

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université A. M. OULHADJ - Bouira  
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées  
Département de Génie des Procédés



# Mémoire

Présenté par

**DAOU Mounia**  
**CHEBBI Fadhila**

Pour l'obtention du diplôme de

## MASTER

Filière: GENIE DES PROCEDES  
Spécialité : GENIE PHARMACEUTIQUE

**Contrôle de qualité des comprimés  
cas d'un générique et d'un princeps  
de Captopril / Hydrochlorothiazide  
50 mg- 25 mg**

Soutenu le 22/06/ 2016

Devant le jury composé de :

Mme A. CHETOUANI	Maitre Assistante A	UAMO, Bouira	Présidente
Mme E. SOULTANI	Maitre Assistante B	UAMO, Bouira	Examinatrice
Mme M. AZI	Maitre Conférence B	UAMO, Bouira	Promotrice



# Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur M<sup>me</sup> : Azi Mouna, son précieux conseil et son aide durant toute la période de nos études.*

*On tient à remercier également M<sup>me</sup> : Ben Ammar Amel, l'encadreur industriel pour ses bonnes explications qu'ils ont éclairé le chemin de la recherche.*

*Nos vifs remerciements vont également à toute l'équipe de Saida*

*On tient à remercier aussi les membres du jury pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions. Présidente M<sup>me</sup> CHETOUANI, Examinatrice M<sup>me</sup> SOULTANI*

*Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé*

*de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*



# Dédicaces

*Grâce à notre bonne volonté, notre acharnement, dieu tout puissant nous a donné la force et le courage pour la réalisation de notre mémoire.*

*Je dédie ce travail :*

*A mes chers Parents et Mon Très Cher Mari SMAIL pour toute l'affection que mon donnée, leur amour, soutien moral et financier.*

*À mes Beaux pères*

*À mes grands parents*

*À mon seul frère ghani*

*À mes deux sœurs Didi et Messa*

*À mes beaux Frères et belles Sœurs.*

*À ma Binôme Mounia et à sa famille.*

*À Tous mes amis et tous ceux qui nous sont très chers.*

*Merci de m'avoir toujours soutenu. Je vous aime et espère toujours vous témoigner de mon affection. Que Dieu vous bénisse infiniment.*

*Fadhila*



# Dédicaces

*Je dédie ce travail :*

*Au seigneur nôtres Créateur, le tout puissant, le clément, le bienfaiteur, le miséricordieux,  
Que Gloire te soit rendue, toi qui m'adonnée la force de mener à terme mon projet et qui  
m'aidera à accomplir de nouvelles choses.*

*A mes chers Parents, Les mots semblent parfois si dénués de sens qu'il est difficile de trouver  
l'expression qui traduise mon amour, mon attachement, et ma reconnaissance pour tous les  
efforts que vous consentez à mon égard. Ce travail n'aurait pu prendre de forme sans votre  
Soutien inconditionnel conjugué à l'affection dont vous n'avez cessé de m'entourer. Puisse  
Dieu vous accorde sa sainte miséricorde, santé et longue vie, afin que je puisse vous comble*

*À mon tour*

*A mes sœurs adorées, en arrivant à la fin de ce travail que je vous dédie, j'espère pouvoir  
vous exprimer mes remerciements pour les encouragements que vous m'avez procurés tout au  
long de ce projet, tout au long de ma vie. Je vous souhaite beaucoup de succès dans vos vies  
personnelles et professionnelles*

*A mon frère ainsi que sa femme, Pour vos fraternité, votre amitié sincère, votre sympathie  
encouragement et votre aides que tu n'as cessé de manifester. Que ce travail soit un message  
de fraternité et d'amour. Je vous souhaite toute la réussite et la prospérité.*

*A mon très cher fiancé Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour  
et mon respect à ton égard. Tu n'as jamais cessé de me soutenir, de me rassurer et de  
m'encourager. Quoique que je puisse te dire, ça ne sera jamais assez fort pour exprimer ce que  
tu représentes pour moi. Que Dieu t'apporte succès, santé et longue vie.*

*A toutes la Famille DAOU et a tous mes Amis, Merci de m'avoir toujours soutenu. Je vous  
aime et espère toujours être en mesure de vous témoigner mon affection. Que Dieu vous  
bénisse.*

*Daou Mounia*

# Sommaire

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>i</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>ii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>iii</b>
<b>Introduction Générale</b>	<b>01</b>
<b>PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : Concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique</b>	
I.1. Concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique	03
I.1.1. Définitions et principe de la qualité	03
I.1.1.2. Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique	04
I.1.1.3. Maîtrise de la Qualité	05
I.2. Le système de la qualité dans l'industrie pharmaceutique	06
I.2.1. Assurance de la qualité	07
I.2.2. Contrôle de qualité	08
I.2.2.1. But du contrôle de qualité	08
<b>CHAPITRE II : Les médicaments génériques et princeps</b>	
II.1. Généralité sur les médicaments génériques	10
II.1.1. Historique des médicaments génériques	10
II.1.2. Définition d'un générique	10
II.1.3. Types des génériques	11
II.2. Qualité, Efficacité et Sécurité des génériques	11
II.2.1. Qualité	12
II.2.2. Efficacité	12
II.2.3. Sécurité	12
II.3. Similitude et différenciation entre médicaments génériques et princeps	13
II.4. L'AMM des médicaments générique	15
II.4.1. Le marché du médicament en Algérie	16
<b>CHAPITRE III : Contrôle de qualité des comprimés pharmaceutiques</b>	
III.1. Généralité sur les comprimés	18

III.1.1. Définition des comprimés	18
III.1.2. Les propriétés	18
III.1.3. Les différentes catégories des comprimés	18
III.1.4. Avantages et inconvénients des comprimés	19
III.2. Fabrication des comprimés	19
III.3. Essai des comprimés	21
III.3.1. Essais non exigés par les pharmacopées	21
III.3.1.1. Contrôle macroscopique	21
III.3.1.2. Dimension des Cp	22
III.3.2. Essais exigés par les pharmacopées	22
III.3.2.1. Essai pharmaco technique	22
III.3.2.1.1. Masse moyenne	22
III.3.2.1.2. Friabilité	22
III.3.2.1.3. Dureté	23
III.3.2.1.4. Uniformité de masse	23
III.3.2.1.5. Test de désagrégation	23
III.3.2.1.6. Test de dissolution	24
III.3.2.2. Essais liée au principe actif	25
III.3.2.2.1. Dosage du PA	25

## **PARTIE II : PARTIE EXPERIMENTALE**

1. Objectifs	26
2. Présentation du site de travail	26

### **Chapitre IV : Matériels et Méthodes**

IV.1. Suivi de la fabrication de SAIPRIL PLUS®	28
IV.1.1. Matériels	28
IV.1.1.1. Matières Premières	28
IV.1.1.1.1. Présentation du Principe actif Captopril Hydrochlorothiazide 50mg/25mg	28
IV.1.1.1.2. Présentation des excipients	31
IV.1.1.2. Appareillages	32
IV.2. Méthodes	33
IV.2.1. Formule de fabrication	33

IV.2.2. Méthodes de fabrication	34
IV.2.3. Contrôle en cours de fabrication « In process »	38
IV.3. contrôle de qualité des comprimés Saipril Plus® et Ecazide®	39
IV.3.1. Matériels	39
IV.3.1.1. Matières Premières	39
IV.3.1.1.1. Echantillons d'études	39
IV.3.1.1.2. Réactifs utilisés	41
IV.3.1.1.3. Appareillages et autre matériels	41
IV.3.2. Méthodes	42
IV.3.2.1. Contrôle macroscopique	42
IV.3.2.1.1. Mode opératoire	42
IV.3.2.1.2. Critères d'interprétation des résultats	43
IV.3.2.2. Dimension des comprimés	43
IV.3.2.2.1. Mode opératoire	43
IV.3.2.2.2. Critères d'interprétation des résultats	43
IV.3.2.3. Masse moyenne (M)	43
IV.3.2.3.1. Mode opératoire	43
IV.3.2.3.2. Expression des résultats	43
IV.3.2.4. La Friabilité (F)	44
IV.3.2.4.1. Principe	44
IV.3.2.4.2. Mode opératoire	44
IV.3.2.4.3. Expression des résultats	44
IV.3.2.5. La dureté(D)	45
IV.3.2.5.1. Principe	45
IV.3.2.5.2. Mode opératoire	45
IV.3.2.5.3. Expression des résultats	45
IV.3.2.6. Epaisseur (E)	46
IV.3.2.7. Uniformité de masse	46
IV.3.2.7.1. Principe	46
IV.3.2.7.2. Mode opératoire	46
IV.3.2.7.3. Expression des résultats	46
IV.3.2.8. Temps de désagrégation	47
IV.3.2.8.1. Principe	47
IV.3.2.8.2. Mode opératoire	47

IV.3.2.8.3. Expression des résultats	47
IV.3.2.9. Test de dissolution	48
IV.3.2.9.1. Principe	48
IV.3.2.9.2. Mode opératoire	48
IV.3.2.9.3 Expression des résultats	50
IV.3.2.10. Dosage des deux principes actifs Captopril Hydrochlorothiazide	50
IV.3.2.10.1. Principe	50
IV.3.2.10.2. Mode opératoire	51
IV.3.2.10.3. Expression des résultats	52
IV.3.3. Etude statistique	52

## **Chapitre V : Résultats et Interprétation**

V.1 Résultats du contrôle de qualité en cours de fabrication « in Process »	53
V.1.1. Résultats	53
V.1.2. Interprétation	54
V.2 contrôle de qualité de produits fini	54
V.2.1. Contrôle visuelle	54
V.2.1.1. Résultats	54
V.2.1.2. Interprétation	56
V.2.2. Résultats du contrôle pharmaco technique	57
V.2.2.1. Test d'uniformité de masse	57
V.2.2.1.1. Résultats	57
V.2.2.1.2. Interprétation	57
V.2.2.2. Test de Friabilité	59
V.2.2.2.1. Résultats	59
V.2.2.2.2. Interprétation	59
V.2.2.3. Test de dureté	60
V.2.2.3.1. Résultats	60
V.2.2.3.2. Interprétation	60
V.2.2.4. Test de Désagrégation	61
V.2.2.4.1. Résultats	61
V.2.2.4.2. Interprétation	61
V.2.2.5. Dosage du principe actif	61
V.2.2.5.1. Résultats	61

V.2.2.5.2. Interprétation	62
V.2.2.6. Test de dissolution	63
V.2.2.6.1. Résultat et interprétation du test de dissolution pour les Cp Saipril Plus®	63
V.2.2.6.2. Résultats et interprétation du test de dissolution pour les Cp Ecazide	66
V.2.2.6.3. Récapitulatif du test de dissolution pour les Cp de Saipril Plus® et Ecazide	70
V.2.2.6.4. Comparaison des cinétiques de dissolution entre les Cp de Saipril Plus® et Ecazide®	70
V.3. Discussion générale	71
<b>Conclusion Générale</b>	73
<b>Reference Bibliographique</b>	74
<b>Annexe</b>	78

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marche.

AFNOR : Association Française de Normalisation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé.

BPF : Bonne Pratique de Fabriquant.

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

BPA: Bonnes Pratiques d'achat.

CSP : le Code de la Santé Public

CCM : Chromatogramme sur une Couche Mince

Cp : Comprimé

CV : Coefficient de Variation

DCI : Denomination Commune Internationale.

EMA: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

FDA: Food and Drug Administration

HPLC: Chromatographie en phase Liquide a Haute Performance

HCT: Hydrochlorothiazide

HCL : solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0.1N

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IR : Infra Rouge

LNCPP : Laboratoire national de contrôle des Produits pharmaceutique

LQC : Le laboratoire de contrôle de la qualité

MSPRH : Ministère de la Sante de la Population et de la Reforme Hospitalière

OMC : Organisation Mondiale de Commerce

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

PE : Pharmacopée(s) Européenne(s)

PA : Principe(s) Actif(s)

QES : Qualité, Efficacité, Sécurité.

