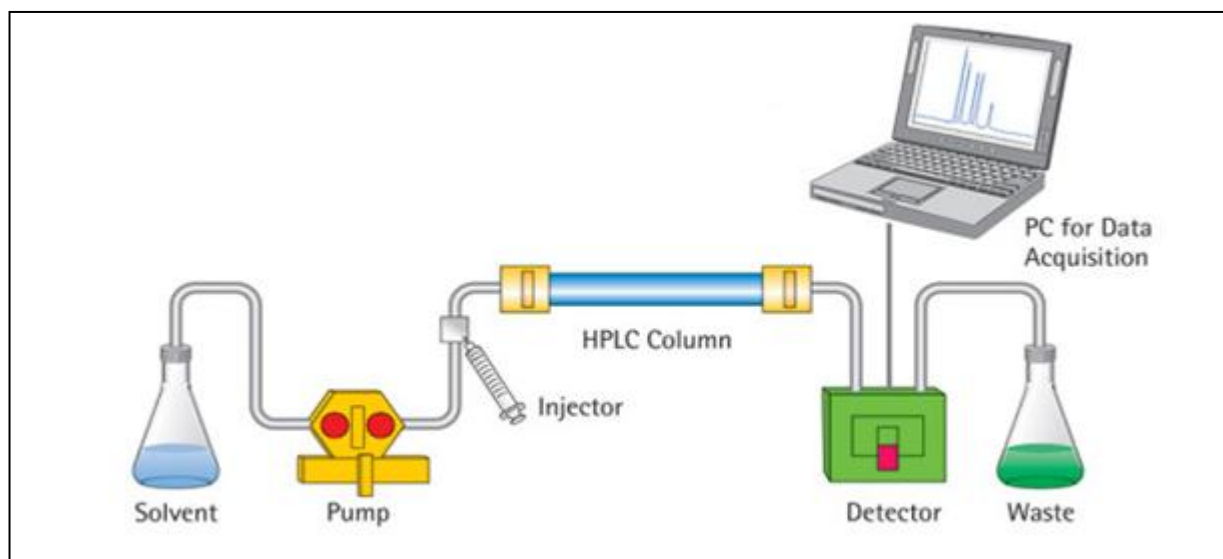
C'est une méthode physico-chimique basée sur des différences d'interactions entre la phase stationnaire-phase mobile et le soluté à analyser.

Les solutés à séparer sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté à travers le système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité (mécanisme de partage) entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de la colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.[25,39]

## 1.2. Appareillage

L'appareillage se compose typiquement d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique, d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données(ou d'un intégrateur ou enregistreur). [26]



**Figure 11:** Les composantes de la chaîne HPLC

### 1.2.1. Système de pompage

Le système de pompage doit permettre de fournir la phase mobile à un débit et une pression contrôlée en forçant cette dernière à traverser la colonne.

Il doit permettre à la fois :

- De surmonter la perte de charge,

- D'obtenir un débit suffisant jusqu'à 10 mL/min pour les chromatographies à grandes vitesses avec une bonne exactitude et reproductibilité. [12]

L'utilisation des pompes à débit constant s'est avérée plus intéressante, du fait qu'elles s'adaptent aux variations de la résistance de la colonne et de la viscosité de la phase mobile, aussi la plupart des détecteurs mesurent la concentration en fonction du temps, ce qui élimine la variance de l'analyse.[1]

### **1.2.2. Injecteurs**

La solution à examiner 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 conçue de fonctionner à pression élevée.

On distingue :

#### **1.2.2.1. Injecteur à dépôt direct**

Il est réalisé par l'injection à l'aide d'une seringue au centre de la colonne à travers un septum, il n'est plus utilisé en raison d'une faible reproductibilité.

#### **1.2.2.2. Vanne à boucle externe**

C'est le système actuellement le plus utilisé, la quantité injectée est très reproductible (volume injecté entre 10µl et 100µl).Le système peut être éventuellement automatisé. [12,13]

Elle fonctionne en deux temps :

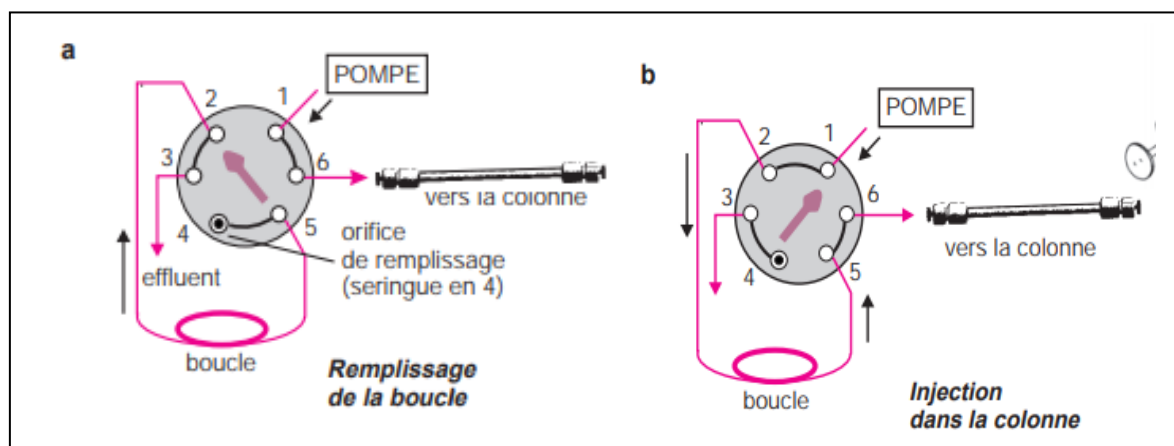
##### **1.2.2.2.1. Position de chargement**

Où seule la communication entre la pompe et la colonne est assurée. L'échantillon est introduit à pression atmosphérique à l'aide d'une seringue dans un petit volume tubulaire appelé boucle d'échantillonnage. [27]

##### **1.2.2.2.2. Position d'injection**

L'échantillon est inséré dans le flux de phase mobile par rotation de 60° de la vanne à six voies. Ce qui permet d'inverser le sens de circulation dans la boucle.

Une bonne reproductibilité des volumes n'est atteinte que si la boucle a été totalement remplie par l'échantillon. Le volume prélevé avec la seringue est donc toujours largement supérieur à celui de la boucle.[27]



**Figure 12:** Mode de fonctionnement de système d'injection ; (a) : position de chargement  
(b) : position d'injection

### 1.2.3. Colonne chromatographique

Les colonnes les plus couramment employées sont des tubes en acier inoxydable, remplis du support de séparation c'est la phase stationnaire.

La colonne de l'HPLC est caractérisée par sa longueur, diamètre des particules et leurs porosités qui ont une influence directe sur son efficacité.

Les colonnes les plus courantes ont une longueur de 10 et 30 cm et un diamètre varie de 0.5 à 5 mm.

Pour choisir le type de colonne le plus approprié, il faut connaître les caractéristiques physiques et chimiques de l'échantillon (solubilité, polarité, structure... etc.).

La colonne est souvent précédée d'une précolonne, dite colonne de garde, courte (0,4 à 1 cm) de longueur, remplie de la même phase stationnaire, ce qui sert à retenir certaines impuretés. Elle sert à augmenter la durée de vie de la colonne principale en préservant ses performances. (A) [22]

#### 1.2.3.1. Phases stationnaires

En chromatographie de partage, on distingue :

##### 1.2.3.1.1. Phases imprégnées

Les phases imprégnées sont constituées par des particules solides très finement divisées susceptibles de retenir par imprégnation à leur surface ou dans leurs pores, sous un petit volume, une quantité suffisamment grande de liquide constituant la phase stationnaire proprement dite. Les solutés s'y distribuent en fonction de leur coefficient de partage vis-à-vis de la phase mobile. [1,13]

Les phases imprégnées sont de moins en moins utilisées.[13]

### 1.2.3.1.2. Phases greffées

Afin d'éviter un entraînement lent, mais toujours possible par la phase mobile, il est possible d'augmenter la stabilité de la phase stationnaire sur le support au moyen de réactions chimiques. C'est ainsi, par exemple, que les groupements silanol du support peuvent être étherifiés par des molécules de polyols formant ainsi des ensembles hérissés de chaînes polaires sur lesquelles se feront les partages. Ces phases sont hydrolysables et peu stables thermiquement, ce qui limite leur emploi, car on ne peut utiliser l'eau ou les alcools comme phases mobiles.

Des phases beaucoup plus stables sont obtenues en utilisant des procédés de silanisation.

Ce procédé consiste à traiter les groupes silanol des supports par des dérivés mono ou di-halogénés du silane (dimethyldichlorosilane ou bien triméthylchlorosilane). Sur le dérivé obtenu, des radicaux (R) de polarité variable sont ensuite fixés.

Selon la nature des radicaux R, on distinguera les phases greffées polaires (-diol, cyanopropyl, aminopropyl,...) et les phases greffées apolaires (-alkyl, -phényl, ...), dont la structure est représentée dans la figure (8) ci-dessous : [1, 3,13]

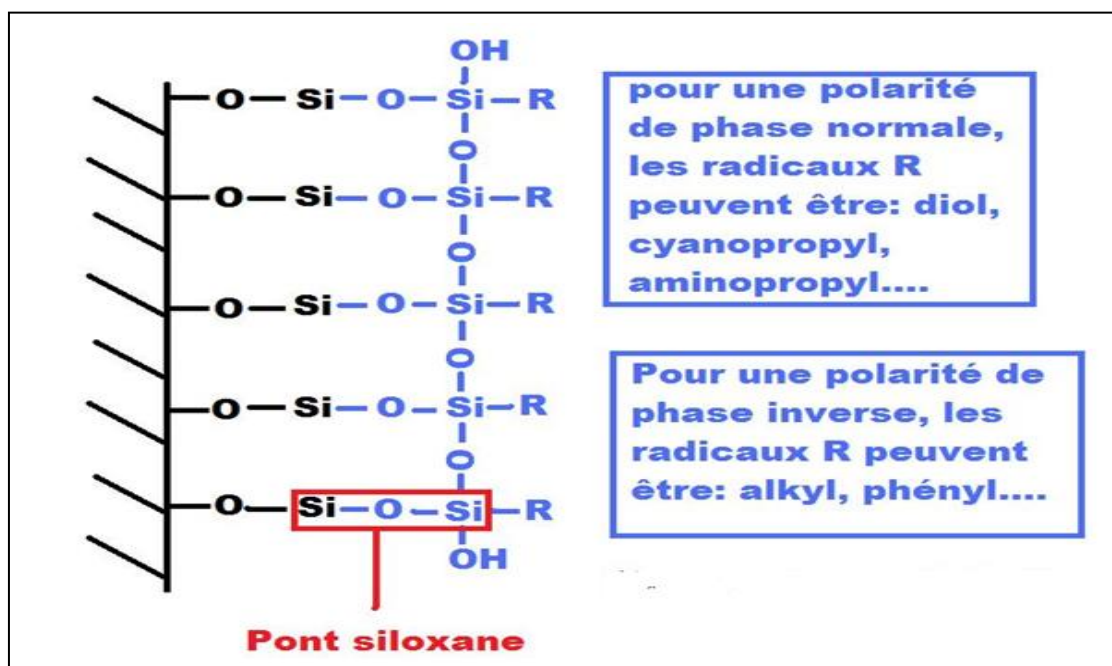


Figure 13: Surface de la silice greffée.

### 1.2.3.2. Phase mobile

L'éluant se présente dans des réservoirs de capacité de 500 mL à 1L. C'est le solvant qui entraîne le soluté à travers la colonne. En HPLC, la phase mobile interagit avec la phase stationnaire fixée sur la colonne et avec le soluté et elle a de ce fait, une influence sur la séparation et la rétention du soluté. [27]

Le choix de la phase mobile est basé essentiellement sur sa polarité, cette polarité permet de distinguer deux situations de principe :

- Si la phase stationnaire est polaire, la phase mobile apolaire, il s'agit d'une chromatographie liquide en phase normale (NPLC).
- Si la phase stationnaire est apolaire, on choisit une phase mobile polaire, c'est la chromatographie liquide en phase inverse (RPLC).

Dans la pratique, chaque séparation nécessite une polarité de la phase mobile qui lui est propre. Chaque solvant ayant une polarité donnée, on ajuste la polarité globale de la phase mobile en mélangeant plusieurs solvants miscibles. A cette composition de la phase mobile correspond une force éluante qui caractérise le pouvoir d'entraîner les solutés. [25]

Il faut ajuster cette force éluante en fonction des solutés à séparer. L'utilisation d'un solvant pur ou un mélange de solvants de composition fixe tout au long de la durée d'analyse correspond au mode d'analyse isocratique.

Dans certains cas, il est utile de faire varier la force éluante au cours de l'analyse. La variation de la composition du mélange de différents solvants au cours de la séparation, correspond alors un gradient d'élution, car la meilleure force éluante pour le début de l'analyse n'est pas forcément adaptée pour une bonne séparation des solutés sortant en fin de chromatogramme.

Ces deux modes sont utilisés pour des analyses en chromatographie à polarité de phase normale ou inversée.[27]

#### **1.2.4. Détecteurs**

Le détecteur utilisé dépend de la nature et les propriétés de l'échantillon. Il existe différents types de détecteurs (spectrophotomètre UV-visible, spectrofluorimètre, réfractomètre différentiel, détecteur à diffusion de lumière, ...) [6,22]

Les détecteurs les plus utilisés sont basés sur l'adsorption du rayonnement ultraviolet ou visible (Détecteur UV-visible) [6]

Le détecteur UV-Visible mesure l'absorbance de la lumière par le produit à la sortie de la colonne, à la longueur d'onde fixe entre 254nm et 280 nm, à la longueur d'onde variable entre 190nm et 800nm ou à longueurs d'ondes multiples comme les détecteurs à barrette diode. [6,27]

La réponse est directement proportionnelle à la concentration du soluté élué selon la loi de Beer-Lambert :

$$A = \epsilon \cdot l \cdot c .$$

Avec :

**A** : absorbance

**$\epsilon$** :coefficient d'absorption molaire (L/mol.cm)

**c** : échantillon concentration (mol/L)

**l** :trajet optique (cm)

#### 1.2.4.1. Détection monochromatique

La détection ne se fait alors que pour une seule longueur d'onde.

Le modèle de base se compose d'une source au deutérium ou à vapeur de mercure, d'un monochromateur pour isoler une bande passante étroite (10 nm) ou une raie, d'une cellule à circulation d'un volume de quelques mL (trajet optique de 0,1 à 1 cm) et d'un moyen de détection optique comme indiqué à la figure(9). [6,27]

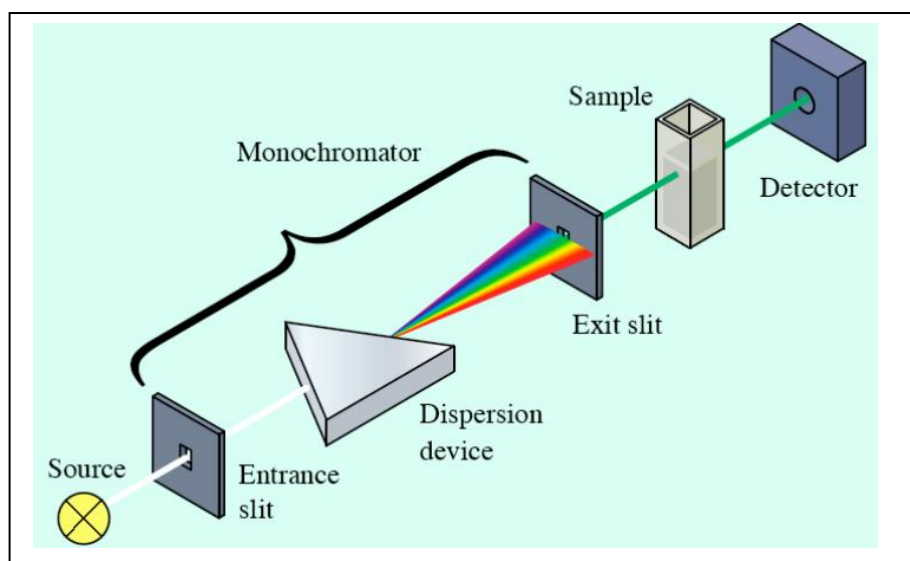


Figure 14:Représentation de la détection monochromatique

#### 1.2.4.2. Détection polychromatique

C'est le détecteur le plus performant et c'est celui utilisé pour notre analyse. Il permet de soit d'enregistrer l'absorbance à plusieurs longueurs d'onde quasi-simultanément, soit de capter en une fraction de seconde tout un domaine de longueurs d'onde sans interrompre la circulation dans la colonne. [27]



### 1.2.4.2.1. Les spectrophotomètres à barrette de diodes

Une lumière blanche polychromatique traverse l'échantillon avant d'être dispersée à l'aide d'un prisme ou d'un réseau en ses différentes composantes sur une barrette de diodes, comme le montre la figure (10).

Le passage à travers l'échantillon doit être effectuée avant dispersion car le principe de ce dispositif est de collecter toutes les informations en même temps pour obtenir un gain de temps.

Spectrophotomètres à barrettes de diodes pouvant travailler entre 190 et 800 nm et dans le même temps mesurer l'absorbance à une longueur d'onde donnée.