UNOP : Union Nationale des Opérateurs en Pharmacie.

USP : United States Pharmacopeia

UV : Ultra Violet

## Listes des figures

<b>Figure I.1</b> : le facteur influençant la qualité	04
<b>Figure I.2</b> : Les règles de l'assurance qualité	08
<b>Figure II.3</b> : Enregistrement des produits pharmaceutiques	16
<b>Figure III.4</b> : Schéma des différentes méthodes de fabrication des Comprimés	20
<b>Figure III.5</b> : Appareil à palette tournante et panier tournant	24
<b>Figure IV.6</b> : Structure chimique du Captopril	28
<b>Figure IV.7</b> : Description du système rénine-angiotensine-aldostérone	29
<b>Figure IV.8</b> : Structure chimique de l'Hydrochlorothiazide	30
<b>Figure IV.9</b> : Différentes phases de la compression sur une machine alternative	38
<b>Figure IV .10</b> : Balance a haute précision (METTLER)	44
<b>Figure IV.11</b> : Friabilimètre	45
<b>Figure IV.12</b> : Duromètre	46
<b>Figure IV.13</b> : Appareil de test de désagrégation	47
<b>Figure IV.14</b> : Solution étalon	49
<b>Figure IV.15</b> : Appareil à palette tournante et panier tournant	49
<b>Figure V.16</b> : Saipril plus®50/25mg	55
<b>Figure V.17</b> : Ecazide®50/25mg	56
<b>Figure V.18</b> : Profils de dissolution des 6 Cp de Saipril plus® (Captopril)	63
<b>Figure V.19</b> : Profil de dissolution moyen des 6 Cp de Saipril plus® aux différents temps de prélèvement. (Captopril)	64
<b>Figure V.20</b> : Profils de dissolution des 6 Cp de Saipril plus® (HCT)	65
<b>Figure V.21</b> : Profils de dissolution moyen des 6 Cp de Saipril plus® aux différents temps de prélèvement. (HCT)	65
<b>Figure V.22</b> : Profils de dissolution des 6 Cp d'Ecazide® (Captopril)	67

<b>Figure V.23 :</b> Profil de dissolution moyen des 6 Cp d' Ecazide® aux différents temps de prélèvement. (Captopril)	67
<b>Figure V.24:</b> Profils de dissolution des 6 Cp d'Ecazide®(HCT)	68
<b>Figure V.25:</b> Profil de dissolution moyen des 6 Cp d' Ecazide® aux différents temps de prélèvement. (HCT)	69

## Liste des tableaux

<b>Tableau III.1</b> : Avantages et inconvénients des comprimés.	19
<b>Tableau IV.2</b> : Les différents excipients et leurs rôles	32
<b>Tableau IV.3</b> : Formule de Fabrication de SAIPRIL PLUS®	33
<b>Tableau IV.4</b> : Information générales sur les deux spécialités	40
<b>Tableau IV.5</b> : Quantité de comprimés prélevés pour les essais réalisés sur le lot de chaque spécialité	41
<b>Tableau V.6</b> : Résultats statistique des paramètres pharmaco technique (contrôle in process)	54
<b>Tableau V.7</b> : Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp de SAIPRIL PLUS®	55
<b>Tableau V.8</b> : Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp de Ecazide®	56
<b>Tableau V.9</b> : Résultat du test de la masse moyenne du produit SAIPRIL PLUS®	57
<b>Tableau V.10</b> : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp de Saipril PLUS® et Ecazide®	58
<b>Tableau V.11</b> : Masse totale des 20 Cp de SAIPRIL PLUS® et d'Ecazide® avant et après le test de friabilité	59
<b>Tableau V.12</b> : Perte de masse des 20 Cp de SAIPRIL PLUS® et d'Ecazide®	59
<b>Tableau V.13</b> : Duretés ou résistances à la rupture de 10 Cp de SAIPRIL PLUS® et d'Ecazide®	60
<b>Tableau V.14</b> : Résultats du test de désagrégation pour 6 Cp de chaque spécialité Contrôlée	61
<b>Tableau V.15</b> : Donnés sur la solution témoin utilisé pour le dosage des deux principes actifs dans les Cp des deux spécialités	61
<b>Tableau V.16</b> : Résultats de dosage de Captopril et HCT dans les Cp de Saipril plus® et Ecazide®	62

<b>Tableau V.17 :</b> Pourcentage de libération du principe actif (Captopril) par les Cp de Saipril Plus® au cours du test de dissolution	63
<b>Tableau V.18 :</b> Pourcentage de libération du principe actif (Hydrochlorothiazide) par les Cp de Saipril plus® au cours du test de dissolution	64
<b>Tableau V.19 :</b> Pourcentages de libération de principe actif (Captopril) par les Cp de Ecazide® au cours du test de dissolution	66
<b>Tableau V.20 :</b> Pourcentages de libération de principe actif (Hydrochlorothiazide) par les Cp d'Ecazide® au cours du test de dissolution	68
<b>Tableau V.21 :</b> Résumé des résultats du produit fini Saipril plus et Ecazide®	70

*Introduction*

*Générale*

L'industrie pharmaceutique est l'un des secteurs économiques les plus importants au monde, puisqu'elle regroupe les activités de recherche, de développement, de fabrication et de mise sur le marché de ce que nous appelons communément « les médicaments » destinés à la santé publique aidant à prévenir et à traiter les affections et les maladies. Le principal objectif de l'industrie pharmaceutique est la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments génériques qui doivent être essentiellement similaires aux médicaments originaux.

Les médicaments génériques sont de plus en plus distribués dans le monde, en raison de leur coût allégé par rapport aux médicaments princeps. Cette vulgarisation ne doit cependant pas être faite au détriment de la qualité, au risque de nuire à la santé du patient et du consommateur.

Ces médicaments doivent respecter les exigences de base pour assurer la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité, comme une bonne observance, un procédé de fabrication efficace reproductible, économique avec une bonne stratégie de contrôle ; et en amélioration continue peut assurer une qualité constante dans le temps. La qualité des médicaments génériques sous forme de comprimés non enrobés pourra être contrôlée dans la pratique, en appliquant les essais de contrôle des comprimés non enrobés.

Notre travail a porté sur le contrôle de qualité d'un médicament générique sous forme de comprimé non enrobé fabriquée à l'unité Biotic du groupe Sidal, on a opté pour un médicament traitant l'hypertension artérielle et ce, pour l'intérêt porté à la maladie étant classée première maladie chronique en Algérie, L'hypertension artérielle est devenue la principale cause d'hospitalisation et de mortalité dans le pays.

Saipril Plus® 50mg/25mg est classé parmi les traitements antihypertenseur les plus efficaces, ce médicament assure-t-il la même efficacité que la molécule d'origine qui est Ecazide® 50mg/25mg ? Possède-t-il la même qualité pharmaceutique que son princeps?

Afin de répondre à cette problématique, on s'est proposé de faire un suivi de la fabrication et du contrôle en cours de fabrication du médicament générique Saipril Plus®, ainsi que son contrôle de qualité en comparaison avec la spécialité Ecazide® qui est son médicament princeps. Notre travail a été effectué au niveau de Sidal, un complexe pharmaceutique qui dispose de laboratoires où toute nouvelle forme

générique est soumise à différents contrôles assurant le volet qualitatif du générique à la molécule mère.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire commence par une introduction générale et organisé en deux parties :

- ✓ La première consiste en la partie théorique, elle est constituée de trois chapitres : le premier présente les différents concepts de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, le deuxième donne un aperçu général sur les médicaments génériques et le troisième décrit les méthodes de contrôle de qualité des comprimés pharmaceutique.
- ✓ La deuxième partie consiste en la partie pratique, elle est constituée de deux chapitres : le premier regroupe la présentation des matières première et tous le matériel utilisé pour la mise en œuvre de ce travail, ainsi que le procédé de fabrication et les méthodes de contrôle de qualité des comprimés. Le deuxième regroupe les différents résultats expérimentaux et leurs interprétations, résultats du contrôle en cours de fabrication, résultats du contrôle de qualité des médicaments génériques et princeps et la comparaison des profils de dissolution des deux spécialités médicamenteuses en utilisant l'analyse statistique.

Enfin, le travail se termine par une conclusion générale

*Partie*

*Bibliographique*

Chapitre I:

Concept de La Qualité

Dans

L'industrie Pharmaceutique

## **I.1. Concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique**

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et n'exposant les utilisations à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité, ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction, de l'entreprise et le pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance qualité, bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept des bonnes pratiques de fabrication et ses règles de fonctionnement constitue le moteur de la qualité dans l'industrie pharmaceutique [1].

### **I.1.1. Définitions et principe de la qualité**

La qualité dans l'industrie pharmaceutique comme dans toute industrie a une importance capitale. Elle est définie comme telle par la norme ISO (International Standard organisation) et par la norme AFNOR (Association Française de Normalisation) [2].

- Définition ISO8402 : la qualité représente « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

La satisfaction de l'utilisateur et la maîtrise des différentes caractéristiques d'un produit y sont mises en avant.

- Définition AFNOR NFX50-120 : la qualité est l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins présents ou futurs d'utilisateurs. Les utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics sont généralement représentés par le client. Les besoins, exprimés ou potentiels, doivent être traduits et formulés en relation avec les différentes étapes nécessaires à la réalisation de la qualité. Les composantes de la qualité peuvent être notamment: caractéristiques et performances, fiabilité, maintenabilité, disponibilité, durabilité, sécurité d'emploi, caractère non polluant, coût global de possession (déboires Occasionnés à l'utilisateur à partir de l'acquisition jusqu'à la fin de l'utilisation)

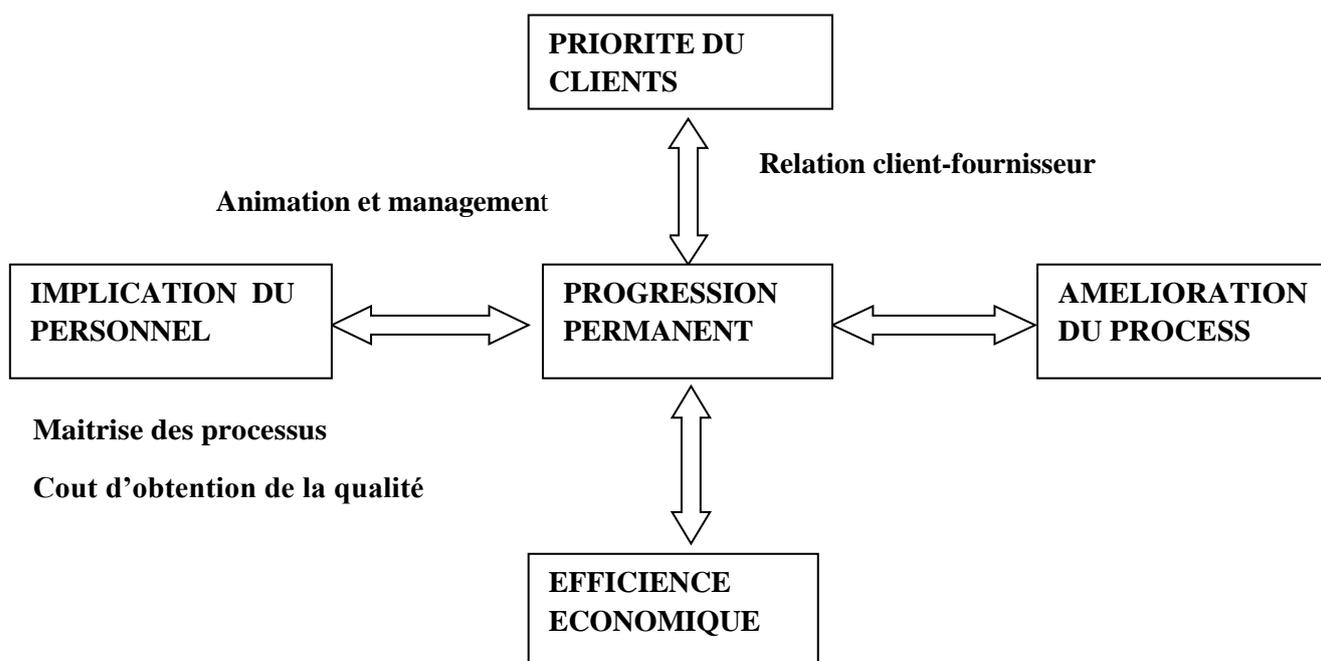
# Chapitre I Concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique

Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments.

Les grands principes du concept de la qualité dans l'industrie sont les suivants :

- La mesure : le coût d'obtention de la qualité car la qualité à un coût,
- La prévention : la maîtrise des processus de l'entreprise,
- Le respect des exigences : la primauté du client,
- L'objectif « zéro défauts »: la responsabilisation, la motivation de l'ensemble du personnel.

Pour parvenir à un niveau de qualité satisfaisant, l'implication du personnel à tous les niveaux de l'entreprise, de la direction aux opérateurs, est obligatoire. La notion de progrès permanent est primordiale dans l'industrie pharmaceutique, il ne faut pas se satisfaire de la qualité actuelle mais essayer d'atteindre le niveau « zéro défaut ».



**Figure I.1** : le facteur influençant la qualité

## I.1.2. Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique

Les cadres supérieurs sont responsables de l'atteinte de cet objectif qualité, qui exige la participation et l'engagement du personnel des différents services à tous les échelons de l'établissement ainsi que de ses fournisseurs.

Afin d'assurer la conformité, un système de gestion de la qualité complet, faisant appel aux BPF et au contrôle de la qualité, doit être conçu et mis en œuvre.

Ce système doit être entièrement documenté et on doit en contrôler l'efficacité. Toutes les composantes des systèmes de gestion de la qualité doivent être appuyées par un personnel qualifié ainsi que par des locaux, du matériel et des installations adéquats [3].

### **I.1.3. Maîtrise de la Qualité**

La maîtrise de la qualité est l'ensemble des techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire les exigences de qualité. Maîtriser la qualité, ce n'est autre chose que de définir et mettre en œuvre les dispositions nécessaires pour créer un produit ayant les caractéristiques voulues ; c'est maîtriser les activités qui concourent à la création du produit et leurs résultats ; c'est maîtriser le processus de création [4].

Les 5M représentent les cinq paramètres clés visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit, et qu'il faut donc maîtriser. Définis par Ishikawa, ils sont très souvent cités et repérés comme des éléments de maîtrise d'une activité ou d'un processus. Les 5 questions à se poser sont les suivantes : [5]

- Le personnel (Main-d'œuvre) est-il compétent, formé?
- Les Matériaux sont-ils adaptés, entretenus?
- Les Méthodes de travail sont-elles définies, validées?
- Le Milieu (environnement de travail) est-il adapté?
- Les Matières premières sont-elles satisfaisantes?

On voit bien que si des actions sont mises en œuvre pour maîtriser ces paramètres et que ces actions sont efficaces, le produit sera satisfaisant et que le contrôle sera là uniquement pour le vérifier. On anticipe, on ne subit plus. L'un des principes de base de la qualité est la prévention et l'amélioration permanente, cela signifie que la qualité est un projet sans fin dont le but est de prendre en compte les dysfonctionnements le plus en amont possible ; ainsi la qualité peut être représentée par un cycle d'actions correctives et préventives, appelé « Roue de Deming » (PDCA) qui est un concept ayant comme but la maîtrise et l'amélioration de la qualité en 4 temps :

- Plan (planifier) : définir les objectifs à atteindre ;
- Do (faire) : mise en œuvre des actions correctives ;
- Check (vérifier) : vérifier l'atteinte des objectifs fixés ;
- Act (agir) : prendre les mesures préventives.

## **I.2. Le système de la qualité dans l'industrie pharmaceutique**

Chaque entreprise pharmaceutique se doit reconcevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise.

Le système de la qualité est défini par la norme internationale ISO 8402 comme étant «l'ensemble de l'organisation, des responsabilités, des procédures, des procédés et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité». Il est régi par les exigences de nombreux référentiels [6].

- Le code de la santé publique (CPS)
- Les Bonnes Pratiques Cliniques(BPC): assurent la qualité des essais cliniques
- Les Bonnes Pratiques de Laboratoire(BPL): assurent la qualité des études précliniques
- Les Bonnes Pratiques de fabrication (BPF) : garantissent la qualité des produits pharmaceutiques.
- Les Bonnes Pratiques d'Achat (BPA): organisent la fonction achat et son environnement.

L'objectif des BPF est d'assurer la conformité aux spécifications du dossier d'enregistrement, l'homogénéité inter et intra-lots, la reproductibilité et la traçabilité du produit [1].

Dans l'industrie pharmaceutique, la démarche d'assurance de la qualité à un haut niveau est présente, des phases de recherche aux phases de production et de contrôle d'un médicament.

Pour atteindre le niveau de qualité recherché, il est nécessaire de mettre en place un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et contrôlé efficacement. Ce système, ainsi mis en place, couvre toutes les phases de

# Chapitre I Concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique

développement du médicament : de sa conception à sa commercialisation ; ceci passe bien entendu par la production et le contrôle de la qualité [7].

Leurs principales exigences sont les suivantes :

- Disposer des moyens adéquats en personnel, locaux, matériel, équipement et de moyens de transport appropriés ;
- Disposer de procédures et instructions claires et sans ambiguïté ;
- Dispenser au personnel une formation adaptée ;
- Disposer d'un système de documentation facilement accessible, permettant notamment le suivi de la distribution ;
- Disposer d'un plan d'urgence pour assurer le rappel ou le retrait des lots ;
- Enregistrer et traiter les retours de produits et les réclamations portant sur leur qualité.

Le système de la qualité d'une industrie pharmaceutique comprend:

- Le contrôle de la qualité
- L'assurance de la qualité

## **I.2.1. Assurance de la qualité :**

Selon le guide des BPF, l'assurance qualité est définie comme « un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement et collectivement, peut influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués aient la qualité voulue selon les fins auxquelles ils sont destinés » [8].

Elle veille au respect des règles et des procédures concernant l'ensemble des processus de l'entreprise : production, conditionnement, logistique, approvisionnement, gestion de production, systèmes d'information, formation. L'assurance qualité est donc le garant du « faire bien ».

L'assurance qualité a pour mission de garantir la qualité des produits en agissant sur les 5M.

Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir entre autre la validation des procédés de production assurant ainsi son efficacité et sa reproductibilité [9].



**Figure I.2 :** Les règles de l'assurance qualité.

## **I.2.2. Contrôle de qualité :**

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement [1].

### **I.2.2.1. But du contrôle de qualité :**

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassants les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tous les laboratoires, le contrôle de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique.

Le contrôle effectué à des points clés (points critiques) évite d'engager inopportunistement des frais coûteux dans la suite des opérations. Le contrôle final détermine la conformité du produit aux objectifs et le contrôle de la conformité ont pour

# Chapitre I Concept de la qualité dans l'industrie pharmaceutique

finalité de confirmer que le produit fabriqué localement ou importé répond aux normes homologuées et /ou aux spécifications légales et réglementaires qui le concernent [10].

Chapitre II :

Les médicaments

Génériques Et Princeps

## Chapitre II Les Médicaments génériques et princeps

### **II.1. Généralité sur les médicaments génériques**

Lorsqu'on est face à une prise de médicament, on est aujourd'hui confrontés à deux grandes catégories de médicament sur le marché : les médicaments génériques et les autres, qu'on appelle les princeps.

#### **II.1.1. Historique de médicament générique**

Le médicament générique est connu depuis le début de XXe siècle, mais sa définition et les conditions de sa mise sur le marché se sont développées avec le temps :

Le premier système de brevet a été élaboré à Venise en 1474, suivie par l'Angleterre en 1623, et les États-Unis en 1790 après l'indépendance. En 1920, la notion des génériques est connue avec l'aspirine par l'industrie Bayer.

En 1962, la loi de *Kefauver-Harris* aux États Unis, la première procédure visant à vérifier l'innocuité et l'efficacité du médicament générique avant sa mise sur le marché (étude préclinique et clinique ), donc un cout élevé et une longue durée pour avoir ces génériques.

En 1975, la commission européenne impose une procédure d'AMM à tous les États membres pour les spécialités pharmaceutiques. En 1984, la loi *Hatch-Waxman* est apparue, dont le médicament générique peut être mis sur le marché sans répéter les essais précliniques et humains effectués sur son princeps, les génériques doivent seulement prouver que leur médicament générique contient les mêmes ingrédients actifs et qu'il possède les mêmes effets que le médicament de marque [11].

#### **II.1.2. Définition d'un générique**

On entend par spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en princeps actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontré par des études appropriées de biodisponibilité.

De même , les différents sels , esters , éthers , isomères , mélanges d'isomères complexes ou dérivés d'un principe actif comme ayant la même composition qualitative en principe actif , sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regards de la sécurité ou de l'efficacité.

## Chapitre II Les Médicaments génériques et princeps

Un médicament générique offre, par définition, les mêmes garanties de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité d'emploi que le médicament dont il est la copie certifiée conforme [12].

### **II.1.3. Types des génériques**

Trois catégories de génériques peuvent être distinguées en fonction du lien qui les relie au médicament de marque : [13]

#### ➤ **Les génériques copie-copie ou intégraux**

C'est un générique qui est la copie conforme du médicament original : même substance active, même quantité, même forme galénique, même excipients. Ces génériques sont souvent produits par le laboratoire qui produit le princeps similaire.

#### ➤ **Les génériques similaires ou équivalents**

Le générique diffère du princeps par l'utilisation d'un excipient différent. Mais ni sa forme galénique, ni sa quantité ni sa substance active ne changent. Une étude de bioéquivalence doit prouver que le changement d'excipients ne modifie pas sa biodisponibilité.

#### ➤ **Les génériques assimilables**

Les modifications par rapport au princeps concernent à la fois la forme galénique, la forme chimique de la substance active. Ces médicaments doivent également prouver le bioéquivalence.

### **II.2. Qualité, Efficacité et Sécurité des génériques**

L'évolution de la définition légale du générique apporte la confirmation que l'on ne peut plus affirmer aujourd'hui que les génériques sont aussi efficaces que les médicaments princeps.

En effet le générique est passé de la copie stricte du médicament princeps à un médicament dont non seulement la présentation, mais aussi la composition quantitative en principe actif et en excipient sont variables [11].

Ces critères complémentaires (**Q, E, S**) peuvent difficilement être dissociés et expriment la qualité, au sens large du terme.

## Chapitre II Les Médicaments génériques et princeps

### **II.2.1. Qualité**

L'assurance de la qualité des médicaments génériques et de leur conformité aux exigences réglementaires est un point très important pour leur efficacité thérapeutique.

Pour que le générique obtienne une AMM, le laboratoire demandeur doit fournir les preuves de sa bioéquivalence ainsi qu'un dossier attestant de sa qualité pharmaceutique. Tous les médicaments commercialisés ont subi des analyses physicochimiques, éventuellement microbiologiques, pour vérifier l'absence de résidus toxiques et de risque infectieux ; leurs qualités organoleptiques, leur bonne conservation, l'emballage, les informations sont portées sur la notice [14].

La qualité des génériques dépend des matières premières, de la fabrication, du conditionnement et de la validation des procédures analytiques.