Les spectres successifs des composés élués par la phase mobile sont traités par un logiciel informatique. On obtient des spectrochromatogrammes en 3 dimensions. [3, 6,12]

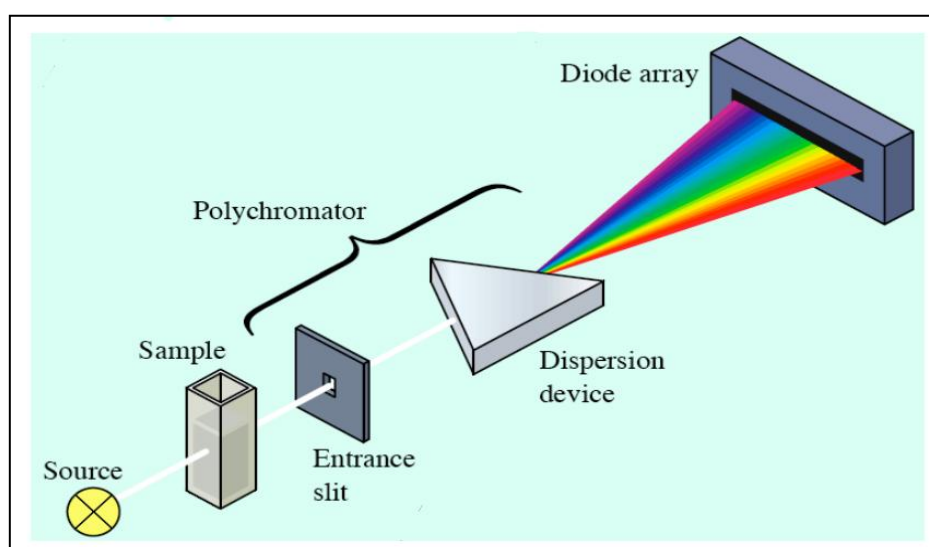
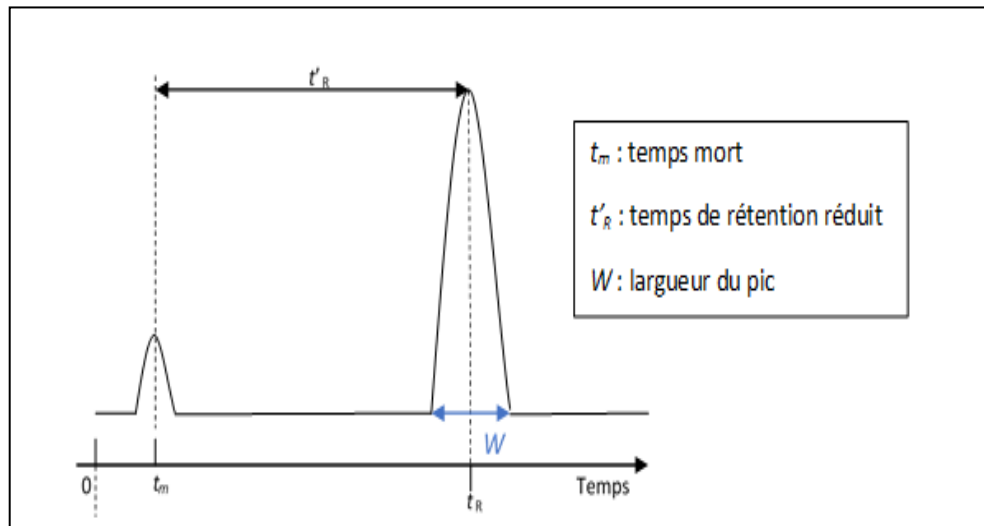


Figure 15: Représentation de la détection polychromatique « à barrette diode »

## 1.3. Définitions et grandeurs utilisées en chromatographie

### 1.3.1. Chromatogramme

Le chromatogramme est une représentation, graphique, de la réponse d'un détecteur, de la concentration d'un effluent ou d'une autre grandeur utilisée comme mesure de la concentration d'un effluent en fonction du temps et de volume. Idéalement, un chromatogramme se présente comme une séquence de pic gaussien au-dessus d'une ligne de base. [26]



**Figure 16:** Schéma représentatif d'un chromatogramme.

### 1.3.2. Pic chromatographique

Le pic chromatographique est une partie d'un chromatogramme enregistrant la réponse du détecteur lorsqu'un composant (ou plusieurs composants) sort de la colonne.

Il peut être défini par sa surface, sa hauteur et sa largeur à mi-hauteur. [26]

Chaque pic de produit peut être donc étudié et caractérisé par des grandeurs chromatographiques, parmi lesquelles, nous citons :

#### 1.3.2.1. Temps de rétention ( $t_r$ )

Est le temps écoulé entre l'introduction du composé dans la colonne et le moment où la substance sort à sa concentration instantanée maximale. [12]

On distingue également :

Temps mort ( $t_0$  ou  $t_m$ ) : le temps de passage de la phase mobile dans la colonne.

Temps de rétention réduit  $t'_r$  : c'est la différence entre le temps de rétention de soluté et le temps mort.

$$t'_r = t_r - t_m$$

### 1.3.2.2. Facteur de rétention

Le facteur de rétention  $K'$  ne dépend ni du débit de la phase mobile ni de la longueur de la colonne. [12]

$$K' = \frac{t_r}{t_0} - 1$$

$t_r$  : temps de rétention de la soluté.

$t_0$  : temps mort.

Plus le  $K'$  est élevé, plus le composé est retenu par la phase stationnaire et plus la rétention est grande.

### 1.3.2.3. Nombres des plateaux théoriques ( $N$ )

Il s'agit d'une grandeur qui définit l'efficacité théorique d'une colonne, plus le nombre de plateaux est grand, plus la colonne est efficace. [12, 26]

Il dépend à la fois du soluté et des conditions opératoires utilisées.

Pour le calculer, on utilise les relations suivantes :

$$N = 16 \times \left( \frac{t_r}{W_h} \right)^2$$

$$N = \frac{L}{H}$$

Avec :

$t_r$  : temps de rétention du pic correspondant au composant considéré,

$W_h$  : la largeur du pic à la mi-hauteur,

$L$  : longueur de la colonne,

$H$  : hauteur équivalente à un plateau théorique(HEPT).

### 1.3.2.4. Facteur d'asymétrie ( $A_s$ )

Selon l'USP, le facteur d'asymétrie d'un pic chromatographique est un nombre sans unité permettant de juger la nature gaussienne ou non du pic.

Il est défini comme la largeur de pic à 5% de la hauteur ( $w_{0.05}$ ) et la distance entre le pic maximum et le bord d'attaque du pic, la distance étant mesurée à un point situé à 5% de la hauteur du pic par rapport à la ligne de base. [26]

$$A_s = \frac{W_{0.05}}{2A}$$

$W_{0.05}$  : largeur du pic à 5% de la hauteur.

$A$  : distance entre le pic maximum et le bord d'attaque du pic, la distance étant mesurée à un point situé à 5% de la hauteur du pic par rapport à la ligne de base.

### 1.3.2.5. Résolution $R_s$

La résolution représente la mesure de la qualité effective de la séparation de deux pics voisins. [30]

Elle est définie par la relation :

$$R_s = \frac{1.18(t_{r2} - t_{r1})}{W_{0.5;1} + W_{0.5;2}}$$

$W_{0.5;1}; W_{0.5;2}$  : Largeur des pics à la mi-hauteur.

$t_{r2}; t_{r1}$  : Temps de rétention des pics.

### 1.3.3. Conformité de système

Les différents éléments de l'appareillage doivent être qualifiés et permettre d'atteindre la performance requise pour la réalisation de l'essai ou du dosage considéré.

Les essais de conformité du système font partie intégrante de la méthode et visant à vérifier les performances du système chromatographique.

Les paramètres généralement utilisés pour évaluer les performances de la colonne sont l'efficacité, la résolution et le facteur d'asymétrie et RSD%. [26]

### 1.3.3.1. *L'écart type relative*

Relative standard déviation ou l'écart type relatif ou coefficient de variation (CV), qui est une indication de l'imprécision du système. Un critère utile pour vérifier la précision et la répétabilité. [30]

$$\text{RSD} = \frac{\text{SD}}{\text{X} \times 100}$$

Avec :

**SD** : écart type.

**X** : Moyenne des surfaces.



***PARTIE PRATIQUE***

---

## *INTRODUCTION*

Au niveau du laboratoire pharmaceutique El-KENDI, il nous a été proposé de travailler sur les gélules du générique de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg.

Des contrôles pharmaco-techniques et physicochimiques ont été effectués préalablement sur ce dosage au niveau du département de recherche et de développement et lors des quels ont répondu non conformes.

La non-conformité rencontrée réside dans un test exigé par la pharmacopée européenne qui s'agit d'uniformité de masse avec une résiduelle fluctuation des masses des gélules.

En raison que cette anomalie a une influence sur la conformité des autres tests, une optimisation de la formulation pharmaceutique a été effectuée, ce qui nécessite que tous les essais pharmaco-techniques et physico-chimiques doivent se réaliser à nouveau.

Au cours de ce travail, nous détaillerons l'ensemble de ces tests à effectuer pour statuer sur la qualité et la conformité de ce générique.

## CHAPITRE I : CONTRÔLE QUALITE PHYSICO-CHIMIQUE DU CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE<sup>®</sup> 10 MG

Une optimisation de la formulation pharmaceutique sur ce générique a été faite en ajustant les proportions des excipients ajoutées, selon le tableau 3.

**Tableau 3:** Proportions (en pourcentages) des différentes composantes du générique CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg.

Composante /pourcentage	Avant ajustement	Après ajustement
<b>CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE</b>	23.08 %	12.84 %
<b>Amidon de maïs pré-gélatinisé</b>	76.42 %	86.66 %
<b>Diméthicone 350</b>	0.50 %	0.50 %
<b>Total</b>	100 %	100 %
<b>Masse d'une gélule</b>	50 mg	90 mg

L'optimisation de la formulation a suggéré une augmentation de la proportion de l'excipient de l'amidon de maïs pré-gélatinisé de 76.42 % à 86.66 % pour améliorer l'écoulement de la poudre et pour avoir un remplissage uniforme des gélules.

Sa fabrication a été réalisée à petite échelle, à l'ordre de trois (3) lots pilotes, au niveau de l'unité de production du département R&D d'EL-KENDI qui est dotée des équipements dédiés pour cette échelle.

Les essais de contrôle qualité physico-chimiques sur les gélules produites sont détaillés dans la suite de ce chapitre.

### 1. Matériels

#### 1.1. Verreries du laboratoire

- Fioles jaugées de classe A (25mL, 100mL ,250mL).
- Pipettes graduées de classe A (10mL).
- Béchers (20mL, 50mL).
- Eprouvettes (1000mL).

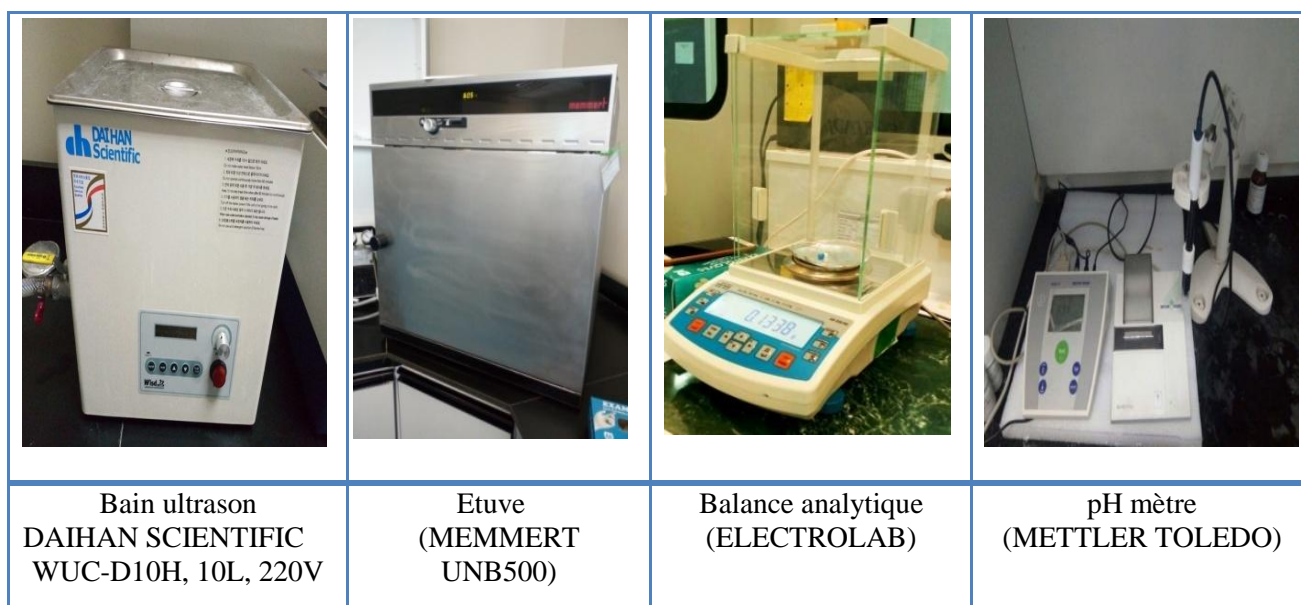


### 1.2. Fournitures de laboratoire

- Spatules.
- Filtres nylon 0.45  $\mu\text{m}$ .
- Seringues de 5 mL.
- Gants à usage unique.
- Vials d'injection de 02 mL (HPLC-Waters).

### 1.3. Petits matériels




- Bain ultrason (DAIHAN SCIENTIFIC WUC-D10H), (10L, 220V).
- Pied à coulisse numérique.
- Etuve (MEMMERT UNB500) (Température maximale.70 °C).
- pH-mètre (METTLER TOLEDO) (Précision relative pH:  $\pm 0.004$ ).
- Balance analytique ELECTROLAB, (Min=0,010g, Max=310g), (valeur d'incertitude=  $10^{-4}$  g).



**Figure 17:** Petits matériels du laboratoire utilisés dans le contrôle du générique CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg.

### 1.4. Equipements

- Chromatographe liquide haute performance couplé à un détecteur à barrette de diode (Alliance Waters e 2695- PDA detector)
- Appareil de dissolution (ELECTROLAB)
- Appareil de désagrégation (ELECTROLAB)

		
<p>Chaîne HPLC couplée à un détecteur à barrette de diode (Alliance Waters e 2695 -PDAdetector)</p>	<p>Appareil de la dissolution (ELECTROLAB)</p>	<p>Appareil de désagrégation (ELECTROLAB)</p>

**Figure 18:** Principaux équipements utilisés dans le contrôle du générique CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg.

### 1.5. Réactifs et standards

- Acétonitrile (grade HPLC).
- Acide ortho-phosphorique ( $H_3PO_4$ , 85%).
- Solution d'Acide Chlorhydrique (HCl, 0,1N).
- Eau purifiée.
- Potassium dihydrogène phosphate ( $KH_2PO_4$ ) (Mr =136.086g/mol).
- Sel de sodium de l'acide 1-décane sulfonique (Mr =244.33 g/mol).
- Standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 99.7 % de pureté, (Mr =291.82 g/mol).
- Placebo de générique de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE.
- Urée (substance de dégradation).

## 2. METHODES

Le principe actif CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE est une substance monographiée dans les pharmacopées européenne et américaine.

Les différents essais réalisés pour contrôler la qualité physico-chimique des gélules Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg, suivent pratiquement les indications de la pharmacopée européenne (9<sup>ème</sup> édition), américaine (USP39-NF34) et les méthodes internes inscrites dans le dossier technique du producteur de la forme princeps et les utilisent également comme référentiels principaux pour évaluer les résultats de ces essais.

Les différents référentiels des méthodes et critères d'acceptation pour chaque essai sont détaillés dans le tableau (4) suivant.

**Tableau 4** : Les références des méthodes et des critères d'acceptation des tests à réaliser.

Test	Référence de la méthode	Référence des critères d'acceptation
Caractères organoleptiques	Méthode Interne	Spécification Interne
Longueur de la gélule	Méthode Interne	Spécification Interne
Uniformité de masse et Masse moyenne	Ph.Eur (chapitre2.9.5)	Spécification Interne
Essai de désagrégation	Ph.Eur (chapitre2.9.1)	Ph.Eur (chapitre 2.9.1)
Dosage du PA	Méthode Interne	USP39-NF34
Uniformité de teneur	USP39-NF34 Chapitre<905>	USP39-NF34 Chapitre<905>
Essai de dissolution	Méthode Interne	USP39-NF34
Dosage des impuretés	USP39-NF34	USP39-NF34

### ***2.1.Essai de contrôle qualité in process au niveau de l'unité de production du département R&D***

L'ensemble des essais réalisés soit in process au niveau de l'unité de production ou au niveau du l'unité de contrôle qualité du département R&D est effectué sur les 3 lots pilotes.

#### ***2.1.1. Caractères organoleptiques***

##### ***2.1.1.1. Mode opératoire***

Prélever 20 gélules au hasard de chaque lot du produit à analyser et procéder à un examen visuel de l'aspect, la forme et la couleur des gélules. Et détecter la présence ou l'absence des défauts visuels.

##### ***2.1.1.2. Spécification et critères d'acceptation***

Les gélules doivent avoir un corps de couleur blanc opaque et une coiffe de couleur bleue opaque, sans cabosse, sans entailles, et sans aucun défaut visuel.

## 2.1.2. Longueur de la gélule

### 2.1.2.1. Mode opératoire

L'essai est réalisé sur 20 gélules pour chaque stade (début, milieu et fin) de la production du lot.

- Déposer la gélule entre les becs de pied à coulisse numérique verticalement,
- Serrer les becs en les rapprochant l'un de l'autre,
- Lire la dimension apparue à l'écran.

### 2.1.2.2. Spécification et critères d'acceptation

La longueur de la gélule doit être égale à  $15.9 \pm 0.3$ mm.

## 2.1.3. Masse moyenne et uniformité de masse

### 2.1.3.1. Mode opératoire

L'essai est réalisé sur 20 gélules pour chaque stade (début, milieu et fin) de la production du lot.

1. Peser individuellement ces 20 gélules, à l'aide de la balance analytique,
2. Calculer la masse moyenne,
3. Déterminer la masse maximale et masse minimale.

### 2.1.3.2. Formules et calcul

#### 2.1.3.2.1. Masse moyenne

$$\text{Masse moyenne (mg)} = \frac{\sum(m_1 + m_2 + \dots + m_{20})}{20}$$

Avec :

**m** : masse d'une gélule (mg)

**Masse cible (A)** = (90mg+D) mg=139mg. (Masse d'une gélule vide=D= 49mg)

### 2.1.3.3. Spécification et critères d'acceptation

#### 2.1.3.3.1. Masse moyenne

La masse moyenne des 20 gélules doit être comprise dans l'intervalle de la valeur cible

$139 \pm 7,5$  mg soit 128.58 - 149.42 mg.