La qualité est aussi garantie par les audits faits par les inspecteurs des autorités des affaires réglementaires pour déterminer le respect des BPF (Bonne Pratique de la Fabrication) qui doit répondre à trois critères: Qualité, Efficacité, Sécurité [15].

### **II.2.2. Efficacité**

Les génériques font rarement l'objet d'études cliniques concernant leur efficacité. Ils contiennent le même principe actif que le médicament de marque, à quantité égale. Mais ce qui peut varier, ce sont les excipients, ces substances qui véhiculent la molécule dans l'organisme. Le générique doit avoir la même biodisponibilité que le princeps, dont le principe actif doit se propager de la même façon dans l'organisme.

La bioéquivalence correspond à l'équivalence des biodisponibilités. La biodisponibilité est la mesure de la vitesse et l'intensité de l'absorption par l'organisme de la substance active, à partir d'une forme pharmaceutique définie, Les médicaments génériques doivent montrer une bioéquivalence à leurs médicaments de référence, dont ils peuvent être interchangeables, donc thérapeutiquement équivalents et les deux médicaments (générique et princeps) sont absorbés dans le flux sanguin à la même vitesse et dans la même proportion [11].

### **II.2.3. Sécurité**

La sécurité ou innocuité est déterminée par les études: de pharmacocinétique, de toxico cinétique et de toxicologie, de carcinogenèse et de tératogenèse, Théoriquement, les génériques sont strictement bio équivalents aux princeps cependant, les excipients

## Chapitre II Les Médicaments génériques et princeps

peuvent être différents. Selon les patients, le changement de produit, entraînant occasionnellement un changement d'excipients, peut engendrer un risque clinique grave.

En fait, les excipients susceptibles d'influer sur le transit gastro-intestinal (sorbitol et mannitol) ; l'absorption (tensioactifs ou excipients affectant les protéines de transport) ; la solubilité *in vivo* (Co-solvants), plusieurs études ont documenté que la différence en excipients est liée à la perte de la réponse au cours du traitement avec les formulations génériques [11].

### **II.3. Similitude et différenciation entre médicaments génériques et princeps**

Le médicament générique est une notion très encadrée : c'est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique, il doit avoir : [16;17].

- ✓ La composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la forme pharmaceutique
- ✓ La biodisponibilité : vitesse et intensité de l'absorption de la substance active dans l'organisme
- ✓ Le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit
- ✓ Les procédures d'obtention de l'AMM : nationale ou européennes
- ✓ Les principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité
- ✓ Les règles de prescription et de délivrance
- ✓ La dénomination commune de la substance active inscrite sur la boîte
- ✓ Le taux de remboursement par la sécurité sociale
- ✓ Les obligations des fabricants et exploitants des médicaments
- ✓ Les obligations des exploitants en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information
- ✓ Le circuit de notification des effets indésirables
- ✓ Le suivi des médicaments par l'ANSM
- ✓ Les inspections réalisées chez les fabricants de substances actives et chez les fabricants de médicaments pour contrôler la qualité des produits, vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication

## Chapitre II Les Médicaments génériques et princeps

- ✓ Les inspections des activités de pharmacovigilance
- ✓ Le contrôle des produits finis
- ✓ Le contrôle de la publicité

Les éventuelles différences qui existent entre les médicaments génériques et les princeps sont d'ordre budgétaire. En effet ce qui peut être différent entre eux c'est : **[15 ; 16]**.

- ✓ L'excipient utilisé

Seul l'excipient (réceptacle de la substance active totalement dépourvu d'effet thérapeutique) utilisé pour la fabrication du médicament générique peut être différent de celui ou ceux utilisés dans la fabrication du médicament de référence. Le médicament générique peut ainsi avoir une couleur ou un goût différent par exemple que celui du princeps.

- ✓ Le prix

Le médicament générique n'est pas nécessairement vendu au même prix que son princeps. Il est généralement moins cher.

- ✓ Le nom de marque

Un médicament générique est généralement commercialisé sous le nom de la substance active qu'il contient (Dénomination Commune Internationale ou DCI) suivie du nom du laboratoire.

Il peut aussi être commercialisé sous un nom de marque (dit aussi nom de fantaisie). Si c'est le cas, la Dénomination Commune Internationale (DCI) de la substance active présente dans le médicament devra impérativement figurer sous le nom de marque du médicament, ainsi que le suffixe "Gé" qui permet de préciser qu'il s'agit bien d'un médicament générique.

- ✓ La présentation

L'emballage du médicament générique peut être différent de celui de son médicament de référence.

- ✓ Le laboratoire fabricant

Un autre laboratoire que le laboratoire fabricant peut copier le médicament princeps une fois tombé dans le domaine public.

## Chapitre II Les Médicaments génériques et princeps

✓ Le brevet a une durée maximale de 20 ans en France,

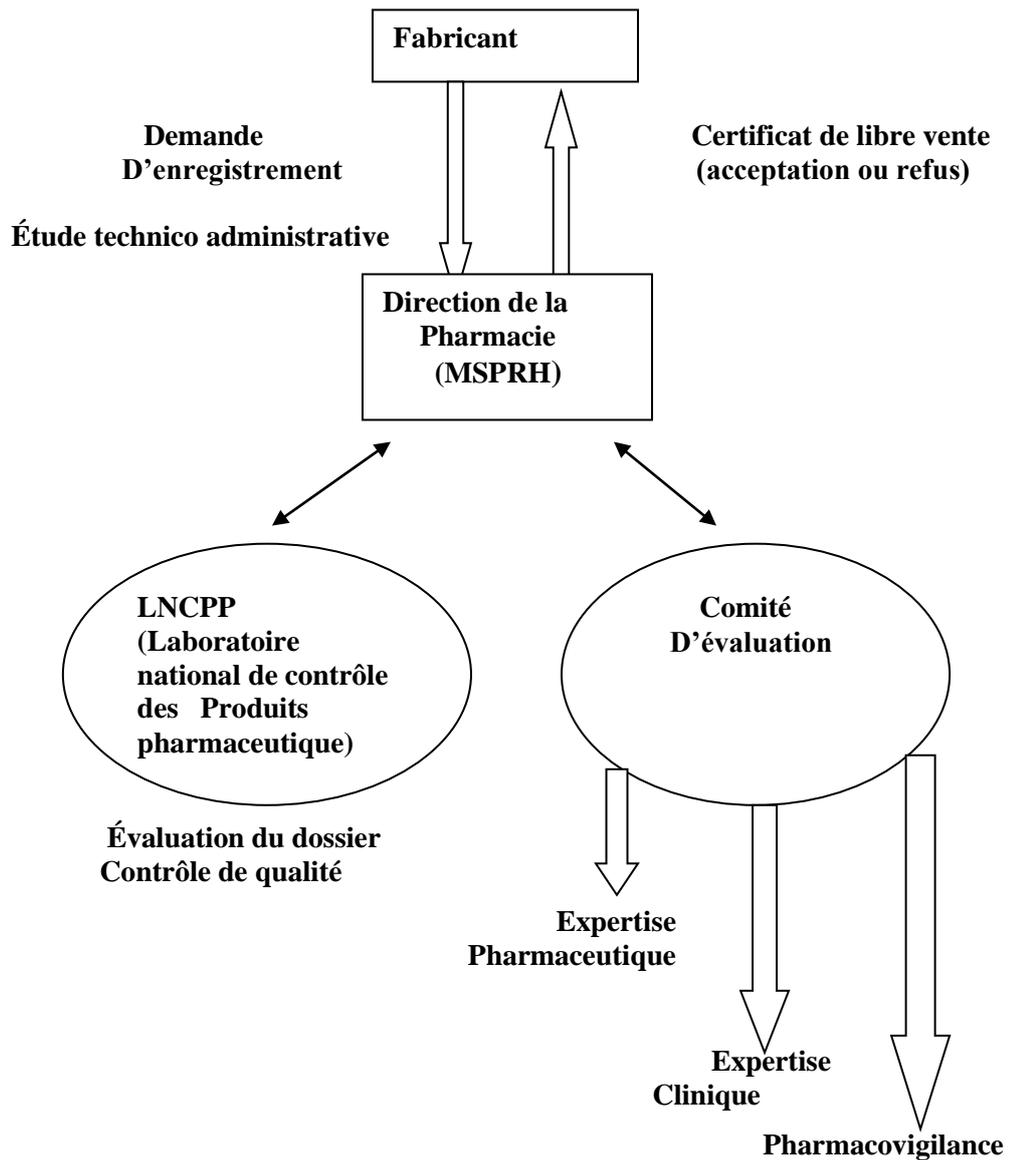
Durée qui s'applique également aux médicaments. Toute fois, le cas des médicaments est particulier puisqu'entre la date de demande du brevet et la commercialisation du médicament, plusieurs années d'études et de tests seront nécessaires pour sa mise au point et sa commercialisation. Le médicament peut à cet égard bénéficier dans certains cas d'un "certificat complémentaire de protection", qui allonge la durée d'exclusivité commerciale jusqu'à 5 ans après la date d'expiration du brevet initial. Lorsque le brevet d'un médicament expire, il est alors possible pour d'autres laboratoires de produire des copies de ce médicament (dit princeps ou médicament de référence). Ces copies sont appelées "médicaments génériques"

### **II.4. L'AMM des médicaments génériques**

Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ne peut être mis sur le marché sans une AMM délivrée par l'autorité habilitée et compétente en la matière, à savoir en Algérie la direction de la pharmacie au MSPRH (en France par l'Afssaps ou par la Communauté européenne).

Pour mettre sur le marché un médicament générique, un laboratoire pharmaceutique doit bien sûr obtenir une AMM auprès des autorités de santé. La demande d'AMM pour un médicament générique est basée sur un dossier allégé puisque les données de développement préclinique et clinique du médicament original sont réputées connues, car disponibles dans le domaine public. Sont seules requises des données pharmaceutiques, qui couvrent les aspects liés à la qualité des matières premières et de la fabrication, ainsi que des études particulières dites de biodisponibilité qui sont fournies pour garantir la bioéquivalence entre le générique et le princeps.

Le médicament générique s'identifie par le nom de DCI accompagné du nom du laboratoire ou par un nom de fantaisie. Une fois approuvé, le médicament est publié au journal officiel et inscrit au répertoire des spécialités génériques. Les génériques y sont regroupés par principe actif désigné par sa dénomination commune et par voie d'administration [17].



**Figure II.3 :** Enregistrement des produits pharmaceutiques (Délivrance d'une AMM) [17].

### II.4.1 Le marché du médicament en Algérie

Les données générales concernant le marché national du médicament sont relativement bien cernées et connues. On peut noter, à partir des différents documents produits par le Ministère de la santé, l'UNOP (Union nationale des opérateurs de la pharmacie) :

- Un marché d'une valeur globale qui peut être estimée en 2011 à quelques 300 Milliards de Da et qui connaît une croissance très rapide au cours de ces dernières années. Cette croissance a jusque-là été portée essentiellement par l'importation. La production nationale, quant à elle, est en nette augmentation (doublée en cinq années)

## Chapitre II Les Médicaments génériques et princeps

mais elle reste toujours en retrait de cette croissance rapide, elle occupe quelques 35% du marché actuel.

- Le médicament générique représente moins de 35% de la consommation globale en valeur contre 65% de médicaments princeps, ceci alors qu'un pays en développement comme l'Algérie a besoin plus que d'autres d'optimiser l'utilisation de ses ressources financières tout en stimulant l'accès du citoyen au médicament et aux soins de base.

- Les laboratoires français occupent la première place dans la liste des pays ayant enregistré leurs médicaments en Algérie, avec 1565 médicaments sur un nombre global qui s'élève à 4766 médicaments (l'équivalent de 32%). Ces médicaments sont d'origine et remboursables par les assurances sociales algériennes, alors que les médicaments algériens dont le nombre est estimé à 1501 médicaments, se battent farouchement pour le remboursement par les assurances sociales, et ce malgré la persistance du gouvernement quant à l'encouragement de la production nationale en terme de médicaments, et l'encouragement de la consommation des médicaments génériques afin de préserver les balances financières de la Caisse d'Assurance Sociale.

L'augmentation de la couverture médicale et des dépenses de santé par habitant, la hausse des investissements dans la production locale et les infrastructures de santé ainsi que dans le secteur hospitalier et les produits de spécialités (oncologie) et, d'autre part, une pénétration plus importante des génériques, constitueront les principaux facteurs de croissance du marché national du médicament[18].

Chapitre III :

Contrôle de qualité Des

Comprimés Pharmaceutiques

# Chapitre III    contrôle de qualité des comprimés Pharmaceutique

## **III.1.Généralité sur les comprimés**

### **III.1.1. Définition des comprimés**

Préparations solides, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives, obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation. Sont destinés à la voie orale, certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant leur administration, certains enfin doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active [19].

### **III.1.2.Propriétés des comprimés**

C'est une forme qui est largement industrialisée et actuellement on dispose de machines à comprimés qui peuvent fabriquer plusieurs milliers de comprimés par heure. Si tout a été validé, c'est une forme précise et c'est la forme où on a le plus faible dosage possible (de l'ordre des  $\mu\text{g}$  pour quelques substances actives) et, étant donné que le milieu est sec et condensé, elle se conserve bien. On peut camoufler des goûts ou des odeurs désagréables. On peut également protéger les principes actifs sensibles à la lumière pour cette forme [20].

### **III.1.3. Les différentes catégories des comprimés**

#### **a.     Les comprimés enrobés**

Ces comprimés résultent de la compression du (ou des) principes (s) actifs en mélange avec les excipients. Ils sont constitués d'une couche unique (comprimé simple ou « noyau ») ou de plusieurs couches (comprimé multicouches) séparées entre elles par une couche de poudre inerte permettant ainsi d'isoler des principes actifs chimiquement incompatibles entre eux [21].

#### **b.     Les comprimés non enrobés**

Plus simple et plus répandu, On retrouve soit les comprimés dragéifiés (enrobage constitué par plusieurs couches de sucres par dragéification : noyau avec une couche d'enrobage) ou les comprimés enrobés à sec (comprimés dont la couche d'enrobage est une couche de poudres, pratiquement abandonnée car nécessite des machines à comprimer spéciales) [22].

#### **c.     Les comprimés spéciaux**

- ✓ Comprimé effervescent

## Chapitre III    contrôle de qualité des comprimés Pharmaceutique

- ✓ Comprimé soluble
- ✓ Comprimé dispersible
- ✓ Comprimé à libération modifiée
- ✓ gastro résistant
- ✓ Comprimé à utiliser dans la cavité buccale.

### **III.1.4. Avantages et inconvénients des comprimés**

**Tableau III.1 : Avantages et inconvénients des comprimés [23].**

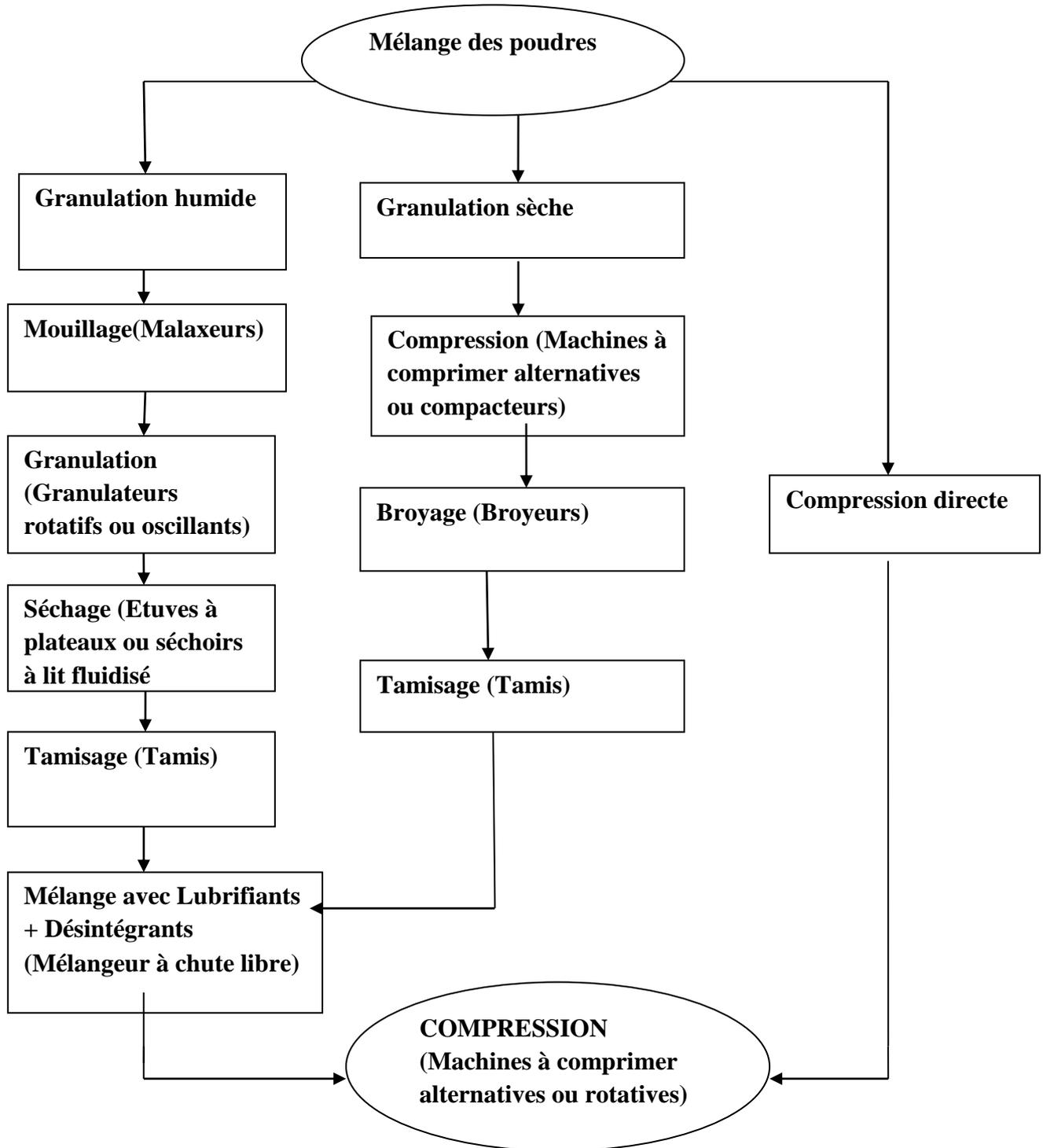
<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Emploi facile: solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler</li><li>▪ Dosage précis</li><li>▪ Forme sèche: bonne conservation du principe actif</li><li>▪ Prix de revient bas car fabrication industrielle à grande échelle (grande quantité)</li><li>▪ Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage</li><li>▪ Possibilité de contrôler la libération du principe actif</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive</li><li>▪ La mise au point est délicate Pas de principe actif liquide</li><li>▪ Nécessité d'utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.</li></ul>

### **III.2. Fabrication des comprimés**

A l'exception de quelque cas, la poudre soumise à la compression est une poudre composée comprenant le principe actif et les substances auxiliaires (diluant, délitant, lubrifiant) permettant cette compression.

## Chapitre III    contrôle de qualité des comprimés Pharmaceutique

Il est possible, par la sélection de certains de ces adjuvants, de réaliser, après mélange, une compression directe du principe actif sans passages des autres étapes de mouillage du mélange et cela dépend des propriétés du principe actif et/ou des excipients [24].



**Figure III.3 :** Schéma des différentes méthodes de fabrication des Comprimés [24].

# Chapitre III    contrôle de qualité des comprimés Pharmaceutique

## **III.3. Essai des comprimés**

Les comprimés qui représentent une forme très importante au niveau thérapeutique, doivent être soumis à de nombreux essais à différents niveaux [25].

### ✓     **Sur les matières premières**

Contrôles d'identité, pureté, propriétés physiques et mécaniques des matières premières

### ✓     **En cours de fabrication**

Sur les comprimés : anticiper une modification accidentelle de réglage suivi de la masse et de la dureté (la masse doit rester dans les limites fixées au départ pour des fabrications de lots importants, Contrôle de l'uniformité de masse lors de la fabrication par pesées)

### ✓     **Sur les comprimés terminés**

Contrôles effectués au labo de contrôle, sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés

## **III.3.1. Essais non exigés par les pharmacopées**

Les essais non exigés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des Cp, sont le contrôle macroscopique et la mesure des dimensions des Cp. Ces deux essais permettent de vérifier des critères de qualité (aspects, dimensions) des Cp qui sont spécifiques à une spécialité pharmaceutique bien déterminée. Les normes de ces essais ne se retrouvent que dans la partie pharmaceutique du dossier d'AMM de la spécialité pharmaceutique [26].

### **III.3.1.1. Contrôle macroscopique**

L'observation à l'œil nu des Cp permet de révéler des défauts de leurs aspects (forme, couleur, texture) qui peuvent être des indicateurs d'un défaut de production ou de conservation. L'évaluation du contrôle macroscopique des Cp, se fait en vérifiant la conformité des observations faites sur ces Cp, par rapport aux spécifications fixées par le laboratoire fabricant dans le dossier d'AMM

# Chapitre III    contrôle de qualité des comprimés Pharmaceutique

## **III.3.1.2. Dimension des Cp**

Cet essai permet de vérifier la conformité de l'épaisseur et du diamètre des Cp, aux normes fixées. L'instrument de mesure des dimensions des Cp est le pied à coulisse.

Cet essai permet en partie de vérifier la conformité du produit fini avec les lots précédents (reproductibilité inter lot), traduisant ainsi une maîtrise du procédé de fabrication des Cp d'une même spécialité pharmaceutique.

Leur contrôle se fait en vérifiant la conformité des valeurs de dimensions mesurées aux normes de dimensions (spécifications internes) fixées par le laboratoire fabricant dans le dossier d'AMM

## **III.3.2. Essais exigés par les pharmacopées**

### **III.3.2.1. Essai pharmaco technique**

#### **III.3.2.1.1. Masse moyenne**

➤ **Principe :** Consiste à vérifier le poids moyen d'un échantillon de 20 comprimés ; cette phase doit rester entre les limites fixées au départ [27]. Les variations de poids des comprimés peuvent être dues à plusieurs causes. Fonctionnement irrégulière ou mauvais réglage des comprimés. Mauvaise distribution de la poudre dans la matière à la suite de caractéristiques défavorable

#### **III.3.2.1.2. Friabilité**

➤ **Intérêt :** Le test de friabilité permet de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soit pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation [28].

➤ **Principe :** consiste à apprécier la perte de masse de ces Cp, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions.

➤ **Appareillage :** Tambour rotatif, constitué d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique. À chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de  $25 \pm 1$  tr/min. Par

## Chapitre III    contrôle de qualité des comprimés Pharmaceutique

conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres [29].

### **III.3.2.1.3.Dureté**

➤ **Intérêt :** Le test de dureté permet de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures [28].

➤ **Principe :** La détermination de la dureté d'un Cp se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement.

➤ **Appareillages :** duromètre est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le Cp. L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 newton près.

### **III.3.2.1.4.Uniformité de masse**

➤ **Intérêt :** L'essai d'uniformité de masse des Cp permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des Cp d'un même lot[30].

➤ **Principe :** consiste à déterminer les teneurs individuelles en PA, d'un nombre spécifié de Cp du lot et à vérifier que chaque teneur individuelle se trouve dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette

### **III.3.2.1.5. Test de désagrégation**

➤ **Principe :** cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit [25].