### **2.1.3.3.2. Uniformité de masse**

La masse individuelle de 2 ou plus des 20 unités ne peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que 7,5%.

La masse d'aucune unité ne peut s'écarter plus de la masse moyenne de double de ce pourcentage, soit 15%.

### **2.1.4. Essai de Désagrégation**

#### **2.1.4.1. Mode opératoire**

L'essai est effectué sur 6 gélules prélevées de chaque lot, en utilisant l'appareil de désagrégation.

1. Vérifier la température du milieu aqueux contenu dans les vases cylindriques jusqu'à ce qu'elle soit maintenue à  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ,
2. Introduire une gélule par tube, puis, un disque pour retenir la capsule dans un niveau adéquat,
3. Placer l'assemblage (tube et disque correspondant) dans le vase cylindrique rempli d'eau purifiée,
4. Faire fonctionner l'appareil,
5. A la fin du temps spécifié, remonter la porte tubes hors du liquide et examiner les gélules,
6. Noter le temps de désagrégation pour chacune des 06 gélules,
7. Déterminer le temps moyen de désagrégation.

#### **2.1.4.2. Critère d'acceptation**

Le test de désagrégation est satisfaisant si les 6 gélules sont désagrégées au bout de 15 minutes.

## **2.2. Essais de contrôle qualité au niveau de l'unité de contrôle qualité du département R&D**

### **2.2.1. Identification et dosage de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE**

#### **2.2.1.1. Préparation des solutions**

##### **2.2.1.1.1. Préparation du tampon**

- Peser environ précisément 4.9g de sels de sodium de l'acide 1-decanesulfonique et 6.9 g de potassium dihydrogène phosphate

- Dissoudre les prises d'essai pesé dans 1000mL de l'eau purifiée.
- Ajuster le pH de la solution à  $3.1 \pm 0.05$  avec l'acide ortho-phosphorique (85%).

#### **2.2.1.1.2. Préparation de la phase mobile**

- Mélanger la solution tampon préparée (pH =3.1) et l'ACN à des proportions (590 :410) V/V.

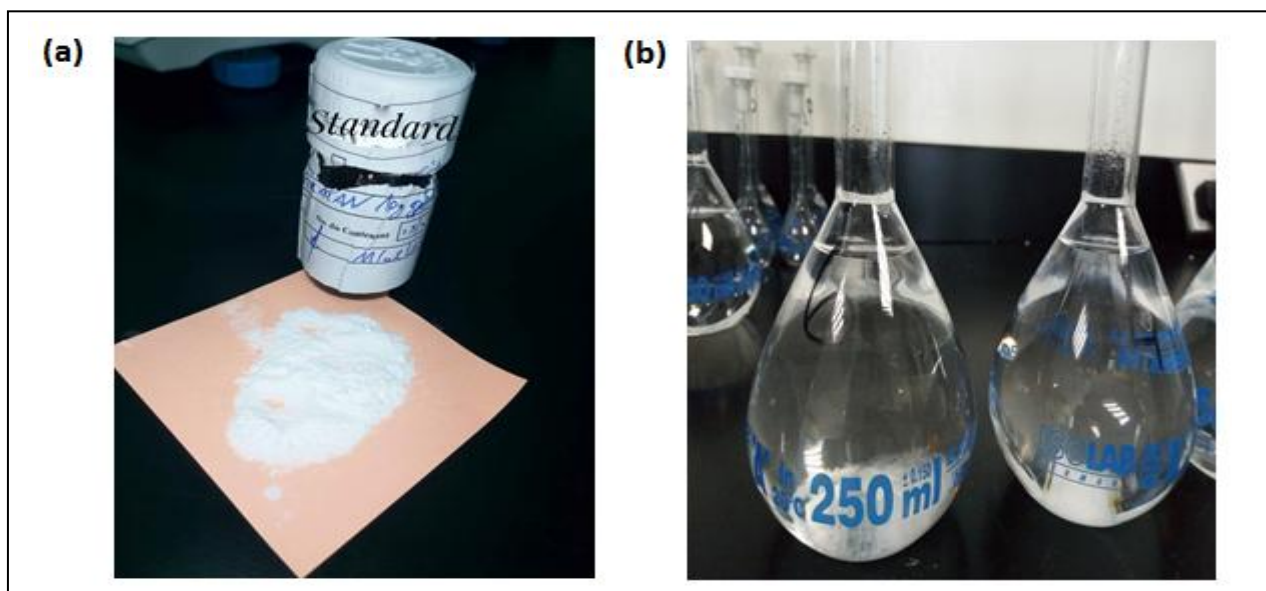
#### **2.2.1.1.3. Préparation de diluant**

Le diluant est de même composition que la phase mobile. (Le diluant est le même pour tous les essais suivants)

#### **2.2.1.1.4. Préparation de la solution standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE**

Pour chaque lot produit, préparer deux solutions standards de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE.

1. Peser environ précisément 28.56 mg de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE,
2. Dans une fiole jaugée de 250 mL, Dissoudre la prise d'essai dans un petit volume de diluant,
3. Soniquer la solution au bain ultrason pendant 10 min,
4. Retirer la solution et la laisser refroidir,
5. Compléter le volume au trait de jauge avec le diluent,
6. Homogénéiser la solution manuellement par retournement,
7. Filtrer un certain volume de la solution préparée à travers un filtre en nylon de porosité de  $0,45\mu\text{m}$ ,
8. Remplir le vial avec 1 mL de la solution filtrée,
9. Analyse par HPLC-Barrette de diode.



**Figure 19 :**(a) Substance de référence de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ;(b) solution du standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE.

#### **2.2.1.1.5. Préparation des échantillons à analyser**

Pour chaque lot produit (3 lots pilotes), préparer deux solutions d'échantillons correspondantes à chaque stade (début, milieu et fin) de la production du lot étudié. Soit 6 solutions d'échantillon préparées par lot, donc 18 solutions d'échantillon, préparées au total.

1. Peser 20 gélules remplies et déterminer leurs masses moyennes,
2. Peser et transférer 7 gélules dans une fiole jaugée de 250 mL,
3. Ajouter une certaine quantité de diluant,
4. Apporter l'ensemble au bain ultrason pendant 15 min,
5. Compléter le volume au trait de jauge avec le diluant puis mélanger bien manuellement,
6. Transférer 10 mL de cette solution dans une fiole jaugée de 25 mL,
7. Compléter le volume au trait de jauge avec le diluant puis mélanger bien manuellement,
8. Filtrer un certain volume de la solution à travers un filtre en nylon de 0,45  $\mu\text{m}$ ,
9. Remplir le vial avec 1mL de la solution filtrée,
10. Analyse par HPLC-Barrette de diode.

### 2.2.1.2. Conditions chromatographiques

**Tableau 5:** Conditions Chromatographiques pour le dosage du PA

<b>Conditions chromatographiques HPLC-Barrette diode</b>	
<b>Colonne chromatographique (ACE5 - C8)</b>	Longueur: 250mm.
	Diamètre interne : 4.6mm.
	Diamètre des particules : 5µm / porosité : 100Å°
<b>Composition de la phase mobile</b>	Tampon (sels de sodium de l'acide 1-decanesulfonique et de potassium dihydrogène phosphate) à pH= 3,1 /Acétonitrile
<b>Mode d'analyse</b>	Isocratique
<b>Type de détecteur</b>	Barrette diode
<b>Longueur d'onde (nm)</b>	215nm
<b>Débit</b>	2.0mL /min
<b>Température de la colonne</b>	30°C
<b>Pression</b>	2290psi
<b>Volume d'injection</b>	10µL
<b>Temps d'analyse</b>	8min

### 2.2.1.3. Séquence d'injection

Phase mobile (2injections),

Solution Standard 1 (5injections),

Solution Standard 2 (1injection),

Echantillons (2injections) de chaque stade du chaque lot,

Solution Standard 1 (1injection),

Solution Standard 2 (1injection),

Phase mobile (2injections).



### 2.2.1.4. Formules et calcul

#### 2.2.1.4.1. Dosage du PA

Calculer le pourcentage de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la préparation de l'échantillon à l'aide de l'équation suivante:

$$\text{Dosage moyen \%} = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Cst}{Ce} \times 100 \times P$$

Avec :

**Sst** : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution standard.

**Se** : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution d'échantillon.

**Cst** : concentration de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution standard (mg/mL).

**Ce** : concentration de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution de l'échantillon (mg/mL).

**P** : pureté de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE WS (%).

Ensuite on résulte le contenu moyen pour chaque lot à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Contenu moyen \%} = \frac{\sum \text{Dosage moyen \%}}{6}$$

### 2.2.1.4.2. Recouvrement entre 2 standards

Le recouvrement entre deux standards se calcule à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Recouvrement \%} = \frac{S_{st1}}{S_{st2}} \times \frac{m_{st2}}{m_{st1}} \times 100$$

Avec :

**S<sub>st1</sub>** : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution standard1

**S<sub>st2</sub>** : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution standard2

**m<sub>st1</sub>** : masse de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution standard1 (mg).

**m<sub>st2</sub>** : masse de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution standard 2 (mg).

### 2.2.1.5. Critères d'acceptation

#### 2.2.1.5.1. Identification de PA

Temps de rétention de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE pour la solution de standard et celui de la solution d'échantillon doivent être relativement les mêmes.

#### 2.2.1.5.2. Dosage de PA

Le Contenu moyen % des gélules doit être compris entre 90 et 110% de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE.

#### 2.2.1.5.3. Conformité de système

- RSD% pour les 5 injections répétées du la solution standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ne doit pas dépasser 2%.
- Taux de recouvrement entre les solutions standards doit être compris entre 98,5 et 101,5 %.
- Nombre de plateaux théoriques du standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ne doit pas être inférieur à 2000.
- Facteur d'asymétrie du standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE doit être inférieur à 2.

## 2.2.2. Uniformité de teneur

### 2.2.2.1. Préparation des solutions

#### 2.2.2.1.1. Préparation de la solution standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE

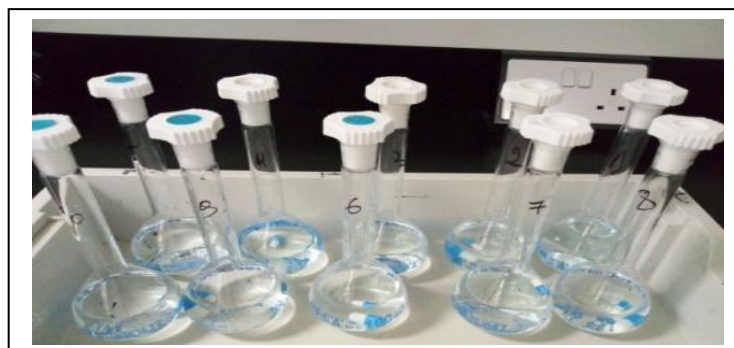
Pour chaque stade de chaque lot, préparer deux solutions standards de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE.

On procède aux mêmes étapes suivies lors de la préparation des solutions standards dans l'essai d'identification et dosage de PA.

#### 2.2.2.1.2. Préparation des échantillons à analyser

Pour chaque lot produit (3 lots pilotes), préparer dix solutions d'échantillons correspondant à chaque stade (début, milieu et fin) de la production du lot étudié. Soit 30 solutions d'échantillon préparées par lot.

1. Sélectionner pas moins que 30 gélules d'un même stade,
2. Placer individuellement 10 gélules, chaque une dans une fiole jaugée de 100 mL,
3. Dans chaque fiole, ajouter un certain volume du diluant,
4. Apporter l'ensemble des fioles au bain ultrason pendant 15min,
5. Retirer les fioles, et les laisser refroidir
6. Compléter le volume avec le diluent jusqu'au trait de jauge puis agiter bien manuellement par retournement,
7. Filtrer un certain volume de la solution préparée à travers un filtre de type nylon 0.45 $\mu$ m,
8. Remplir le vial avec 1mL de la solution filtrée,
9. Analyse par HPLC-Barrette diode.



**Figure 20:** Essai d'uniformité de teneur CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE- Préparation des échantillon.

### 2.2.2.2. Conditions chromatographiques

**Tableau 6:** Conditions chromatographiques pour l'uniformité de teneur

Conditions chromatographiques HPLC-Barrette diode	
Colonne chromatographique (ACE5 - C8)	Longueur : 250mm.
	Diamètre interne : 4.6mm.
	Diamètre des particules : 5µm / porosité : 100Å°
Composition de la phase mobile	Tampon (sels de sodium de l'acide 1-decanesulfonique et de potassium dihydrogène phosphate) à pH= 3,1 /Acétonitrile
Mode d'analyse	Isocratique
Type de détecteur	Barrette diode
Longueur d'onde (nm)	215nm
Débit	2.0mL /min
Température de la colonne	30°C
Pression	2290psi
Volume d'injection	10µL
Temps d'analyse	8 min

### 2.2.2.3. Séquence d'injection

Phase mobile (2injections)

Solution Standard 1 (5 injections)

Solution Standard 2 (1 injection)

Echantillons (10 injections) de chaque stade de chaque lot,

Solution Standard 1 (1injection)

Solution Standard 2 (1injection)

Phase mobile (2injections)

### 2.2.2.4. Formules et Calcul

#### 2.2.2.4.1. Calcul du contenu individuel

La formule utilisée pour le calcul du contenu individuel est comme suit :

$$\text{Contenu individuel}(\%) = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Cst}{Ce} \times 100 \times P$$

Avec :

**Sst** : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution standard.

**Se** : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution d'échantillon.

**Cst** : concentration de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution standard (mg/mL).

**Ce** : concentration de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution de l'échantillon (mg/mL).

**P** : pureté de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE WS (%).

#### 2.2.2.4.2. Valeur acceptée

Afin d'assurer la conformité de l'uniformité de teneur, la valeur acceptée (AV) est calculée dont la formule générale est comme suit :

$$VA = |M - X| + ks$$

Avec :

**VA** : valeur acceptée(%).

**M** : valeur de référence (%).

**X** : moyenne des contenus individuels (%).

**k** : constant d'acceptabilité.

$s$  : déviation échantillon- standard.

Sachant que la déviation échantillon-standard est retrouvée en utilisant la formule suivante :

$$s = \sqrt{\frac{\sum(X_i - X)^2}{n - 1}}$$

Avec :

$n$  : nombre des gélules utilisées.

$X_i$  : contenus individuels (%).

### 2.2.2.4.3. *Recouvrement entre les 2 standards*

Le recouvrement entre deux standards se calcule à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Recouvrement \%} = \frac{S_{st1}}{S_{st2}} \times \frac{m_{st2}}{m_{st1}} \times 100$$

Avec :

$S_{st1}$ : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution standard1.

$S_{st2}$  : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution standard 2.

$m_{st1}$  : masse de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution standard 1 (mg).

$m_{st2}$  : masse de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution standard 2 (mg).

### 2.2.2.5. *Critères d'acceptation*

#### 2.2.2.5.1. *Uniformité de teneur*

La valeur acceptée (AV) doit être  $\leq 15$  %.

#### 2.2.2.5.2. *Conformité de système*

- RSD% pour les 5 injections répétées de la solution standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ne doit pas dépasser 2%.

- Taux de recouvrement entre les solutions standards doit être compris entre 98,5 et 101,5 %.
- Nombre de plateaux théoriques du standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ne doit pas être inférieur à 2000.
- Facteur d'asymétrie du standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE doit être inférieur à 2.

### 2.2.3. Essai de dissolution

#### 2.2.3.1. Conditions de l'essai de dissolution

Afin d'effectuer le test de dissolution, les conditions sont décrites dans le tableau (7) :

**Tableau 7:** Conditions de test dissolution.

<b>Type d'appareil</b>	Dissolutest à palettes (Appareil 2 de dissolution)
<b>Milieu de dissolution</b>	Solution aqueuse d'HCl (0,1N)
<b>Volume du milieu de dissolution</b>	1000mL.
<b>Température du milieu de dissolution</b>	$37 \pm 0,5$ °C.
<b>Vitesse de rotation de la palette</b>	50 rotations par minute (la partie inférieure de la palette étant maintenue pendant l'essai à une distance de $25 \pm 2$ mm du fond intérieur du récipient).
<b>Temps de prélèvements</b>	Après 30 min.

#### 2.2.3.2. Préparation des solutions

##### 2.2.3.2.1. Préparation de la solution standard

Pour chaque stade de chaque lot, préparer deux solutions standards de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE.

On procède de la même manière que la préparation des solutions standards, lors de l'essai d'identification et dosage de PA.

### 2.2.3.2.2. Préparation des solutions d'échantillons

Pour chaque lot produit (3 lots pilotes), préparer six solutions d'échantillons correspondant à chaque stade (début, milieu et fin) de la production du lot étudié. Soit 18 solutions d'échantillon préparées par lot.

1. Une fois les conditions du test sont atteintes, Mettre individuellement 6 gélules dans des récipients cylindriques à fond hémisphérique du Dissolutest,
2. Prélever manuellement un volume de 20 mL d'échantillon de chaque récipient à l'aide d'une seringue,
3. Filtrer les volumes prélevés à travers un filtre en nylon de 0.45 $\mu$ m,
4. Remplir le vial avec 1 mL de la solution filtrée,
5. Analyse par HPLC-Barrette diode.