➤ **Appareillages :** il existe deux types de désagrégateurs [31].

- Appareillages A : forme de taille <18mm : composé de panier porte-tube, vase cylindrique de 1L, système thermostatique, dispositif assurent un mouvement vertical alternatif de montée-descente, ensemble mobil (râtelier porte 6 tubes maintenu en position vertical par deux plaques percées, une grille métallique fixé sous la plaque inférieure), disque (cylindrique en plastique 5 tours)
- Appareillages B : forme de taille > 18mm : diffère au premier par 3 tube au lieu de 6, diamètre des tube plus grand, disque : plus grand avec 7 tours

# Chapitre III    contrôle de qualité des comprimés Pharmaceutique

## **III.3.2.1.6. Test de dissolution**

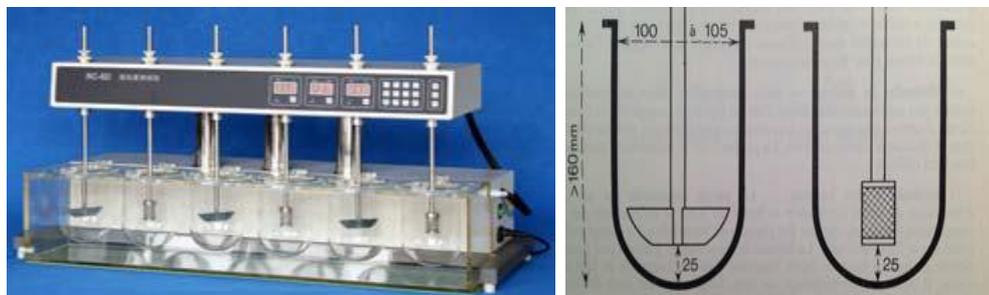
➤ **Intérêt :** l'essai de dissolution appliquée au comprimés est un outil très important pour le développement des médicaments et pour le contrôle de qualité, permet de s'assurer qu'une fois administrés, ces derniers libèreront le PA qu'ils contiennent, pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré[32].Cet essai peut être utilisés comme un guide vers une optimisation de la formulation, évaluer la stabilité du produit, établir la corrélation in vitro in vivo, évaluer la nécessité des études de bioéquivalence et aussi de démontrer la reproductibilité du procédé de production, la conformité du produit fini [33].

➤ **Principe :** Les tests de dissolution sont devenus des outils hors ligne importants pour le contrôle qualité pharmaceutique. Ils contribuent, en effet, à contrôler la qualité du médicament, en vérifiant la reproductibilité de sa fabrication dans des conditions définies dans les différentes pharmacopées [33 ; 34].

➤ **Appareillage :** Selon la Pharmacopée Européenne, il y a deux façons de mesurer la dissolution. Chaque méthode se fait sur un comprimé et doit être répétée 5 fois. Les conditions opératoires doivent également être précisées (conditions analytiques).

Il est possible de mesurer la dissolution avec un appareil à palette tournante (Figure III.5) . Il s'agit de déposer le comprimé au fond d'un béccher en verre borosilicaté à fond hémisphérique et de faire tourner une palette de forme et de grandeur définie dans le récipient.

Une autre méthode consiste à remplacer la palette par un panier de forme cylindrique grillagé contenant le comprimé (Figure III .5). Il s'agit de l'appareil à panier tournant. Cette méthode est moins reproductible que l'appareil à palette tournante [34].



**Figure III .5 :** Appareil à palette tournante et panier tournant

## Chapitre III    contrôle de qualité des comprimés Pharmaceutique

### **III.3.2.2.Essais liée au principe actif**

**III.3.2.2.1. Dosage du PA :** Le test du dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de Cp d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.

A la différence du test d'uniformité de teneur qui s'intéresse à la quantité du PA dans chaque Cp, le test du dosage du PA s'intéresse à la teneur moyenne du PA dans un nombre spécifié de Cp. La PA-07 et la PB-07 préconisent un nombre optimal de 20Cp pour le dosage du PA. Ce nombre de Cp peut diminuer, mais ne doit jamais être inférieur à 5.

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 [30].

Partie

Expérimentale

## 1. Objectif

Les travaux faisant l'objet de ce mémoire se rapportent au domaine de la fabrication et du contrôle de qualité des médicaments. Pour cela, on a choisi d'effectuer notre stage de fin d'étude au niveau de SAIDAL le leader de l'industrie pharmaceutique spécialisée dans la fabrication des génériques en Algérie.

Notre travail a été axé sur le contrôle de qualité du médicament Saipril plus qui est un générique fabriqué au sein de l'unité Biotic Saidal, il traite l'hypertension artérielle et dont le principe actif est Captopril/ hydrochlorothiazide en comparaison avec son médicament princeps en appliquant tous les essais de contrôle de qualité des comprimés qui sont le contrôle physicochimique et pharmaco technique et ce, après avoir suivi le procédé de fabrication et le contrôle In process du médicament en question.

## 2. Présentation du site de travail

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés algériennes par action avec un capital de 2.500.000 Da, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire, née suite à la restructuration de pharmacie centrale algérienne P.C.A en 1983.

Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international.

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché algérien [35].

Le Groupe SAIDAL a procédé en Janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales de production :

- Antibiotical
- Pharmal
- Biotic

Biotic est l'une des trois filiales issues de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 02 février 1998. Cette filiale dont le siège est situé à El Mohammadia -Alger emploie un effectif de 1082 travailleurs et dispose de trois usines

de production El Harrach , Gue De Constantine , Cherchell .Sa longue expérience et son savoir-faire prouvé dans la production pharmaceutique ainsi que ses équipements modernes lui permettent d'offrir un large éventail de médicaments avec une capacité de production de 20 million d'unités de vente par an.

L'usine d'El Harrache se compose de différentes structures :

- Essentiellement de la zone de production : contient 04 ateliers de fabrication et 04 ateliers de conditionnement respectivement pour quatre formes pharmaceutiques : forme liquide (sirops), forme solide (comprimés), forme semi solide (pommades) et la forme solution antiseptiques.
- Le laboratoire de contrôle de la qualité (LCQ) : qui assure les analyses physicochimiques, microbiologiques et pharmaco technique.
- La direction technique : assure la gestion technique et documentaire et déblocage des lots industriels.
- Le système Management de la qualité
- La structure Gestion du stock
- Les autres structures administratives

ChapitreIV:

Matériel et Méthodes

## IV. Matériels et Méthodes

### IV.1. Suivi de la fabrication de Saipril Plus®

#### VI.1.1. Matériels:

##### VI.1.1.1. Matières Premières

##### VI.1.1.1.1. Présentation du Principe actif Captopril Hydrochlorothiazide 50mg/25mg :

###### ➤ CAPTOPRIL 50mg

###### a. Propriétés physico-chimique : [22]

- Aspect / Couleur : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche
- Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans le chlorure de méthylène et dans le méthanol. Le Captopril se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins
- pH : 2 à 2.6
- Température de fusion : 106°C
- Nom Chimique : Acide (2S)-1-[(2S)-2- Methyl sulfanylpropanoyl] pyrrolidine-2 carboxylique
- Formule brute : C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S
- Poids moléculaire : 217,3 g/mol

###### b. Structure chimique :

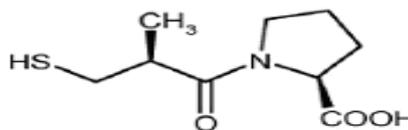


Figure IV.6 : Structure chimique du Captopril [22].

###### c. Propriétés pharmacologique :

###### c.1. Propriétés pharmacodynamique :

La pharmacodynamie de Captopril est décrite selon le mécanisme d'action suivant :

Le Captopril et les médicaments de la famille des "inhibiteurs de l'enzyme de conversion" sont responsables d'une diminution de l'activité de l'enzyme de conversion qui transforme normalement l'angiotensine I en angiotensine II.

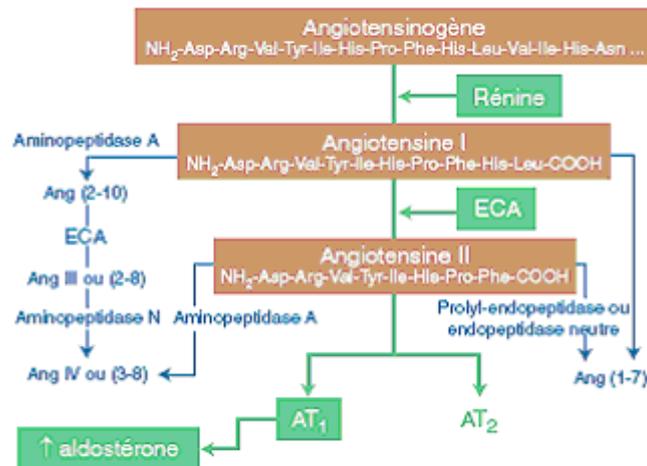
L'hypertension artérielle s'accompagne dans la majorité des cas d'une augmentation de l'activité du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

La rénine est fabriquée par le rein et certains tissus. Son rôle consiste à transformer l'angiotensinogène, produit par le foie et des tissus tels que le cœur le cerveau et les vaisseaux par exemple, en angiotensine I.

Cette substance (angiotensine I) est responsable d'une contraction des vaisseaux et donc d'une élévation de la pression artérielle.

Mais surtout, l'angiotensine I peut se transformer en angiotensine II par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion. Cette substance (l'angiotensine II) produit les mêmes effets que l'angiotensine I mais de manière beaucoup plus intenses. De plus, elle entraîne la libération de l'aldostérone (produite par la glande surrénale) dont le rôle est à la fois de retenir le sel et l'eau mais consiste aussi à contracter les vaisseaux, ce qui provoque une élévation de la pression artérielle.

L'enzyme de conversion est fabriquée au niveau des poumons et de certains tissus [36;37].



**Figure VI.7:** Description du système rénine-angiotensine-aldostérone [37].

### c.2. Propriétés pharmacocinétique :

La pharmacocinétique du Captopril, chez l'adulte et l'enfant, est connue comme suit : [38; 39].

- Absorption : Chez un sujet à jeun, entre 60 et 75% de la dose administrée sont résorbés par le tractus gastro-intestinal. L'administration au cours d'un repas réduit d'environ

30% la résorption. Le pic plasmatique est atteint 0,5 à 1,5 heures après la prise de 100 mg per os. L'effet débute 15 min après l'ingestion et est maximal en 1 heure

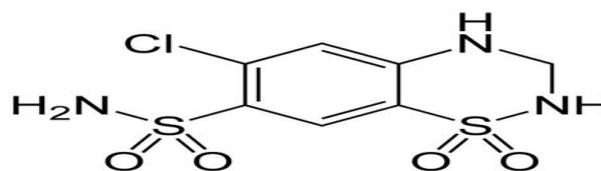
- Distribution : La liaison aux protéines plasmatiques varie entre 25 et 30%. le volume de distribution est de 7 litre par kg de poids corporel. Le Captopril diffuse rapidement dans tous les tissus, à l'exception du système nerveux central. Il ne franchit que peu la barrière hémato-encéphalique et ne franchirait pas la barrière placentaire. Il diffuse très peu dans le lait maternel (le rapport lait/sang total est environ 1/100).
- Métabolisme : Il est rapidement métabolisé au niveau hépatique (à hauteur de 44%).
- Elimination : La demi-vie est d'environ 1,9 heure, chez les adultes sains et est allongée en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque (2,1 heures chez les insuffisants cardiaques). Chez les enfants, la demi-vie est de 1,5 heure, et de 3,3 heures chez les enfants souffrant d'insuffisance cardiaque. L'élimination est essentiellement rénale, 95% de la dose administrée est éliminée par les urines en 24 heures, dont environ la moitié sous forme inchangée. En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est réduite en fonction de la clairance rénale.

➤ **Hydrochlorothiazide 25mg**

**a. Propriétés physico-chimique**

- Aspect/couleur : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche
- Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol (96%), se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.
- Température de fusion : 108°C à 115°C
- Nom chimique : 6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1, 2, 4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde
- Formule brute :  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$
- Masse molaire : 297.7 g/mol

**b. Structure chimique**



**Figure IV.8 :** Structure chimique de l'Hydrochlorothiazide [40].

**c. Propriétés pharmacologiques :****c.1. Propriétés Pharmacodynamiques :**

La pharmacodynamie de l'HCT est décrite selon le mécanisme d'action suivant :

Les médicaments diurétiques, dont l'hydrochlorothiazide, ont la faculté de favoriser l'élimination d'eau et de sodium au niveau du rein.

Le sodium (le sel) présent dans le sang a la propriété d'attirer l'eau ce qui favorise l'élévation de la pression artérielle.

De plus, le sodium est pourvu d'effets directs sur les parois des artères : il favorise leur contraction, augmente leur résistance ce qui majore la pression artérielle.

L'Hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique et inhibe la réabsorption du chlore et du sodium au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henlé (structure du rein). Ainsi, le sodium et le chlore sont éliminés dans les urines [40].

**c.2. Propriétés Pharmacocinétique**

L'étude d'action d'Hydrochlorothiazide 25mg sur l'organisme après son administration s'effectue comme suite. [41]

- Absorption: L'Hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité après l'administration par voie orale est d'environ 65 % à 75 %. La concentration maximale de l'Hydrochlorothiazide a été atteinte environ deux heures après l'administration
- Distribution : L'Hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais ne passe pas la barrière hémato-encéphalique; il est excrété dans le lait maternel.
- Métabolisme : L'Hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé
- Elimination : L'Hydrochlorothiazide est rapidement éliminé par le rein. Sa demi-vie plasmatique se situe entre 5,6 et 14,8 heures tandis que les concentrations plasmatiques peuvent être décelées pendant un minimum de 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée inchangée en moins de 24 heures.

**IV.1.1.1.2 Présentation des excipients :**

Le médicament Saipril Plus ®, contient de six excipients qui sont illustrés dans le tableau suivant ainsi que leurs rôles [42].

**Tableau IV.2** : les différents excipients et leurs rôles.

<b>Excipients</b>	<b>Rôle</b>
Lactose monohydrate	Diluant
Cellulose microcristalline	Désintégrant
Amidon de maïs	Liant
Jaune orangé S	Colorant
Acide stéarique	Lubrifiant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Eau R	solvant

**Diluant** : un diluant sert surtout à obtenir un volume de poudre suffisant pour fabriquer un comprimé de taille désirée.

**Désintégrant** : son rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou dans les sucs digestif.

**Liant** : c'est une substance qui est propre à former les liaisons chimique donc à réunir tous les composants du comprimé.

**Colorant** : c'est une substance colorée servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou servant à identifier le médicament fini.

**Lubrifiant** : est un produit utilisé pour atténuer les frottements.

#### IV.1.1.2. Appareillages

##### a. Matériels utilisés au niveau de l'atelier de fabrication des comprimés

###### Saipril Plus® :

- Mélangeurs granulateur de type COLLETE de capacité 100kg ;

- Balance de type METTLER;
  - Cuiseur de type CARNACH;
  - Cuveeninox;
  - Calibreur de type VIANNI équipé de grille de 1.25 mm de diamètre ;
  - Séchoir à lit d'air fluidisé (AEROMATIC STREA) ;
  - Comprimeuse rotative de type KILIAN E150 de poinçons de 8 mm ;
  - Machine de conditionnement de type CAM –Itali ;
- b. Matériels utilisés pour le contrôle in process :**
- Balance SARTORIUS
  - Duromètre
  - Friabilimètre
  - Appareil du test de délitement
  - Appareil de mesure du taux d'humidité : Balance infrarouge (Dessiccateur)

## IV.2. Méthodes

### IV.2.1. Formule de fabrication

Elle contient tous les ingrédients et matières premières utilisés dans lors de la fabrication du médicament Saipril Plus 50 mg / 25 mg pour un lot de 93, 404 Kg.

**Tableau IV.3:** Formule de Fabrication.

Désignation des matières premières	Quantité par lot (kg)	Pourcentage(%)
Captopril	20, 00 Kg	21, 41
Hydrochlorothiazide	10, 00 Kg	10,70
Lactose monohydrate	28, 50 Kg	30,51
Cellulose microcristalline (avicel PH101)	23, 60 Kg	25, 26
Amidon de maïs	10, 00 Kg	10, 70
Jaune orangé S	0, 024 Kg	00,025
Acide stéarique	0, 640 Kg	00,68
Stéarate de magnésium	0, 640 Kg	00,68
	93.404 kg	100%

**VI.2.2. Méthodes de fabrication**

Avant d'entamer la fabrication d'un médicament, il faut d'une part, s'assurer de la qualité des matières premières et de tous les ingrédients de la formulation (principe actif, excipients, eau et conditionnement) qui doit être conforme aux exigences de la réglementation. Et d'autre part, il faut vérifier que le procédé de fabrication et la méthode de dosage du PA sont validés et que tout le matériel utilisé est qualifiés.

Après vérification de la qualité du nettoyage et la vérification des pesées, on entame trois grandes étapes principales exigée pour la fabrication de comprimé non enrobé.

**ETAPE N°01: Mélange des poudres****➤ Mélange interne :****Designation de l'opération:**

- ✓ Introduire dans le mélangeur granulateur les matières suivantes par ordre ;
  - ❖ Captopril 20,00 Kg.
  - ❖ Hydrochlorothiazide 10,00 Kg.
  - ❖ Lactose monohydraté 28, 50 Kg.
  - ❖ Cellulose microcristalline (Avicel P101) 23,60 Kg.
  - ❖ Amidon de maïs 08, 10 Kg.
- ✓ Procéder au mélange interne des poudres en actionnant la vitesse du mélangeur à V 95 tour/ min pendant 5 minute

**➤ préparation de la solution liante :**

**Désignation de l'opération :** Dans une cuve en acier inoxydable de 50 Litres ;

**Solution1**

- ✓ Dissoudre dans 27 Litres d'eau purifiée, 0, 024 Kg de colorant jaune orangé S à une température de 95°C.

**Solution 2**

- ✓ Mesurer un volume de 10 Litres d'eau purifiée.
- ✓ Disposer graduellement 1,9 Kg d'Amidon de maïs dans l'eau purifiée à froid.

- ✓ Incorporer la solution 2 dans la solution 1 tout en agitant jusqu'à la formation de l'empois d'amidon.
- ✓ Refroidir cette solution à une température de 35 °C – 40°C.

### **ETAPE N°02: Granulation des poudres**

#### ➤ **Mouillage**

- ✓ Incorporer la solution liante par petites quantité au contenu de mélangeur-granulateur, sous agitation vitesse :
  - ❖ Mélangeur ..... V1 (95 trs/min).
  - ❖ Pendant ..... 10 min.
- ✓ Démasser manuellement le contenu de mélangeur- granulateur

#### ➤ **Séchage.**

##### **Désignation de l'opération:**

Sécher le mélange dans le séchoir à lit d'air fluidisé à une température de 60°C, jusqu'à obtention de d'un taux d'humidité résiduelle du grain inférieur ou égale a 3%.

**NB :** il faut démasser manuellement le grain pendant le séchage.

#### ➤ **Détermination de taux d'humidité résiduelle.**

##### **Désignation de l'opération:**

- ✓ Prélever un échantillon moyen du grain obtenu du récipient à matière mobile durant les 10 dernières minutes de séchage finale.
- ✓ Calibrer l'échantillon moyen.
- ✓ Déterminer le taux d'humidité résiduelle sur la balance à infrarouge (Dessiccateur) pour :
  - ❖ Une prise d'essai de 5g.
  - ❖ Une température de 100°C.
  - ❖ Un temps de 5min.
- ✓ Le taux d'humidité résiduelle doit être inférieur ou égale à 3%.

#### ➤ **Calibrage.**

##### **Désignation de l'opération:**

Calibrer le grain séché sur le calibreur

- ✓ Remettre le grain calibré dans le mélangeur granulateur COLLETTE et mélanger pour 01 minute.

➤ **lubrification et mélange externe.**

**Désignation de l'opération:**

- ✓ Faire passer l'acide stéarique à travers une grille d'ouverture de taille 1,25 mm.
- ✓ Ajouter au mélange les quantités suivantes :
  - ❖ Stéarate de magnésium 0,640Kg.
  - ❖ Acide stéarique 0,640 Kg.
  - ❖ Mélanger la totalité dans le mélangeur granulateur à une vitesse de 95 trs /min, pendant 04 minute.

**ETAPE N° 03 : la compression:**

➤ **Montage de la comprimeuse.**

**Désignation de l'opération**

Procèdes au montage des accessoires de la comprimeuse.

- Les poinçons supérieurs et inférieurs d'un diamètre de 8mm, plat sécable
- La matrice 8mm
- Le sabot d'alimentation, racleur de comprimés, de grain, la dépoussiéreuse et la trémie (communs à tous les comprimés).

➤ **Appareillage:**

Dans la chambre de compression, le système d'alimentation de la chambre demeure immobile, mais l'ensemble matrice + poinçon est en revanche mobilisé, les poinçons font l'objet d'un réglage par l'intermédiaire des galets. La compression est moins brutale que sur machines alternatives et le rendement plus important 100 000 à 1 000 000 Cp/h. [43].

➤ **Mode opératoire :**

Pour le Médicament Saipril Plus il arrive sous forme de poudre bien homogène pour un lot de taille 60 Kg suivant les étapes suivantes :

### 1. **Distribution du mélange ou alimentation :**

- Le poinçon supérieur est relevé.
- Le poinçon inférieur est en position base (position réglée avec précision par un système de vis pour laisser libre un volume déterminé appelé chambre de compression).
- Le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression qui est donc remplie de grain par simple écoulement.