**Figure 21:** Vials remplis d'échantillons à analyser pour l'essai de dissolution.



### 2.2.3.3. Conditions chromatographiques

**Tableau 8:** Conditions chromatographiques de l'essai de dissolution.

Conditions chromatographiques HPLC-Barrette diode	
Colonne chromatographique (ACE5 - C8)	Longueur : 250mm.
	Diamètre interne : 4.6mm.
	Diamètre des particules : 5µm / porosité : 100A°
Composition de la phase mobile	Tampon (sels de sodium de l'acide 1-decanesulfonique et de potassium dihydrogène phosphate) à pH= 3,1 /Acétonitrile
Mode d'analyse	Isocratique
Type de détecteur	Barrette diode
Longueur d'onde (nm)	215nm
Débit	2.0mL /min
Température de la colonne	30°C
Pression	2290psi
Volume d'injection	10µL
Temps d'analyse	8 min

### 2.2.3.4. Séquence d'injection

Phase mobile (2 injections),

Solution Standard 1 (5 injections),

Solution Standard 2 (1 injections),

Echantillons (6 injections) de chaque stade de chaque lot,

Solution Standard 1 (1 injection),

Solution Standard 2 (1 injection),

Phase mobile (2 injections).

### 2.2.3.5. Formules et calcul

#### 2.2.3.5.1. Libération d'Atomoxétine (%)

Calculer le pourcentage d'Atomoxétine dissous dans le milieu de dissolution en fonction de l'équation factorielle :

$$(\%) \text{Libération (Atomoxétine)} = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Cst}{Te} \times 100 \times V$$

Avec :

**Sst** : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution standard.

**Se** : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution d'échantillon.

**Cst** : concentration de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution standard (mg/mL).

**Te** : teneur sur l'étiquette (mg/Gélule).

**V** : volume de milieu de dissolution (mL).

#### 2.2.3.5.2. Recouvrement entre les 2 standards

Le recouvrement entre deux standards se calcule à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Recouvrement \%} = \frac{Sst1}{Sst2} \times \frac{mst2}{mst1} \times 100$$

Avec :

**S st1**: surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution standard

**S st2** : surface de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE obtenue à partir de la solution standard 2.

**mst1** : masse de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution standard 1 (mg).

**mst2** : masse de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dans la solution standard 2 (mg).

### **2.2.3.6. Critères d'acceptation**

#### **2.2.3.6.1. Dissolution**

Le pourcentage de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dissout dans 30 min est supérieur ou égal à 80%.

#### **2.2.3.6.2. Conformité de système**

- RSD% pour les 5 injections répétées du la solution standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ne doit pas dépasser 2%.
- Taux de recouvrement entre les solutions standards doit être compris entre 98,5 et 101,5%.
- Nombre de plateaux théoriques du standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ne doit pas être inférieur à 2000.
- Facteur d'asymétrie du standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE doit être inférieur à 2.

### **2.2.4. Identification et dosage des impuretés**

#### **2.2.4.1. Préparation des solutions**

##### **2.2.4.1.1. Préparation de la solution placebo**

Préparer une seule solution de placebo.

1. Peser environ précisément équivalente à 257,13 mg de placebo de Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg dans une fiole jaugée de 25 mL,
2. Ajouter environ 10 mL de diluant,
3. Apporter l'ensemble au bain ultrason pendant 15 minutes,
4. Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec le diluant et bien mélanger manuellement par retournement,
5. Filtrer un certain volume de la solution à travers un filtre en nylon de 0,45µm.
6. Remplir le vial avec 1mL de la solution filtrée.
7. Analyse par HPLC-Barrette diode.

##### **2.2.4.1.2. Préparation de la solution de résolution**

On procède à une dégradation forcée du standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE par l'urée, ce qui engendre l'apparition des produits de dégradation notamment : « N-amide Atomoxétine ».

Préparer une seule solution de résolution.

1. Peser environ précisément 114, 28 mg CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE (RS/AWS) et 100 mg d'Urée et les mettre dans une fiole jaugée de 100 mL,
2. Ajouter 10 mL d'eau purifiée mesurée par un bécher et apporter l'ensemble au bain d'ultrason pendant 3 min,
3. Placer la fiole dans un four à 85 degrés pendant 40 minutes,
4. Retirer la fiole du four,
5. Laisser la solution se refroidir,
6. Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec le diluant,
7. Filtrer un certain volume de la solution à travers un filtre en nylon de 0,45µm,
8. Remplir le vial avec 1mL de la solution filtrée,
9. Analyse par HPLC-Barrette diode.

#### ***2.2.4.1.3. Préparation de la solution standard***

Préparer une seule solution standard de CHLORHYDRATE D' ATOMOXETINE.

1. Peser environ précisément 57,14 mg CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE standard dans une fiole jaugée de 250mL,
2. Apporter l'ensemble au bain d'ultrason pendant 10 min,
3. Retirer la solution du bain ultrason et la laisser se refroidir,
4. Compléter le volume au trait de jauge avec le diluant et bien mélanger manuellement par retournement,
5. Diluer 10 mL de la solution résultante dans un volume final de 100 mL avec le diluant,
6. Filtrer un certain volume de la solution préparée à travers un filtre en nylon de 0, 45µm,
7. Remplir le vial avec 1mL de la solution filtrée,
8. Analyse par HPLC-Barrette diode.

#### ***2.2.4.1.4. Préparation des échantillons à analyser***

On réalise une seule préparation d'échantillon pour chaque lot des trois lots pilotes.

1. Vider le contenu d'au moins 10 gélules de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg.
2. Peser environ précisément équivalente à 257,13 mg du contenu vidés des gélules dans une fiole jaugée de 25 mL,
3. Ajouter environ 10 mL de diluant,
4. Soniquer l'ensemble au bain ultrason pendant 15 minutes,
5. Compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec le diluant et bien mélanger manuellement,
6. Filtrer un certain volume de la solution à travers un filtre en nylon de 0,45µm,

7. Remplir le vial avec 1mL de la solution filtrée,
8. Analyse par HPLC-Barrette diode.

#### 2.2.4.1.5. Conditions chromatographiques

**Tableau 9:** Conditions chromatographiques pour l'identification et dosage des impuretés.

<b>Conditions chromatographiques HPLC-Barrette diode</b>	
<b>Colonne chromatographique (ACE5 - C8)</b>	Longueur : 250mm.
	Diamètre interne : 4.6mm.
	Diamètre des particules : 5µm / porosité : 100A°
<b>Composition de la phase mobile</b>	Tampon (sels de sodium de l'acide 1-decanesulfonique et de potassium dihydrogène phosphate) à pH= 3,1 /Acétonitrile
<b>Mode d'analyse</b>	Isocratique
<b>Type de détecteur</b>	Barrette diode
<b>Longueur d'onde (nm)</b>	215nm
<b>Débit</b>	1.0mL /min
<b>Température de la colonne</b>	30°C
<b>Pression</b>	2290psi
<b>Volume d'injection</b>	10µL
<b>Temps d'analyse</b>	35 min

#### 2.2.4.2. Séquence d'injection

- Phase mobile (2injections),  
 Solution de Placebo (2 injections),  
 Solution de Référence (2 injections),

Solution Standard (6injections),  
 Echantillons (2 injections) de chaque lot,  
 Solution Standard (1injection),  
 Solution Résolution (2 injections),  
 Solution Placebo (2 injections),  
 Phase mobile (2 injections).

### 2.2.4.3. Formules et calcul

Calculer le pourcentage de chaque impureté identifiée selon l'équation suivante :

$$\text{Impureté individuel (\%)} = \frac{S_{imp}}{S_{totale}} \times 100$$

Avec :

**S<sub>imp</sub>** : surface du pic de chaque impureté identifiée à partir de la solution d'échantillon.

**S<sub>totale</sub>** : somme des surfaces de tous les impuretés (mise à part les pics du placebo et le pic d'Atomoxétine N-amide).

$$\text{Impuretés totales (\%)} = \% \text{Desméthyle Atomoxétine} + \% \text{impuretés inconnues.}$$

### 2.2.4.4. Critères d'acceptation

#### 2.2.4.4.1. Identification des impuretés

Ne pas tenir compte les pics correspondant au placebo (temps de rétention relatif avec référence à CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE est à environ 0,11),

Ne pas tenir compte les pics d'impuretés inférieurs à 0,05% de la préparation de l'échantillon (LQ = 0,05%).

#### 2.2.4.4.2. La résolution entre le pic chromatographique d'Atomoxétine et Atomoxétine N-amide

Elle ne doit pas être moins de 2,6 entre Atomoxétine et N-amide Atomoxétine.

#### **2.2.4.4.3. Dosage des impuretés**

- Pourcentage d'impureté moyenne de la Desméthyle Atomoxétine doit être inférieur ou égal à 0.3%.
- Pourcentage des impuretés inconnues doit être inférieur à 0.2%.
- Pourcentage des impuretés totales doit être inférieur à 1%

#### **2.2.4.4.4. Conformité de système**

- RSD% pour 6 injections répétées ne doit pas dépasser 5%.
- Nombre de plateaux théoriques CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ne doit pas être inférieur à 2000.
- Facteur d'asymétrie CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ne doit pas être supérieur à 2.

## CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION

### 1. Essais de contrôle in process à l'unité de production de département R&D

#### 1.1. Caractère organoleptique

Le contrôle visuel des gélules de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg (voir figure 22) a donné l'appréciation présentée au tableau 10 :



**Figure 22:** Gélules de Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg.

**Tableau 10:** Caractères organoleptiques des trois lots pilotes de Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg.

N° de lot	Lot 1	Lot 2	Lot 3
<b>Aspect visuel</b>	Des gélules de taille « 3 », à corps de couleur blanc opaque et coiffe de couleur bleu opaque, sans cabosse, sans entailles, et sans aucun défaut visuel.	Des gélules de taille « 3 », à corps de couleur blanc opaque et coiffe de couleur bleu opaque, sans cabosse, sans entailles, et sans aucun défaut visuel.	Des gélules de taille « 3 », à corps de couleur blanc opaque et coiffe de couleur bleu opaque, sans cabosse, sans entailles, et sans aucun défaut visuel.

De ce fait, ce paramètre est conforme.



### 1.2. Longueur de la gélule

Les longueurs des 20 gélules mesurées séparément pour chaque stade (début, milieu et fin) des trois lots pilotes produits, sont exprimées en mm et présentées dans le tableau 11.

**Tableau 11:** Résultats de mesure des longueurs des gélules de CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE 10mg.

Nom de produit	DCI : Atomoxétine chlorhydrate 10 mg								
Spécification	15,9 ±0,3 mm								
N° de lot	Lot 1			Lot 2			Lot 3		
Stade Gélule	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
1	15,70	15,68	15,72	15,67	15,63	15,73	15,68	15,64	15,64
2	15,73	15,63	15,73	15,63	15,63	15,74	15,73	15,67	15,68
3	15,68	15,69	15,69	15,70	15,72	15,66	15,73	15,73	15,69
4	15,63	15,71	15,71	15,63	15,73	15,66	15,63	15,72	15,68
5	15,63	15,67	15,71	15,67	15,73	15,68	15,63	15,70	15,67
6	15,72	15,66	15,70	15,70	15,74	15,67	15,72	15,64	15,73
7	15,73	15,69	15,68	15,72	15,68	15,64	15,68	15,66	15,69
8	15,74	15,73	15,73	15,72	15,73	15,68	15,67	15,64	15,70
9	15,71	15,68	15,68	15,74	15,68	15,69	15,68	15,72	15,68
10	15,63	15,67	15,67	15,71	15,70	15,70	15,67	15,70	15,73
11	15,67	15,63	15,71	15,69	15,67	15,65	15,73	15,67	15,68
12	15,70	15,63	15,70	15,70	15,73	15,69	15,69	15,69	15,69
13	15,67	15,72	15,68	15,63	15,72	15,64	15,67	15,70	15,67
14	15,68	15,73	15,63	15,67	15,73	15,72	15,68	15,66	15,73
15	15,71	15,69	15,68	15,73	15,69	15,73	15,69	15,68	15,69
16	15,70	15,71	15,63	15,72	15,71	15,68	15,66	15,64	15,66
17	15,68	15,67	15,63	15,63	15,68	15,73	15,68	15,72	15,68
18	15,69	15,68	15,72	15,68	15,66	15,64	15,69	15,69	15,64
19	15,70	15,67	15,69	15,70	15,67	15,73	15,66	15,68	15,68
20	15,71	15,70	15,73	15,67	15,68	15,70	15,67	15,70	15,67
<b>Longueur Moyenne (mm)</b>	<b>15,63</b>	<b>15,63</b>	<b>15,63</b>	<b>15,63</b>	<b>15,63</b>	<b>15,64</b>	<b>15,63</b>	<b>15,64</b>	<b>15,64</b>
<b>Longueur maximale (mm)</b>	<b>15,74</b>	<b>15,74</b>	<b>15,73</b>	<b>15,74</b>	<b>15,74</b>	<b>15,74</b>	<b>15,73</b>	<b>15,74</b>	<b>15,74</b>
<b>Longueur minimale (mm)</b>	<b>15,63</b>	<b>15,63</b>	<b>15,63</b>	<b>15,63</b>	<b>15,63</b>	<b>15,64</b>	<b>15,63</b>	<b>15,64</b>	<b>15,64</b>

Toutes les longueurs des gélules mesurées sont comprises dans l'intervalle entre 15,6 et 16,2 mm. L'essai a répondu conforme.

### 1.3.Masse moyenne et Uniformité de masse

Les masses des 20 gélules pesées séparément pour chaque stade (début, milieu et fin) des trois lots, exprimées en mg sont présentées dans le tableau 12.

**Tableau 12:**Résultats de l'essai masse moyenne et uniformité de masse des gélules de CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE10mg.

Nom de produit	DCI : Atomoxétine chlorhydrate 10 mg								
Spécification	128,58-149,42 mg								
N° de lot	Lot 1			Lot 2			Lot 3		
Stade Gélule	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
1	134	139	132	140	132	138	132	138	139
2	144	132	130	143	135	133	140	140	132
3	139	135	136	135	134	136	135	134	135
4	137	137	136	137	136	136	137	144	137
5	136	136	139	136	137	129	136	132	136
6	136	140	138	140	141	137	140	137	137
7	137	132	131	138	135	132	129	136	132
8	134	136	133	140	137	134	132	137	133
9	139	136	138	139	136	144	133	140	141
10	137	134	140	132	140	129	141	129	135
11	141	132	141	138	133	137	135	135	140
12	140	136	133	140	141	136	129	136	138
13	139	132	141	136	135	133	137	136	140
14	135	136	135	136	132	141	141	140	141
15	137	139	137	132	138	135	142	129	133
16	138	136	136	137	141	135	135	135	141
17	133	140	140	136	135	137	137	137	135
18	133	134	133	139	137	136	136	136	137
19	136	137	137	134	136	137	138	138	136
20	134	138	135	139	133	136	131	133	137
Masse Moyenne (mg)	136,95	135,85	136,05	137,25	136,21	135,55	135,75	136,1	136,75
Masse maximale (mg)	144	140	141	143	141	144	142	144	141
Masse minimale (mg)	133	132	132	132	132	129	129	129	132

### **1.3.1. Masse moyenne**

Les résultats de la masse moyenne des 20 gélules pour chaque stade de chaque lot au cours de la production sont compris entre 128,58 et 149,42 mg.

Les gélules contrôlées satisfont à l'essai de masse moyenne et sont jugées conformes.

### **1.3.2. Uniformité de masse**

La masse individuelle d'aucune des 20 gélules prélevées, ne s'écarte de l'intervalle masse moyenne  $\pm 7,5\%$  c'est-à-dire entre 128,58 et 149,42 mg,

La masse d'aucune unité des 20 gélules ne s'écarte de l'intervalle masse moyenne  $\pm 15\%$  c'est-à-dire entre 118, 15 et 159,85 mg.

Les gélules contrôlées satisfont à l'essai de l'uniformité de masse et sont jugées conformes.

### 1.4.Essai de Désagrégation

Le temps de désagrégation des 6 gélules prises pour chaque lot est décrit dans le tableau (13) présenté ci-dessous.

**Tableau 13:** Résultats de l'essai de désagrégation des gélules de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg.

Gélules	Temps de désagrégation (sec)		
	Lot n°1	Lot n° 2	Lot n°3
1	37	38	38
2	36	38	37
3	39	37	39
4	38	36	36
5	37	37	38
6	37	38	37
Moyenne	37,3	37,3	37,5

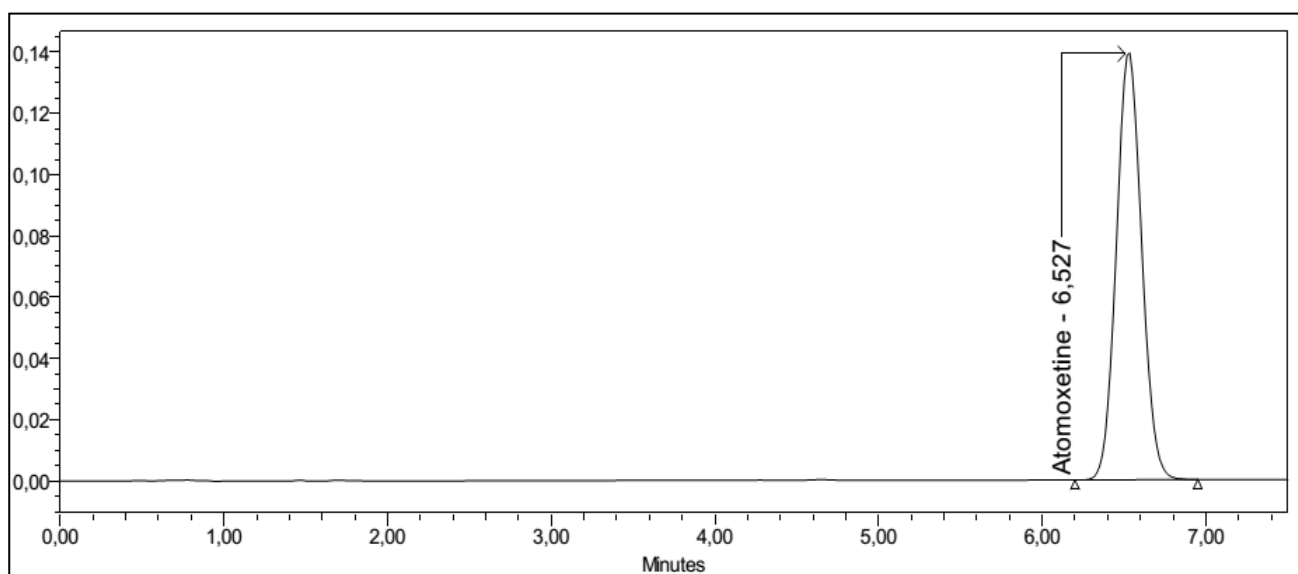
Les temps de désagrégation des gélules analysées des trois lots sont tous inférieur à 15 minutes ce qui permet de juger que la libération du principe actif se fait dans un temps très réduit. Le test est conforme pour les trois lots.

## 2. Essais de contrôle qualité de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg à l'unité de contrôle qualité de département R&D

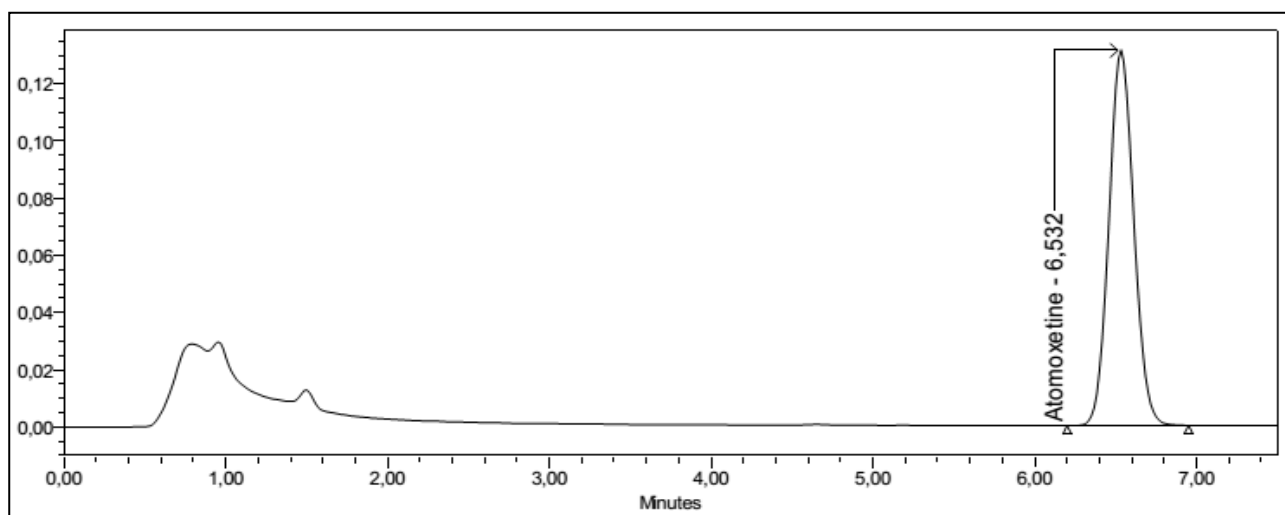
### 2.1. Identification et dosage de la substance active

#### 2.1.1. Identification

Les chromatogramme du standard (1) de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE du Lot n°1 et d'un échantillon, du stade « début » du premier lot, sont représentés respectivement dans les figures (24) et (25).



**Figure 23:** Chromatogramme du standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE n°1 du Lot n°1



**Figure 24:** Chromatogramme de la première injection d'un échantillon du stade 'début' de Lot n°1 de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10mg « Essai d'identification et dosage de PA »

Le tableau 14 illustre les temps de rétention de la solution standard 1 et des échantillons analysés de chaque stade des trois lots.

**Tableau 14:** Temps de rétention des échantillons et standard 1 des 3 lots « Essai d'identification et dosage de PA »

		Temps de rétention (min)		
Stade	Injection	Lot n ° 1	Lot n °2	Lot n °3
<b>Début</b>	injection1	6,532	6,541	6,547
	injection2	6,536	6,538	6,546
<b>Milieu</b>	injection1	6,540	6,539	6,544
	injection2	6,543	6,540	6,543
<b>Fin</b>	injection1	6,542	6,536	6,542
	injection2	6,540	6,539	6,547
<b>Standard 1</b>		6,527	6,528	6,530

Les temps de rétention de la substance active, de référence et de tous les échantillons analysés sont comparables.

Le CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE est présent dans tous les échantillons des trois lots analysés.

### 2.1.2. Dosage de la substance active

Les résultats de dosage du PA pour les trois stades des trois lots sont présentés dans le tableau(15).

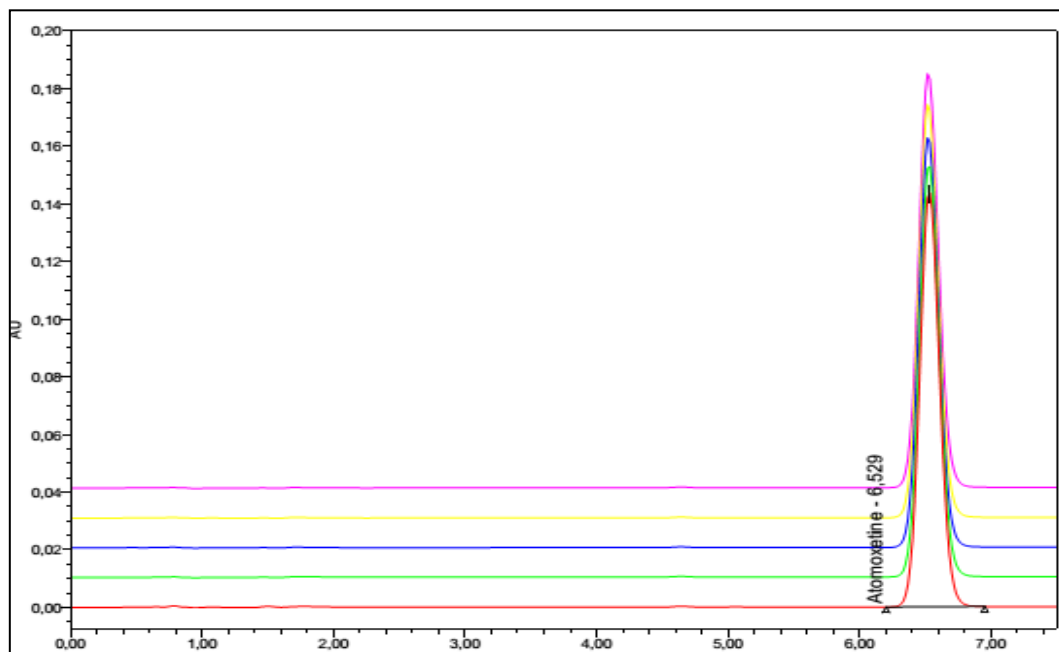
**Tableau 15:** Résultats de dosage de PA des trois lots pilotes de Chlorhydrate d'Atomoxetine 10 mg.

Nom de produit		Atomoxétine chlorhydrate 10 mg					
Spécification		Contenu moyen 90-110%					
N °de lot		Lot 1		Lot 2		Lot 3	
Stade	Résultat Injection	Surface	Dosage moyen%	Surface	Dosage moyen%	Surface	Dosage moyen%
	Standard 1	1479078		1476323		1478327	
	Standard 2	1481434		1477669		1483118	
	Moyenne de standards	1480256		1476996		1480722.5	
Début du lot	Préparation 1	1644538	99.5	1644088	99.3	1741165	103.6
	préparation 2	1659979	100.4	1682668	101.6	1683488	103.0
Milieu du lot	Préparation 1	1638370	97.7	1674038	101.5	1771507	106.1
	Préparation 2	1616064	97.5	1700106	102.5	1721809	104.7
Fin du Lot	Préparation 1	1608328	97.7	1675484	100	1774784	106.6
	Préparation 2	1628362	99.1	1613395	98.5	1725573	104.7
Contenu moyen (%)		98.6		100.6		104.8	

- Le contenu moyen des trois lots est compris dans l'intervalle 90-110 %.
- Le dosage des trois lots est conforme.

### 2.1.3. Conformité de système

Les résultats des cinq injections de la solution standard (1) de système de suitability, démontrant la répétabilité des résultats et la conformité de système sont présentés dans le chromatogramme (Figure 26) et le tableau 16 suivants.



**Figure 25:** Chromatogrammes des 5 injections du standard 1 « Essai d'identification et dosage de PA ».

**Tableau 16:** Temps de rétentions et surfaces de standard 1 « conformité de système pour Essai d'identification et dosage de PA ».

Injection de la solution standard 1	Temps de rétention (min)	Surface d'Atomoxétine
1	6,528	1542525
2	6,527	1530838
3	6,522	1521414
4	6,520	1531827
5	6,521	1536331
<b>Moyenne</b>		1532587
<b>RSD%</b>		0,5

Pour les cinq injections répétées du standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE, le RSD% est à 0,5, il ne dépasse pas 2%.



Le tableau 17 présente les résultats des paramètres chromatographiques correspondant au standard 1 et 2 pour les trois lots.

**Tableau 17:** Les paramètres chromatographiques du standard 1 et 2 « Essai d'identification et dosage de PA »

		Tr (min)	N	As	Masse (g)	Surface	Recouvrement
Lot n°1	Standard 1	6,529	8450	1,1	0,0286	1479078	99,860
	Standard 2	6,530	8499	1,1	0,0286	1481434	
Lot n°2	Standard1	6,532	8477	1,1	0,0286	1476323	99,908
	Standard 2	6,535	8465	1,1	0,0286	1477669	
Lot n°3	Standard1	6,539	8484	1,1	0,0286	1478327	99,676
	Standard 2	6,539	8491	1,1	0,0286	1483118	

Les nombres de plateaux théoriques (N) des deux standards des trois lots sont tous supérieurs à 2000.

Les facteurs d'asymétrie (As) sont tous inférieurs à 2.

Taux de recouvrement entre les deux standards des trois lots est compris entre 98,5 et 101.5%.

De ce fait, tous les tests de conformité de système sont conformes.

## 2.2. Uniformité de teneur

### 2.2.1. Uniformité de teneur

Les résultats de l'essai d'uniformité de teneur pour les trois stades des trois lots sont présentés dans les tableaux (18, 19 et 20) suivants.

**Tableau 18:** Résultats de l'uniformité de teneur Lot n°1 des gélules de Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg.

Nom de produit	Atomoxétine Chlorhydrate 10 mg					
Lot n°	1					
Spécification	Valeur acceptée AV $\leq 15\%$					
Niveau	Début		Milieu		Fin	
Résultat Injection	Surface	Contenant individuel(%)	Surface	Contenant individuel(%)	Surface	Contenant individuel(%)
Standard 1	1499502		1520062		1514910	
Standard 2	1516517		1518867		1511606	
Moyenne des standards	1508009.5		1519464.5		1513258	
Gélule 1	1403685	92.6	1523176	100.3	1487212	98.2
Gélule 2	1565402	103.3	1491860	98.2	1498047	98.9
Gélule 3	1564896	103.2	1563569	103.0	1512896	99.9
Gélule 4	1579950	104.2	1609410	106.0	1544045	102.0
Gélule 5	1534854	101.3	1534417	101.0	1516116	100.1
Gélule 6	1558230	102.6	1631683	107.5	1501899	99.2
Gélule 7	1585891	104.6	1490388	98.1	1464734	96.7
Gélule 8	1502009	99.1	1576014	103.8	1534343	101.3
Gélule 9	1519290	100.2	1523668	100.3	1536349	101.5
Gélule 10	1503372	99.2	1501481	98.9	1540961	101.8
Moyenne(%)		101.0		101.7		100.0
Min(%)		92.6		98.1		96.7
Max(%)		104.6		107.5		102.0
$\sum (x_i - \bar{x})$	114.5		94.2		26.6	
S	3.56739		3.23439		1.71822	
M	101.0		101.5		94.95588	
Valeur acceptée	8.6		8.0		4.1	

**Tableau 19:** Résultats de l'uniformité de teneur de lot n°2 des gélules Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg.

Nom de produit	Atomoxétine Chlorhydrate 10 mg					
Lot n°	2					
Spécification	Valeur acceptée AV $\leq 15\%$					
Niveau	Début		Milieu		Fin	
Résultat	Surface	Contenant individuel(%)	Surface	Contenant individuel(%)	Surface	Contenant individuel(%)
Injection						
Standard 1	1507613		1520860		1510325	
Standard 2	1517296		1528806		1521707	
Moyenne des standards	1512454.5		1524833		1516016	
Gélule1	1507645	99.2	1540102	100.9	1498136	98.9
Gélule2	1536897	101.1	1663963	109.0	1555122	102.7
Gélule3	1491167	98.1	1557298	102.1	1581924	104.4
Gélule4	1518950	99.9	1515685	99.3	1511219	99.8
Gélule5	1573282	103.5	1599882	104.8	1594545	105.3
Gélule6	1541826	101.4	1538208	100.8	1515988	100.1
Gélule7	1473889	97.0	1536539	100.7	1625398	107.3
Gélule8	1457946	95.9	1605781	105.2	1605239	106.0
Gélule9	1571130	103.4	1435960	94.1	1585269	104.6
Gélule10	1557148	102.4	1596779	104.6	1609648	106.1
Moyenne(%)		100.2		102.2		103.5
Min(%)		95.9		94.1		98.9
Max(%)		103.5		109.0		107.3
$\sum (x_i - \bar{x})$	62.6		148.7		80.0	
S	2.63764		4.06430		2.98212	
X	100.19177		102.168892		103.50508	
M	100.19177		101.5		101.5	
Valeur acceptée	6.3		10.4		9.2	

**Tableau 20:** Résultats de l'uniformité de teneur lot n°3 des gélules Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg.

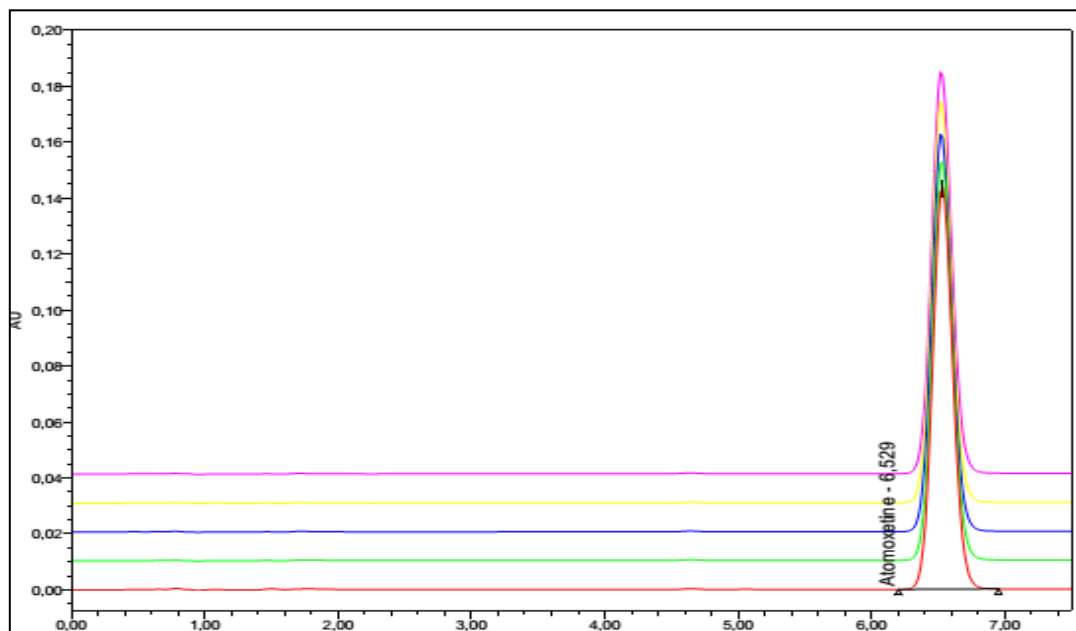
Nom de produit	Atomoxétine Chlorhydrate 10 mg					
Lot n°	3					
Spécification	Valeur acceptée AV $\leq 15\%$					
Niveau	Début		Milieu		Fin	
Résultat	Surface	Contenant individuel(%)	Surface	Contenant individuel(%)	Surface	Contenant individuel(%)
<b>Injection</b>						
Standard 1	1529817		1527551		1523979	
Standard 2	1534965		1508835		1532686	
Moyenne des standards	1532391		1518193		1528332.5	
Gélule1	1632012	106.8	1481109	97.1	1612937	105.7
Gélule2	1456663	95.4	1573958	103.2	1558945	102.1
Gélule3	1562642	102.3	1629788	106.8	1625369	106.5
Gélule4	1585431	103.8	1554317	101.9	1625435	106.5
Gélule5	1534655	100.5	1576665	103.4	1538699	100.8
Gélule6	1534319	100.4	1602045	105.0	1610488	105.5
Gélule7	1491855	97.7	1528317	100.2	1554553	101.9
Gélule8	1668522	109.2	1665488	109.2	1507550	98.8
Gélule9	1444835	94.8	1594032	104.5	1490330	97.7
Gélule10	1494641	97.9	1552695	101.8	1543094	101.1
Moyenne(%)		100.9		103.3		108.7
Min(%)		94.8		97.1		97.7
Max(%)		109.2		109.2		106.5
$\sum (x_i - \bar{x})$	202.9		104.0		93.7	
S	4.74776		3.39932		3.22689	
X	100.87949		103.30363		102.66062	
M	100.879949		101.5		101.5	
Valeur acceptée	11.4		10.0		8.9	

Les valeurs acceptées (AV) pour chaque stade des trois lots sont inférieures à 15%.

L'essai d'uniformité de teneur est conforme.

### 2.2.2. Système de conformité

Les résultats des cinq injections de la solution standard 1, démontrant la répétabilité des résultats et la conformité de système sont présentés dans les chromatogrammes (Figure 27) et le tableau 21 suivants.



**Figure 26:** Chromatogrammes des 5 injections du standard 1 « Essai d'uniformité de teneur ».

**Tableau 21:** Temps de rétentions et surfaces de standard 1 « Essai d'uniformité de teneur ».

Injection de la solution standard 1	Temps de rétention (min)	Surface d'Atomoxétine
1	6,528	1542525
2	6,527	1530838
3	6,522	1521414
4	6,520	1531827
5	6,521	1536331
<b>Moyenne</b>		1532587
<b>RSD%</b>		0,5

- Pour les cinq injections répétées du standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE, le RSD% est à 0,5, il ne dépasse pas 2%.

Le tableau 22 suivant présente les résultats des paramètres chromatographiques correspondant au standard 1 et 2 pour les trois lots.

**Tableau 22:** Les paramètres chromatographiques du standard 1 et 2 « Essai d'uniformité de teneur ».

			Tr (min)	N	As	Masse (g)	Surface	Recouvrement
Lot n°1	Début	Standard 1	6,529	8428	1,1	0,0286	1499502	98,878
		Standard 2	6,525	8422	1,1	0,0286	1516517	
	Milieu	Standard 1	6,529	8409	1,1	0,0286	1520062	100,079
		Standard 2	6,529	8405	1,1	0,0286	1518867	
	Fin	Standard 1	6,533	8371	1,1	0,0286	1514910	100,495
		Standard 2	6,535	8435	1,1	0,0286	1511606	
Lot n°2	Début	Standard1	6,538	8438	1,1	0,0286	1507613	99,362
		Standard 2	6,542	8399	1,1	0,0286	1517296	
	Milieu	Standard1	6,584	8399	1,1	0,0286	1520860	99,480
		Standard 2	6,586	8416	1,1	0,0286	1528806	
	Fin	Standard1	6,545	8404	1,1	0,0286	1510325	99,252
		Standard 2	6,544	8406	1,1	0,0286	1521707	
Lot n°3	Début	Standard1	6,539	8484	1,1	0,0286	1529817	99,664
		Standard 2	6,539	8491	1,1	0,0286	1534965	
	Milieu	Standard1	6,537	8415	1,1	0,0286	1527551	101,240
		Standard 2	6,538	8461	1,1	0,0286	1508835	
	Fin	Standard1	6,581	8467	1,1	0,0286	1523979	99,432
		Standard 2	6,578	8385	1,1	0,0286	1532686	

- Les nombres de plateaux théoriques (N) des deux standards de chaque stade de chaque lot sont tous supérieurs à 2000.
- Les facteurs d'asymétrie (As) sont tous inférieurs à 2, Taux de recouvrement entre les deux standards de chaque stade de chaque lot est compris entre 98,5 et 101.5%.

De ce fait, tous les tests de conformité de système sont conformes.

## 2.3. Essai de dissolution

### 2.3.1. Dissolution

Les résultats de l'essai de dissolution pour les trois stades des trois lots sont présentés dans les tableaux (23,24 et 25) suivants.

**Tableau 23:** Résultats de l'essai de dissolution de Lot n °1 des gélules CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg

Nom de produit	CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg					
Spécification	Le pourcentage de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dissout dans 30 min est $\geq$ 80%					
N °de lot	1					
Stade	Début		Milieu		Fin	
Résultat Injection	Surface	Contenu moyen %	Surface	Contenu moyen %	surface	Contenu moyen%
Standard1	173332		171742		172162	
Standard2	173282		173014		172748	
Moyenne des standards	173307		172378		172455	
Vessel 1	174082	100	167944	97	160580	93
Vessel 2	169401	98	175702	102	167971	97
Vessel 3	166796	96	179524	104	167253	97
Vessel 4	167710	97	180648	105	162080	94
Vessel 5	164644	95	160022	93	170105	98
Vessel 6	169821	98	160657	93	163980	95
Contenu moyen %	97		99		96	

**Tableau 24:** Résultats de test de dissolution de Lot n°2 des gélules CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10mg.

Nom de produit	CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10mg					
Spécification	Le pourcentage de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dissout dans 30 min est $\geq 80\%$					
N° de lot	2					
Stade	Début		Milieu		Fin	
Résultat	Surface	Contenu moyen %	Surface	Contenu moyen %	Surface	Contenu moyen %
<b>Injection</b>						
<b>Standard1</b>	172422		172233		171076	
<b>Standard2</b>	173923		173348		171521	
<b>Moyenne des standards</b>	173923		173348		171521	
<b>Vessel 1</b>	175767	101	161243	94	176746	103
<b>Vessel 2</b>	168781	97	178179	103	166026	96
<b>Vessel 3</b>	182291	105	167039	97	170812	99
<b>Vessel 4</b>	164688	95	183842	107	179048	104
<b>Vessel 5</b>	169774	98	174900	102	173092	101
<b>Vessel 6</b>	173675	100	166350	97	170437	99
<b>Contenu moyen %</b>	100		100		100	



**Tableau 25:** Résultats de test de dissolution Lot n °3 des gélules CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg

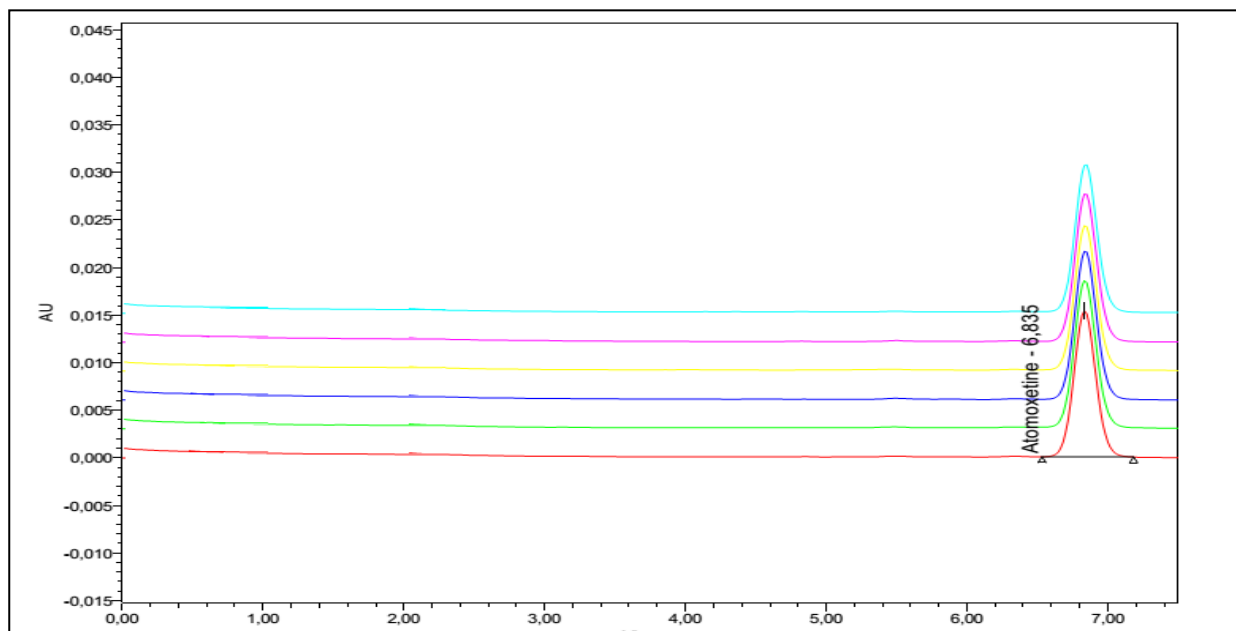
Nom de produit	CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE10mg					
Spécification	Le pourcentage de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dissout dans 30 min est $\geq$ 80%					
N °de lot	3					
Stade	Début		Milieu		Fin	
Résultat Injection	Surface	Contenu moyen%	surface	Contenu moyen %	Surface	Contenu moyen%
Standard1	171936		172281		169961	
Standard2	172533		171684		173124	
Moyenne des standards	172234.5		171982.5		171542.5	
Vessel 1	152098	88	170529	99	161932	94
Vessel 2	180276	105	174419	101	169592	98
Vessel 3	163221	95	181268	105	164169	95
Vessel 4	178946	104	174968	102	168612	98
Vessel 5	168983	98	165886	96	164387	95
Vessel 6	177434	103	171572	100	169151	98
Contenu moyen%	105		105		98	

Le pourcentage de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE dissout dans 30 min à chaque niveau des trois lots est  $\geq$  80%.

Essai de dissolution est conforme pour les trois lots.

### 2.3.2. Conformité de système

Les résultats des cinq injections à partir de la solution standard 1 démontrant la répétabilité des résultats et la conformité de système sont présentés dans les chromatogrammes(Figure28) et le tableau26.



**Figure 27:**Chromatogrammes des 5 injections du standard 1 « Essai de dissolution ».

**Tableau 26:**Temps de rétentions et surfaces de standard 1 « Essai de dissolution ».

Injection de la solution standard 1	Temps de rétention (min)	Surface d'Atomoxétine
1	6,835	16983
2	6,837	170836
3	6,840	172395
4	6,840	168326
5	6,841	171854
<b>Moyenne</b>		170650
<b>RSD%</b>		1,0

Pour les cinq injections répétées du standard d'Atomoxétine le RSD% est à 1,0.

Il ne dépasse pas 2%.Le tableau 27 présente les résultats des paramètres chromatographiques correspondants au standard 1 et 2 pour les trois lots.

**Tableau 27:** Les paramètres chromatographiques du standard 1 et 2 « Essai de dissolution ».

			Tr (min)	N	As	Masse (g)	Surface	Recouvrement
Lot n°1	Début	Standard 1	6,994	8759	1,1	0.0286	17333	100,019
		Standard 2	6,999	8776	1,1	0.0286	173282	
	Milieu	Standard 1	6,854	8734	1,1	0.0286	171742	99,264
		Standard 2	6,856	8715	1,1	0.0286	173014	
	Fin	Standard 1	6,863	8743	1,1	0.0286	172162	99,661
		Standard 2	6,865	8768	1,1	0.0286	172748	
Lot n°2	Début	Standard 1	6,881	8768	1,1	0.0286	172422	99,137
		Standard 2	6,881	8790	1,1	0.0286	173923	
	Milieu	Standard 1	6,881	8789	1,1	0.0286	172233	99,137
		Standard 2	6,885	8786	1,1	0.0286	173348	
	Fin	Standard 1	6,879	8778	1,1	0.0286	171076	99,357
		Standard 2	6,896	8818	1,1	0.0286	171521	
Lot n°3	Début	Standard 1	6,899	8784	1,1	0.0286	171936	99,676
		Standard 2	6,739	8891	1,1	0.0286	172533	
	Milieu	Standard 1	6,837	8815	1,1	0.0286	172281	100,348
		Standard 2	6,838	8761	1,1	0.0286	171684	
	Fin	Standard 1	6,881	8845	1,1	0.0286	169961	98,173
		Standard 2	6,878	8791	1,1	0.0286	173124	

- Les nombres de plateaux théoriques (N) des deux standards de chaque stade de chaque lot sont tous supérieurs à 2000.
- Les facteurs d'asymétrie (As) sont tous inférieurs à 2, Taux de recouvrement entre les deux standards de chaque stade de chaque lot est compris entre 98,5 et 101.5%.

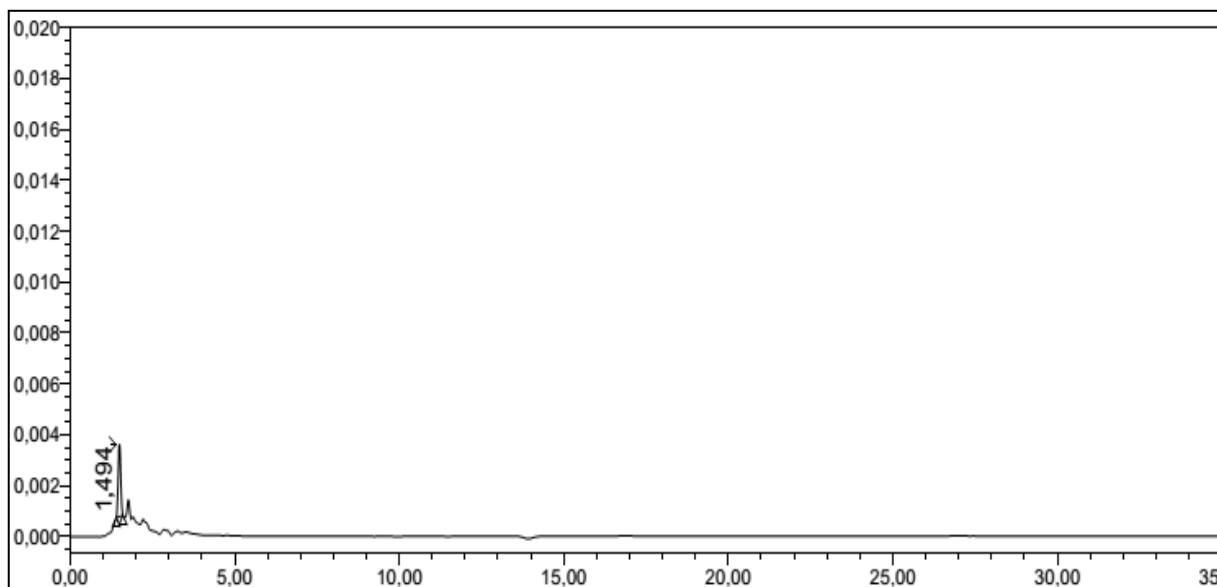
De ce fait, tous les tests de conformité de système sont conformes.

## 2.4. Identification et dosage des impuretés

### 2.4.1. Solution de placebo

La figure (29) représente le chromatogramme correspondant à la solution placebo.

Le tableau ( 28) représente les paramètres chromatographiques correspondant a la solution placebo.



**Figure 28:**Chromatogramme correspondant à la solution du placebo.

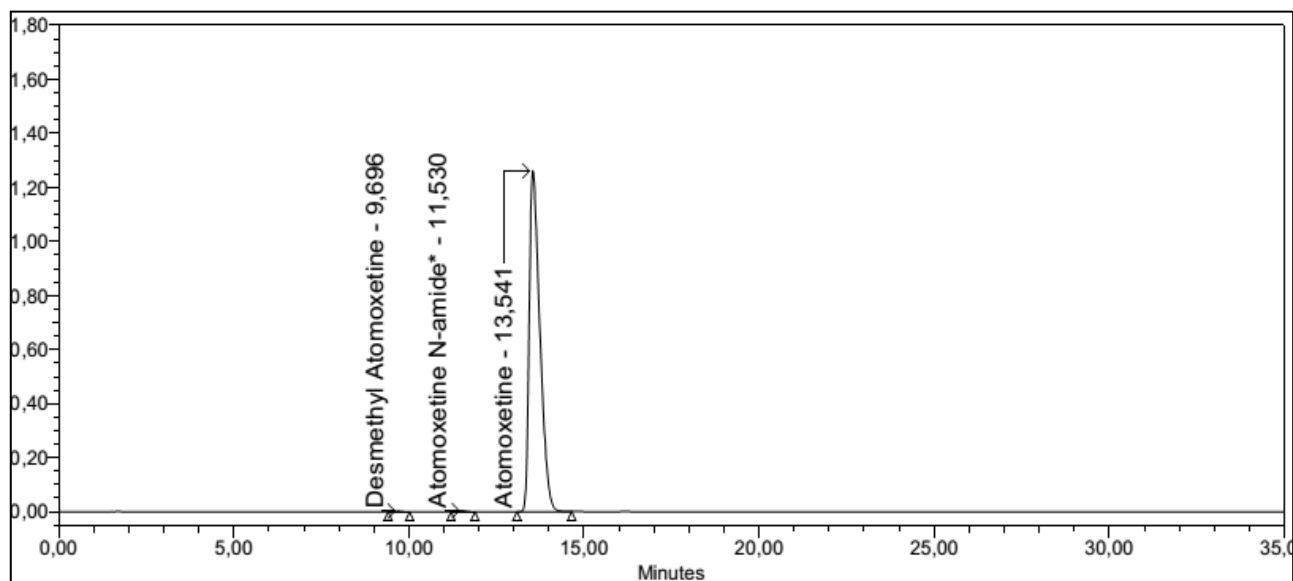
**Tableau 28:**Paramètres chromatographiques de placebo

Nom de pic	Tr (min)	Surface	N	As
Placebo	1,494	15375	1706	1,0

Le temps de rétention de placebo est de 1,494 min, relative à 0,11 le pic de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE.

### 2.4.2. Solution de résolution

La figure 29 représente le chromatogramme de la solution de résolution.



**Figure 29:** Chromatogramme de la solution de résolution.

Le tableau ( 29) représente les paramètres chromatographiques correspondant à la solution de résolution.

**Tableau 29:** Les paramètres chromatographiques de solution de résolution.

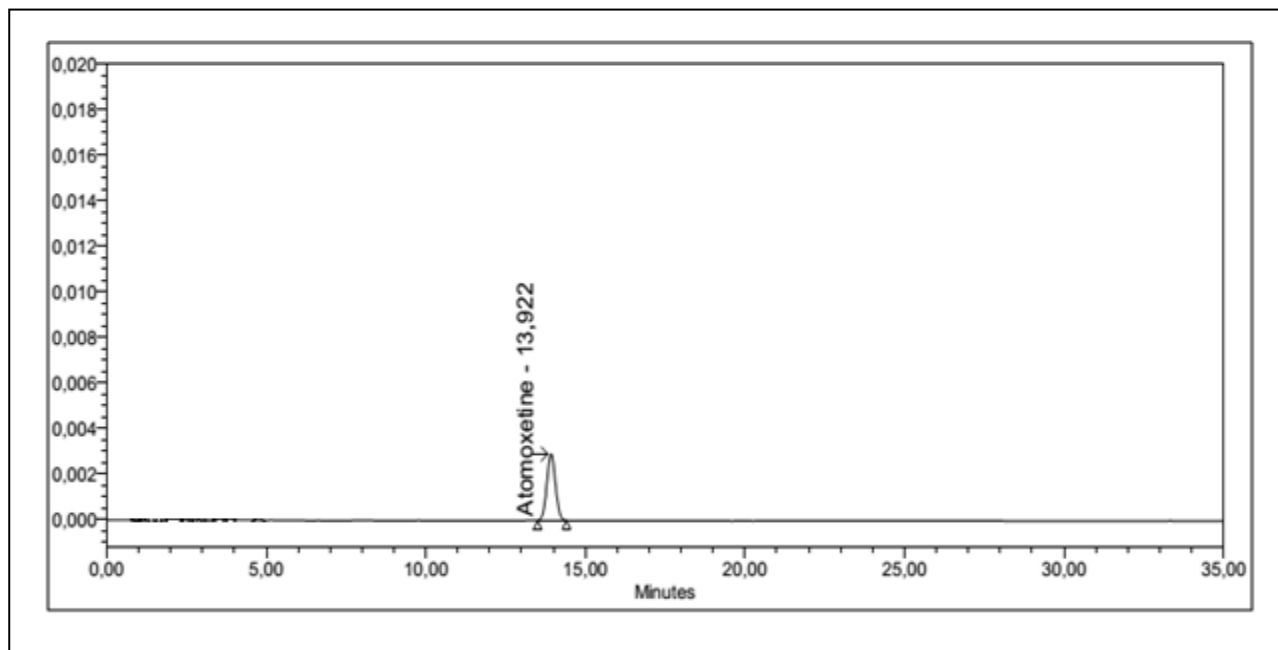
	Tr (min)	Surface	As	N	Résolution
<b>N-amide Atomoxétine</b>	11,530	62084	1,0	12092	4,8
<b>CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE</b>	13,541	26725491	1,0	8846	

La résolution obtenue entre le pic de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE et celui d'Atomoxétine N-amide n'est pas moins de 2,6.

### 2.4.3. Solution du standard

La figure(30) représente le chromatogramme de standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE préparé.

Le tableau (30) représente les paramètres chromatographiques obtenus en relatif avec la solution standard.



**Figure 30:**Chromatogramme de standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE « Essai d'identification et dosage des impuretés ».

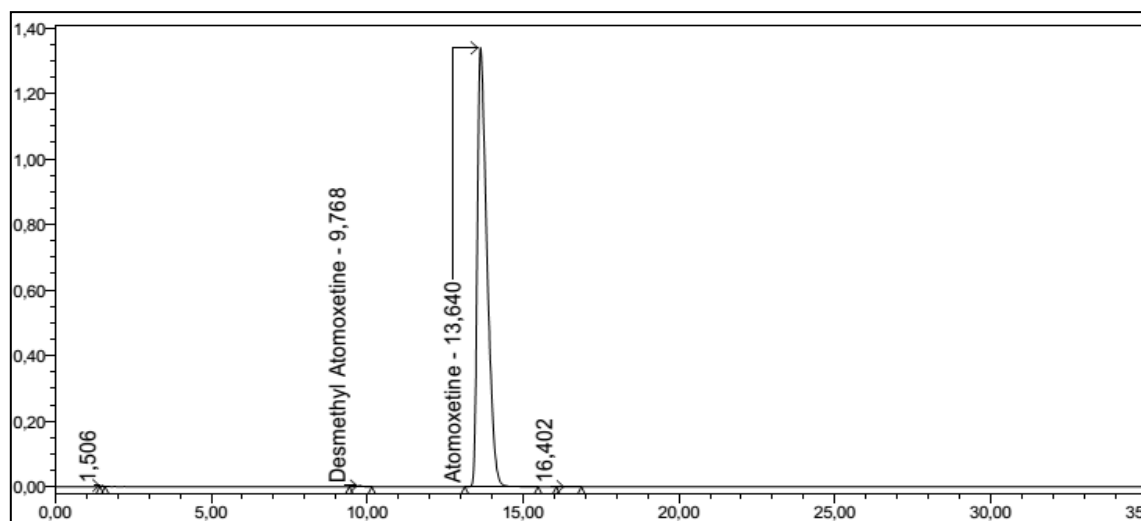
**Tableau 30:**Paramètres chromatographiques de standard «Essai d'identification et dosage des impuretés ».

	Tr (min)	Surface
<b>Standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE</b>	13,922	54612

Le temps de rétention de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE est à 13.922 min.

### 2.4.4. Solution d'échantillon

La recherche des impuretés dans une injection d'un échantillon du premier lot, a révélé la présence de plusieurs pics, (figure20).



**Figure 31:** Chromatogramme issu de l'injection 1 du l'échantillon de Lot n°1 « Essai d'identification et dosage des impuretés ».

Les pics retrouvés sont ensuite identifiés suivant leurs temps de rétention, comme indiqué dans le tableau 31 suivant.

**Tableau 31:** Paramètres chromatographiques relatives à l'injection 1 du l'échantillon de Lot n°1 « Essai d'identification et dosage des impuretés ».

Nom de pic	Tr (min)	Surface	% Surface	N	As
Placebo	1,506 (0,11 le pic CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE)	15811	0,05	2157	1,1
Desméthyle Atomoxétine	9,768 (0,72 le pic CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE)	40039	0,14	11959	1,1
<b>CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE</b>	13,640	28940800	99,78	8607	1,7
Impureté inconnue	16,402	8956	0,03	12728	1,2

Les résultats d'identification et de dosage des impuretés des trois lots sont présentés dans les tableaux (32,33 et 34) suivants.

**Tableau 32:** Résultats de dosage des impuretés Lot n °1 des gélules Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg.

Nom de produit	Atomoxétine chlorhydrate 10 mg				
Spécification	<ul style="list-style-type: none"> <li>- % d'impureté moyenne de la Desméthyle Atomoxétine doit être inférieur à 0.3%.</li> <li>- % d'impureté inconnue doit être inférieur à 0.2%.</li> <li>- % d'impuretés totales doit être inférieur à 1%.</li> </ul>				
N° lot	Lot 1				
Injection	Pic	Résultat	Tr (min)	Surface	% d'impureté
Injection 1	Impureté Desméthyle Atomoxétine		9,768	40039	0,13816
	SA Atomoxétine			28894800	
	Somme de tous les pics mis à part le pic de placebo et N-amide Atomoxétine et les impuretés inférieurs à 0.05%			28980839	0,13816
Injection 2	Impureté Desméthyle Atomoxétine		9,766	39795	0,13696
	SA Atomoxétine			29016531	
	Somme de tous les pics mis à part le pic de placebo et N-amide Atomoxétine et les impuretés inférieurs à 0.05%			29056326	0,13696
Résultats moyens	Impureté identifiée			Desméthyle Atomoxétine 0,1376%	
	Les impuretés inconnues			Non détectées	
	Les impuretés totales			0,1376%	



**Tableau 33:** Résultats de dosage des impuretés Lot n° 2 des gélules Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg.

Nom de produit	10 mg Atomoxétine chlorhydrate			
<b>Spécification</b>	- % d'impureté moyenne de la Desméthyle Atomoxétine doit être inférieur ou égale à 0.3%. - % d'impureté inconnue doit être inférieur à 0.2%. - % d'impuretés totales doit être inférieur à 1%.			
<b>N° lot</b>	2			
<b>Injection</b>	Résultat Pic	Tr (min)	Surface	% d'impureté
<b>Injection 1</b>	Impureté Desméthyle Atomoxétine	9,767	40221	0,13807
	SA d'Atomoxétine		29091064	
	Somme de tous les pics mis à part le pic de placebo et N-amide Atomoxétine et les impuretés inférieurs à 0.05%		29131285	0,13807
<b>Injection 2</b>	Impureté Desméthyle Atomoxétine	9,765	39981	0,13718
	SA d'Atomoxétine		29105205	
	Somme de tous les pics mis à part le pic de placebo et N-amide Atomoxétine et les impuretés inférieurs à 0.05%		29145186	0,13718
<b>Résultats moyens</b>	L'impureté identifiée		Desméthyle Atomoxétine 0,1376	
	Les impuretés inconnues		Non détectées	
	Les impuretés totales		0,1376	

**Tableau 34:** Résultats de dosage des impuretés Lot n° 3 des gélules Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg.

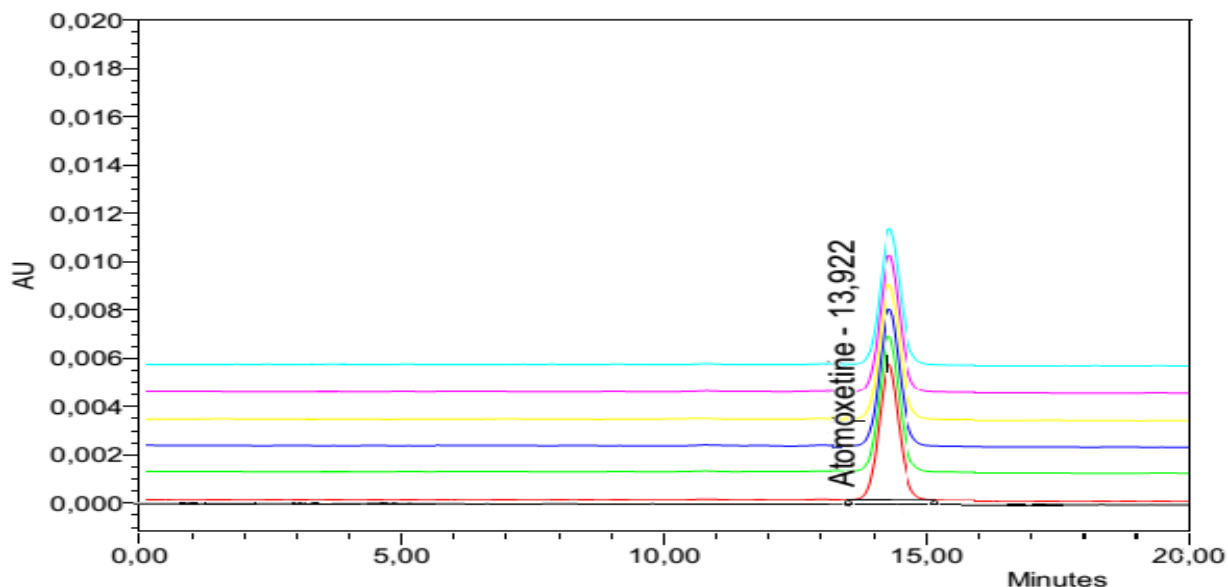
Nom de produit	Atomoxétine chlorhydrate 10 mg			
Spécification	- % d'impureté moyenne de la Desméthyle Atomoxétine doit être inférieur à 0.3%. - % d'impureté inconnue doit être inférieur à 0.2%. - % d'impuretés totales doit être inférieur à 1%.			
N° lot	3			
Injection	Résultat Pic	Tr (min)	Surface	% d'impureté
Injection 1	Impureté Desméthyle Atomoxétine	9,768	41790	0,13878
	SA d'Atomoxétine		30070638	Non détecté
	Somme de tous les pics mis à part le pic de placebo et N-amide Atomoxétine et les impuretés inférieurs à 0.05%		30112428	0,13878
Injection 2	Impureté Desméthyle Atomoxétine	9,765	41782	0,13764
	SA d'Atomoxétine		30313557	
	Somme de tous les pics mis à part le pic de placebo et N-amide Atomoxétine et les impuretés inférieurs à 0.05%		30355339	0,13764
Résultats moyens	L'impureté identifiée		Desméthyle Atomoxétine 0,1382%	
	Les impuretés inconnues		Non détectées	
	Les impuretés totales		0,1382%	

Pour les trois lots analysés :

- Les pics des impuretés identifiés sont uniquement ceux de la Desméthyle Atomoxétine, sachant que le pic placebo et le pic d'impuretés inférieurs à 0,05% de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE ont été éliminés d'intégration.
- Le temps de rétention de Desméthyle Atomoxétine (0.72 de pic d'Atomoxétine) et celui de tous les échantillons sont comparables.
- Le pourcentage de la Desméthyle Atomoxétine est inférieur à 0,3%, alors que les autres impuretés inconnues n'ont pas été détectées
- Le pourcentage des impuretés totales est inférieur à 1.00 %, L'essai a répondu conforme.

### 2.4.5. Système de conformité

Les résultats des six injections à partir de la solution standard de CHLORHYDRATE D'ATOMOXÉTINE démontrant la répétabilité des résultats et la conformité de système sont présentés dans le chromatogramme (Figure 33) et le tableau(35) :



**Figure 32:**Chromatogrammes des 6 injections de standard « Essai d'identification et dosage des impuretés ».

**Tableau 35:** Temps de rétention des injections de standard « Essai d'identification et dosage des impuretés ».

Injection	Nom de prélèvement	Temps de rétention (min)	Surface d'Atomoxétine
1	Standard 1	13,783	57969
2	Standard 1	13,787	58047
3	Standard 1	13,791	56830
4	Standard 1	13,799	57547
5	Standard 1	13,800	57256
6	Standard 1	13,804	57003
<b>Moyenne</b>		<b>13,794</b>	57442
<b>RSD%</b>			<b>0,87</b>

RSD% pour les 6 injections répétées est à 0,87, ne dépassant pas 5%.

Le tableau 36 présente les résultats des paramètres chromatographiques correspondant au standard

**Tableau 36:** Paramètres chromatographiques de standard « identification et dosage des impuretés ».

	Tr (min)	Surface	N	As
<b>Standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE</b>	13,922	54612	12450	1,0

Le nombre de plateaux théoriques (N) du standard CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE est supérieur à 2000,

Le facteur d'asymétrie de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE est inférieur à 2.

Tous les tests de conformité de système sont conformes.

**Tableau 37:** Résumé des résultats de contrôle qualité physico-chimique de Chlorhydrate d'Atomoxetine 10mg.

	<b>Lot 1</b>	<b>Lot 2</b>	<b>Lot3</b>	<b>Conclusion</b>
<b>Caractères organoleptiques</b>	Des gélules de taille « 3 », à corps de couleur blanc opaque, coiffe de couleur bleu opaque, sans cabosse, sans entailles, et sans aucun défaut visuel	Des gélules de taille « 3 », à corps de couleur blanc opaque, coiffe de couleur bleu opaque, sans cabosse, sans entailles, et sans aucun défaut visuel	Des gélules de taille « 3 », à corps de couleur blanc opaque, coiffe de couleur bleu opaque, sans cabosse, sans entailles, et sans aucun défaut visuel	<b>Conforme</b>
<b>Longueur de gélule</b>	Début du lot : 15,63mm Milieu du lot : 15,63mm Fin du lot : 15,63mm	Début du lot : 15,63mm Milieu du lot : 15,63mm Fin du lot : 15,64mm	Début du lot : 15,63mm Milieu du lot : 15,64mm Fin du lot : 15,64mm	<b>Conforme</b>
<b>Masse moyenne</b>	Début du lot : 136,95mg Milieu du lot : 135,85mg Fin du lot : 136,05mg	Début du lot : 137,25mg Milieu du lot : 136,21mg Fin du lot : 135,55mg	Début du lot : 135,75mg Milieu du lot : 136,1mg Fin du lot : 136,75mg	<b>Conforme</b>
<b>Uniformité de masse</b>	Masse d'aucune gélules ne s'écarte ni de l'intervalle [128,58-149,42] mg ni de l'intervalle [118, 15-159,85] mg	Masse d'aucune gélules ne s'écarte ni de l'intervalle [128,58-149,42] mg ni de l'intervalle [118, 15-159,85] mg	Masse d'aucune gélules ne s'écarte ni de l'intervalle [128,58-149,42] mg ni de l'intervalle [118, 15-159,85] mg	<b>Conforme</b>
<b>Essai de Désagrégation</b>	37,3 second	37,3 second	37,5 second	<b>Conforme</b>
<b>Identification de PA</b>	Les échantillons contiennent le PA : CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE	Les échantillons contiennent le PA : CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE	Les échantillons contiennent le PA : CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE	<b>Conforme</b>
<b>Dosage de PA</b>	98.6 %	100.6%	104.8%	<b>Conforme</b>
<b>Uniformité de teneur</b>	Début du lot : 8.6% Milieu du lot : 8.0% Fin du lot : 4.1%	Début du lot : 6.3% Milieu du lot : 10.4% Fin du lot : 9.2%	Début du lot: 11.4% Milieu du lot : 10.0% Fin du lot : 8.9%	<b>Conforme</b>
<b>Essai de dissolution</b>	Début du lot : 97% Milieu du lot : 99% Fin du lot : 96%	Début du lot : 100% Milieu du lot : 100% Fin du lot : 100%	Début du lot : 105% Milieu du lot : 105% Fin du lot : 98%	<b>Conforme</b>

<b>Identification et dosage des impuretés</b>	Impureté Desméthyle Atomoxétine= 0,1376%  Impuretés totales= 0,1376%	Impureté Desméthyle Atomoxétine= 0,1376%  Impuretés totales= 0,1376%	Impureté Desméthyle Atomoxétine= 0,1382%  Impuretés totales= 0,1382%	<b>Conforme</b>
-----------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	-----------------

## CONCLUSION

Selon les spécifications internes et celles décrites dans la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition, les essais In process réalisés au niveau de l'unité de production du département R&D, qui s'agissent de : « caractère organoleptique, masse moyenne, uniformité de masse, essai de longueur de gélule et essai de désagrégation » ont répondu tous conformes.

Ce qui a permis de poursuivre le chemin de contrôle vers des analyse physicochimiques, au niveau de l'unité de contrôle qualité de département R&D, qui sont « identification et dosage de PA, uniformité de teneur, essai de dissolution ainsi que l'identification et dosage des impuretés », qui ont été jugées tous conformes selon les spécifications de la pharmacopée américaine (USP39-NF34). Ces analyses ont été réalisées en utilisant la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) comme méthode analytique, après que sa conformité de système a été prouvée.

La conformité des résultats de l'ensemble des analyses sur le produit fini, permettre d'affirmer la conformité de l'optimisation de la formule.

## CONCLUSION GENERALE

Dans cette étude, un contrôle physico-chimique a été effectué sur les 3 lots pilotes des gélules d'un nouveau générique de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg, qui a subi une optimisation de la formulation améliorant l'uniformité de remplissage de ses gélules, au niveau du département de R&D de l'entreprise pharmaceutique EL KENDI.

Ce contrôle a été réalisé en se référant aux spécifications de la pharmacopée européenne (9<sup>ème</sup> édition), américaine (USP39-NF34) et les méthodes internes.

L'ensemble des essais sur le produit fini, soit pharmaco techniques réalisés au niveau de l'unité de production de département R&D, ou bien ceux physicochimiques réalisés au niveau de l'unité de contrôle qualité de département R&D, ont répondu conformes.

De ce fait, un rapport de conformité qui fait partie de dossier pharmaceutique d'enregistrement pourra être établi et qui devra être complété par l'étude de stabilité (à temps réel) et l'étude comparative des profils de dissolution in vitro du générique étudié et son princeps dont la réalisation est en cours au niveau de la filiale El-Kendi.

Le stage effectué nous a permis de mettre en application les connaissances théoriques acquises tout au long de notre cursus et de découvrir les différents aspects de l'industrie pharmaceutique à travers l'un des plus grands laboratoires en Algérie qui est EL KENDI où des technologies modernes sont mises en œuvre pour la fabrication et le contrôle des produits dans le strict respect des règles de qualité.



**BIBLIOGRAPHIE**

1. Ahuja Satinder, D. w. (2005). Handbook of pharmaceutical analysis by HPLC, separation science and technology. UK: Elsevier INC.
2. Benmoussa. A, 2012, thèse de doctorat intitulé : « comment envisager une transposition industrielle : exemple d'une adaptation industrielle d'un procédé de fabrication de comprimés pharmaceutiques », Casablanca.
3. Brian, A. (1992). *Practical HPLC methodology and applications*. USA: John Wiley and sons.
4. Brigitte Charpentier, A. H. (3<sup>ème</sup> édition). Guide préparateur en pharmacie. Paris: Masson.
5. Collaborateurs, L. e. (2005). Pharmacotechnie industrielle. Island:ITM édition.
6. Douglas A.Skoog, F. H. (5<sup>ème</sup> édition). Principes d'analyse instrumentale. Bruxelles: De boeck.
7. Esther COULIBALY, 2009, thèse Doctorat en Pharmacie intitulé : « Contrôle de qualité et formulation galénique (granulés, comprimés) de la poudre de pulpe du fruit de *Adansonia digitata* L. (Bombacaceae) », Mali, UNIVERSITE DE BAMAKO.
8. Feinberg, M. (2012). Labo-Stat , Guide de validation des méthodes d'analyse. Paris: TEC et DOC.
9. F. Koissi joel. 2008, Thèse doctorat intitulé : « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline », Université MOHAMMED V, Rabat.
10. Feinberg, M. (2<sup>ème</sup> édition). L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques. Paris, New York, Londres: TEC et DOC EM inter.
11. Garnier .D, (27<sup>ème</sup> édition) le dictionnaire des termes de médecine. Paris, maloine
12. G.Burgot, J. (2<sup>ème</sup> édition). méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. Paris: TEC et DOC, Lavoisier, EM inter .
13. G.Mahuzier, M. D. (1999). Abrégés de chimie analytique, méthode instrumentale. Paris: Masson.
14. Goumi. A d. (18,19,20 février 2000). Le médicament générique, principaux enjeux . Alger: Groupe SAIDAL .
15. J. Marc-Aiacha, E. B. (5<sup>ème</sup> édition). Initiation à la connaissance du médicament. Paris: Masson.
16. Joel, S. K. (2<sup>ème</sup> édition). *Practical HPLC industriel and applications* . USA: CRC Press.

17. Le Hir, A. (9<sup>ème</sup> édition). Pharmacie galénique Bonnes pratique de fabrication des médicaments. Paris: Masson.
18. Marie-José Mathieu, J.-M. F. (2008). Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie. Rueil Malmaison: Porphyre.
19. O.Allo, P. M. (3<sup>ème</sup> édition). Pharmacie galénique BP, cahiers du préparateur en pharmacie. Paris: Porphyre.
20. Orecchioni, J.-M. G.-A.-M. (2013). Le préparateur en pharmacie, 2<sup>ème</sup> édition . Paris: Lavoisier.
21. Organisation mondiale de la santé (OMS). Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. Genève; 2000
22. P.Brown, R. (1988). Hight performance liquide chromatography. New York: Wiley.
23. PASQUIER, A. 25octobre 2017. Thèse de doctorat : Etude descriptive des effets indésirable médicamenteux liés à une substitution générique à partir des données de pharmacovigilance, France.
24. P.Wehrlé. (2007). pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Paris: Maloine.
25. Paul, S. C. (2<sup>ème</sup> édition). The HPLC Solvent guide. New York : John wiley and Sons.
26. Pharmacopée Européenne. (9<sup>ème</sup> édition).
27. Rouessac.F, R. e. (6<sup>ème</sup> édition). Analyse chimique : méthodes et techniques instrumentales modernes. Paris: Dunod.
28. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, al., (7<sup>ème</sup> edition) Handbook of pharmaceutical excipients.USA: pharmaceutical press et American Pharmacists Association .
29. U.S. Food and Drug Administration.2011. Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices. Rockville: 2011.
30. USP 40–NF 35 Chapter <621> CHROMATOGRAPHY

**WEBOGRAPHIE:**

31. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Consulté le 16 Mai 2019 disponible : HYPERLINK [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie\\_iii-ich\\_q10\\_fr\\_def.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf)
32. BIBLIOGRAPHY \l 1036 Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique. (2016, Janvier). Stratégie de Coopération. Consulté le 04 Mars 2019, sur [www.who.int](http://www.who.int): <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/ccs---alg%C3%A9rie-16-20.pdf>.
33. Guide « Bonnes pratiques de fabrication » dans bulletin officiel n°2007/1bis agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Consulté le 9 Avril 2019 sur : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).
34. Code of Federal Regulations.2010. 21CFR211.180 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.2010.vol 4. consulté le 03 Mars 2019sur: [www.fda.gov](http://www.fda.gov),
35. Décretexécutif n° 93-140 du 14 juin 1993.Consulté le 15 Avril 2019 sur : <http://www.sante.dz/Incpp/www.joradp.dz>.
36. Décret exécutif publié au journal officiel numéro 67 du 20décembre 2015.Consulté le 22Avril 2019.Consulté le 14 Avril 2019
37. Décret exécutif n°15-308 et n°15-309 du 6 décembre 2015 .Consulté le 24 Avril 2019
38. BIBLIOGRAPHY \l 1036 Direction de l’Environnement. (1998). Les Principes de L’OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire. Paris.
39. F Colomb,. (2010, Janvier 20). HPLC Principe et appareillage. Consulté le Mars 01, 2019, sur Académie de Rouen sur : <https://sms-bse-bgb.discip.ac-caen.fr/spip.phparticle475>.
40. [Http://www.agence – prd .ansm.fr/php/ecodex/rcp/R0175991.htm](http://www.agence-prd.ansm.fr/php/ecodex/rcp/R0175991.htm) . Mis à jour le :01/01/2017 ;Consulté le 16 Mars 2019.
41. [Http : //www.doctissimo.fr/](http://www.doctissimo.fr/).Mis à jour le : Consulté le 3 Février 2019.
42. [Http://www.edQm.com](http://www.edQm.com). Mis à jour en:2018 ;Consulté le 28 Mai 2019.
43. [Https://www.elkendi.com/»](https://www.elkendi.com/). Mis à jour en : 2016 Consulté le 06 Janvier 2019.
44. [Https://www.fda.gov](https://www.fda.gov) . Mis à jour : 2019Consulté le 9 Mai 2019.
45. [Https://www.ich.org](https://www.ich.org). Mis à jour le : 12 /01/2019 ;Consulté le 10 Mai 2019.
46. [Https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu) . Mis à jour le : 01/01/2019 ; Consulté 30 Mai 2019.
47. [Https://www.mspharma.ca/](https://www.mspharma.ca/). Mis à jour en : 2016 . Consulté le 06 Janvier 2019.
48. [Https://www.pharmacopoeia.com/](https://www.pharmacopoeia.com/). Mis à jour le :01/01/2019.Consulté le 15 Mars 2019.
49. <https://www.santé.dz/>. Mis à jour en: Janvier 2019.Consulté le : 25 Avril 2019.
50. [Http://www.usp.org](http://www.usp.org) U. S. Pharmacopeia. Mis à jour le :01/01/2019Consulté le 4 mai 2019.
51. [Http://www.who.int](http://www.who.int) . Mis à jour :2019Consulté le28Avril 2019.

52. [https://www.who.int/medicines/technical\\_briefing/en/](https://www.who.int/medicines/technical_briefing/en/) WHO Technical Briefing Seminar (TBS) on Essential Medicines & Health Products Policies. Consulté le 29 Avril 2019.
53. ICH Expert Working Group. ( 2016, juin 15). Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use. Consulté le 13 Mai 2019 sur : [www.ich.org](http://www.ich.org):  
[https://www.ich.org/fileadmin/public\\_web\\_site/ich\\_products/ctd/m4\\_r4\\_organisation/m4\\_r4\\_granularity\\_document.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/public_web_site/ich_products/ctd/m4_r4_organisation/m4_r4_granularity_document.pdf).
54. ICH Expert. (1999, October 06 ). Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products:. Consulté le 04 Mars 2019, , sur [www.ich.org](http://www.ich.org):  
[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf) .
55. Médicament générique disponible . Consulté le 15 Mars 2019 sur :  
[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)".
56. Organisation Mondiale de la Santé. 1996. Annexe 1 et 6 Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits Pharmaceutiques : Lignes Directrices Concernant la Validation des Procédés de Fabrication. Series de Rapports Techniques n°863, 1996.
57. Pharmatutor pharmacy infopedia. Technology transfer process in pharmaceutical industry an overview [en ligne]. Consulté le 5 Mars 2019 Disponible sur « <http://www.pharmatutor.org> ».
58. Site officiel de U.S department of health and human services. Mis à jour en : 2019. Consulté le : 27 Avril 2019  
sur : <https://vsearch.nlm.nih.gov/vivisimo/cgi-bin/querymeta?query=USP&v%3Aproject=nlm-main-website>.
59. Site officiel de l'organisation mondiale de santé. Consulté le mai 2019 sur : [www.who.int](http://www.who.int). consulté le 23/04/2019.
60. STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A(R2) disponible sur:  
[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf)  
Mis à jour le : dated 6 February 2003 ; consulté le : 27/03/2019



# ANNEXES

**ANNEXE I : Les équipements utilisés lors de la fabrication de générique  
CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg.**



Mélangeur granulateur pilote de type **Yenchen**.



Mélangeur double cône pilote de type **Yenchen**.



Géluleuse de marque **Bosch**, modèle : **GKF 1200**

**ANNEXE II : Quelques matériaux utilisés dans le contrôle du générique  
CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10 mg.**



**Pied a coulisse numérique**



**Filtre nylon à 0.45µm**



**Fiole jaugé (25, 100, 250ml)**



**Pipette gradué 10ml et une poire**

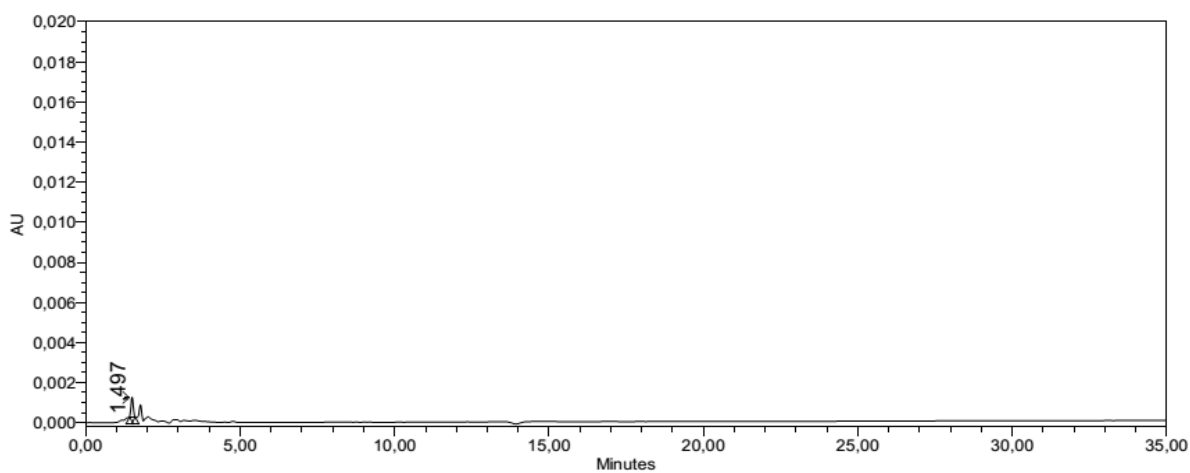
## ANNEXE III : Chromatogramme de la phase mobile « dosage des impuretés ».



### Default Individual Report

#### SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	Mobile Phase	Acquired By:	System
Sample Type:	Control	Sample Set Name:	19032019
Vial:	25	Acq. Method Set:	Stratan Capsules Related ms
Injection #:	1	Processing Method:	Stratan cap smp related mp
Injection Volume:	10,00 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	35,0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 215nm
Date Acquired:	19/03/2019 16:30:59 CET		
Date Processed:	20/03/2019 11:31:59 CET		



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	USP Plate Count	USP Tailing
1		1,497	5042	100,00	977	1798	1,1
2	Desmethyl Atomoxetine	9,820					
3	Atomoxetine N-amide	12,003					
4	Atomoxetine	13,640					

Reported by User: System  
 Report Method: Default Individual Report  
 Report Method ID 33221  
 Page: 1 of 1

Project Name: Stratan Capsules  
 Date Printed:  
 21/03/2019  
 15:23:25 Africa/Algiers



## RESUME

La production pharmaceutique est une succession des opérations de transformation des matières premières en un produit final appelé médicament. La commercialisation de ce dernier ne peut avoir lieu avant que sa qualité soit jugée conforme aux exigences réglementaires.

Le travail présenté a porté sur le contrôle physicochimique des trois lots pilotes du nouveau générique de CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10mg, après avoir optimisé sa formulation.

Les différentes analyses de contrôle qualité physicochimiques ont été réalisées au niveau du département de recherche et de développement R&D d'EL KENDI et évaluées en se référant aux normes et aux règlements imposés par la pharmacopée européenne (9<sup>ème</sup> édition), américaine (USP39-NF34) et les normes internes.

Ces analyses servent à établir un certificat de conformité des différents tests effectués en vue d'obtention d'une décision d'enregistrement (DE), ce qui ouvre la porte à la transposition à l'échelle industrielle pour sa commercialisation.

**Mots clés :** Qualité, médicament, contrôle, physicochimique, enregistrement.

## ABSTRACT

Pharmaceutical production is a succession of operations of transformation of the raw materials into a final product called medicine. The marketing of a medicine can't take place before its quality is deemed to comply with regulatory requirements.

The work presented focused on the physicochemical control of the three pilot lots of a generic drug of Atomoxetine Hydrochloride 10mg, after optimizing its formulation.

The various physicochemical quality control analyzes were carried out at the EL KENDI research and development R & D department and evaluated by referring to the standards and regulations imposed by the European Pharmacopoeia (9th edition), US (USP39-NF34) and internal standards.

These analyzes are used to establish a certificate of conformity of the various tests carried out, in order to obtain a registration decision (DE), which opens the door to the transposition to an industrial scale for its marketing.

**Keywords:** Quality, medication, control, physicochemical, registration



<b>NOM ET PRENOM :</b> <b>ARIF MERIEM</b> <b>Adresse mail :</b> <b>mimidixm@gmail.com</b>	<b>NOM ET PRENOM :</b> <b>ACHOUR NORA</b> <b>Adresse mail :</b> <b><a href="mailto:nanoucha@hotmail.com">nanoucha@hotmail.com</a></b>
----------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## RESUME

La production pharmaceutique est une succession des opérations de transformation des matières premières en un produit final appelé médicament. La commercialisation de ce dernier ne peut avoir lieu avant que sa qualité soit jugée conforme aux exigences règlementaires.

Le travail présenté a porté sur le contrôle physicochimique des trois lots pilotes d'un nouveau générique CHLORHYDRATE D'ATOMOXETINE 10mg, après avoir optimisé sa formulation.

Les différentes analyses de contrôle qualité physicochimiques ont été réalisées au niveau du département de recherche et de développement R&D d'EL KENDI et évaluées en se référant aux normes et aux règlements imposés par la pharmacopée européenne (9<sup>ème</sup> édition), américaine (USP39-NF34) et les normes internes.

Ces analyses servent à établir un certificat de conformité des différents tests effectués en vue d'obtention d'une décision d'enregistrement (DE), ce qui ouvre la porte à la transposition à l'échelle industrielle pour sa commercialisation.

**Mots clés :** Qualité, médicament, contrôle, physicochimique, enregistrement.

## ABSTRACT

Pharmaceutical production is a succession of operations of transformation of the raw materials into a final product called medicine. The marketing of a medicine can't take place before its quality is deemed to comply with regulatory requirements.

The work presented focused on the physicochemical control of the three pilot lots of a generic drug of Atomoxetine Hydrochloride 10mg, after optimizing its formulation.

The various physicochemical quality control analyzes were carried out at the EL KENDI research and development R & D department and evaluated by referring to the standards and regulations imposed by the European Pharmacopoeia (9th edition), US (USP39-NF34) and internal standards.

These analyzes are used to establish a certificate of conformity of the various tests carried out, in order to obtain a registration decision (DE), which opens the door to the transposition to an industrial scale for its marketing.

**Keywords:** Quality, medication, control, physicochemical, recording.