### 2. **Elimination de l'excès de grain (Arasage) :**

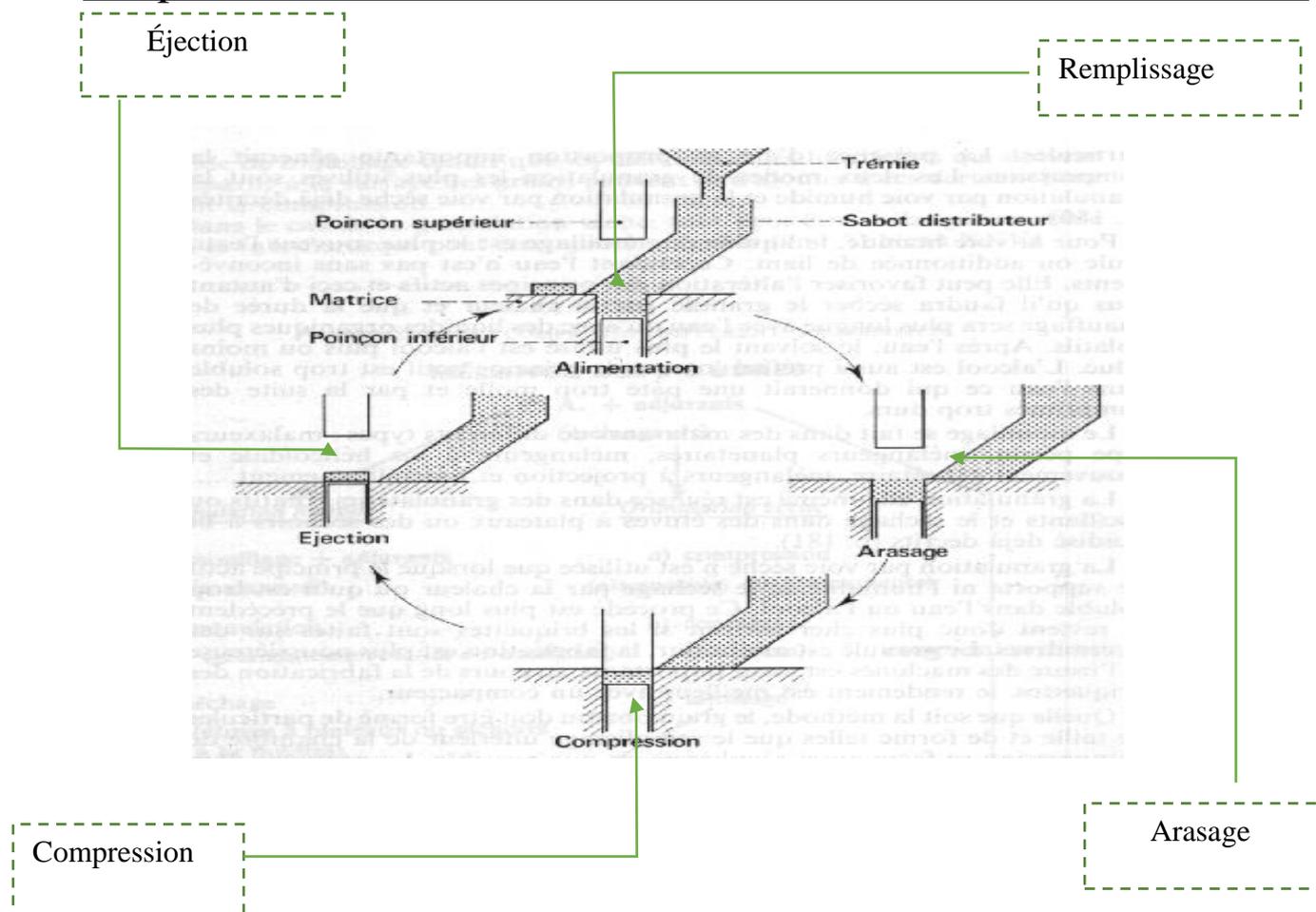
- Les poinçons sont de la même position.
- Le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre au niveau supérieur de la matrice.

### 3. **La compression :**

- Le poinçon inférieur ne bouge pas.
- Le poinçon supérieur descend brutalement et comprime avec force de grain.

### 4. **Ejection :**

- Le poinçon supérieur se soulève, il revient à sa position initiale.
- Le poinçon inférieur s'élève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice.
- Le sabot revient à sa position de départ en déplaçant le comprimé vers une goulotte d'évacuation, et remplit simultanément la chambre de compression pour l'opération suivante



**Figure IV.9 :** Différentes phases de la compression sur une machine alternative [43].

### IV.2.3. Contrôle en cours de fabrication « in process »

C'est une étape cruciale pour la fabrication, elle représente un des éléments essentiels de la construction de la qualité du médicament.

L'OMS souligne dans ses recommandations que « la garantie de la qualité est mieux assurée lorsque le contrôle ultime de la forme pharmaceutique n'est plus que la confirmation et le couronnement de la surveillance étroite et permanente d'une fabrication bien ordonnée »

Nous entendons par cela la confirmation que la qualité du produit final se construit tout au long de son procédé de fabrication ; le contrôle vient à la fin juger de ceci [44] .

#### ➤ Taux d'humidité résiduel :

Prendre un échantillon de 05 g du grain obtenu Calibrer l'échantillon moyen par une balance à infrarouge pour une Température de 100°C durant 05 min.

#### ➤ Le Rendement :

$$\text{Rendement ( R )} = \frac{\text{poids du grain obtenu (Kg)}}{\text{Poids théorique du grain (Kg)}} \times 100 = \frac{\dots}{93,404} \times 100 = \%$$

Les autres tests effectués sont comme ceux qui sont faits pour le produit fini sauf le test de dissolution et le dosage pour les deux principes actifs.

### **IV.3. Contrôle de qualité des comprimés de Saipril Plus ® et Ecazide®**

#### **IV.3.1. Matériels**

##### **IV.3.1.1. Matières Premières**

###### **IV.3.1.1.1. Echantillons d'étude**

Nous avons travaillé sur deux spécialités de comprimés de Captopril / Hydrochlorothiazide dont un princeps qui est Ecazide® et un générique fabriqué au niveau de Sidal qui est Saipril Plus ®. Les boîtes de Cp du lot de la spécialité princeps contrôlé a été fourni par la pharmacie . Les informations générales sur les deux spécialités contrôlées sont regroupées dans le tableau suivant :

**Tableau IV.4:** Information générales sur les deux spécialités de Captopril /Hydrochlorothiazide contrôlées.

	<b>Ecazide</b>	<b>Saipril</b>
<b>Type de spécialité</b>	<b>Princeps Générique</b>	
Forme galénique	Comprimés non enrobe	
Mode d'administration	Voie orale	
Principe actif (PA)	Hydrochlorothiazide / Captopril	
Excipients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactose monohydraté</li> <li>• Cellulose microcristalline (avicel PH101)</li> <li>• Amidon de maïs</li> <li>• Jaune orangé S</li> <li>• Acides téarique</li> <li>• Stéarate de magnesium</li> </ul>	
Dosage et quantité du PA par comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrochlorothiazide 25 mg • Captopril 50 mg</li> </ul>	
Présentation	Comprimé sécable blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe dans une boîte de 30.	Comprimés rose orangé, rond Sécable de 08 mm de diamètre boîte de 30.
Conditionnement primaire	Blister	
Conditionnement secondaire	Petite boîte blanche	
Numéro de lot	028	005
Date de péremption	07/2018	03/ 2019
Prix publique pour une boîte de 30 comprimés.	7.36 €	502, 20 DA.
Laboratoire de fabrication	Europe: BRISTOL-MYERS-SQUIBB.	Algérie : Groupe industriel SAIDAL usine El Harrache.

Pour chaque essai réalisé sur le lot de comprimé de Saipril plus® et Ecazide®, nous avons prélevé un certain nombre de Cp figuré dans le tableau suivant :

**Tableau IV.5:** Quantité de comprimés prélevés par essais réalisés sur le lot de chaque spécialité.

Essais	Nombre de comprimés prélevé	
	Princeps	Générique
Contrôle macroscopique	10	10
Dimension des comprimés	10	10
Test de l'uniformité de masse	22	22
Test de dureté	10	10
Test de friabilité (masse de Cp)	6,5 g	6,5 g
Temps de desegregation	06	06
Test de dissolution	20	20
Masse moyenne	20	20
Test de dosage du PA	06	06

#### IV.3.1.1.2. Réactif utilisés

- L'eau distillée
- HCL 0.1M
- Méthanol
- Substance chimique de référence de Captopril
- Substance chimique de référence de Hydrochlorothiazide.

#### IV.3.1.1.3. Appareillages et autre matériels

##### ➤ Verrerie

- Spatule
- Fiole de 100ml

- Fiole de 50ml
- Pipette de 1ml a trait de jauge
- Seringue avec papier filtre
- Becher
- Les (viols)
- Les flacons
- Agitateur magnétique
- **Appareils utilisés**
- Balance METTLER
- Dissolu test
- HPLC
- Friabilimètre
- Durometere

### **IV.3.2. Méthodes**

Les différents essais réalisés pour contrôler la qualité des Cp, suivent les indications des pharmacopées américaines USP et européenne, elles ont été utilisées comme référentiel principal pour évaluer les résultats des essais.

#### **IV.3.2.1. Contrôle macroscopique**

##### **IV3.2.1.1.Mode opératoire**

Prélever au hasard 10 Cp du lot de la spécialité analysée et procéder à un examen visuel de :

- la forme de chaque Cp ;
- la présence ou l'absence de barre de cassure, ou de gravure ;
- la présence ou l'absence de cassure provoquée par un choc sur chaque Cp (Intégrité) ;
- la texture de la surface de chaque Cp (rugueuse ou lisse) ;
- la couleur en surface de chaque Cp ;
- la couleur dans la masse de chaque Cp cassé.

**IV.3.2.1.2. Critères d'interprétation des résultats**

Nous avons évalué le contrôle macroscopique des Cp contrôlés de la manière suivante :

Pour les 10 Cp d'un même lot de la spécialité contrôlée, il faut que :

- tous les Cp aient la même forme et la même couleur ;
- les Cp prélevés présentent la même barre de cassure ou la même gravure si elle existe ;
- les Cp ne présentent pas de cassures provoquées par un choc ;
- la surface des Cp prélevés soit lisse et brillante s'il n'y a pas de gravure (ni collage, ni grippage) ;
- la couleur soit homogène à la surface des Cp et dans la masse des Cp cassés.

En résumé, au cours du contrôle macroscopique, les 10 Cp de chaque spécialité contrôlée doivent présenter une uniformité d'aspects (couleur, forme et texture) et ne doivent pas révéler d'anomalies (cassures ou couleur anormale) [45].

**IV.3.2.2. Dimension des comprimés [45].****IV.3.2.2.1. Mode opératoire**

Prélever 6 Cp du lot de chaque spécialité analysée et mesurer à l'aide d'un pied à coulisse le diamètre et l'épaisseur de chaque Cp.

**IV.3.2.2.2. Critères d'interprétation des résultats**

Se baser sur les CV de dimensions des Cp, pour apprécier l'uniformité ou l'hétérogénéité de dimensions entre les Cp d'un même lot de spécialité.

**IV.3.2.3. Masse moyenne (M) :**

Consiste à vérifier le poids moyen d'un échantillon de 20 comprimés ; cette phase doit rester entre les limites fixées au départ **29**].

**IV.3.2.3.1. Mode opératoire :**

Peser 20 comprimés prélevés au hasard et déterminer leur masse moyenne à l'aide d'une balance électrique, dotée d'un affichage électrique d'une précision de 0.001.

**IV.3.2.3.2. Expression des résultats :**

La masse moyenne est calculée selon la formule :

$$MM = \frac{\sum_{i=1}^{20} (Pc)}{20}$$

- MM: Masse moyenne.
- Pc : poids de chaque comprimé.
- 20: nombre de comprimés pesés.
- Critères d'acceptabilités :  $N1 = 216.69 \text{ mg} \leq MM \leq N2 = 251.83 \text{ mg}$



**Figure IV.10 :** Balance électrique à haute précision

#### IV.3.2.4. La Friabilité (F) :

##### IV.3.2.4.1. Principe:

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition [30].

##### IV.3.2.4.2. Mode Opérateur :

Prélever un nombre de comprimés qui correspond aussi près que possible à une masse de 6.5 g ( $P_i$ ), et placer les dans le tambour de friabilimètre a l'arrêt de l'appareille, enlever les puis les repeser une autre foi pour avoir le poids finale ( $P_f$ )

##### IV.3.2.4.3. Expression des résultats :

La friabilité est calculée selon la formule

$$F = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

- $P_i$  : poids initial des comprimés.
- $P_f$  : poids finale des comprimés (non fêlés, non fissurés ou non cassés).

Le résultat est exprimé en termes de perte de masse et calculé en pourcentage de la masse initiale.

L'essai est effectué sans répétition toute fois si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse est  $\geq$  à 1 %, répéter l'essai à 2 reprises et calculer les moyens des 3 résultats.

- Critères d'acceptabilité;  $F \leq 1\%$ .



**Figure IV.11** : Friabilimètre

**IV.3.2.5. La dureté(D)** : ou la résistance à la rupture des comprimés.

#### **IV.3.2.5.1. Principe :**

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement [46].

#### **IV.3.2.5.2. Mode opératoire:**

- Le contrôle des comprimés fait toute les 30 min.
- Placez le comprimé entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure.
- Pour chaque détermination, orientez-le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force.
- Effectuez la mesure sur 10 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination.

#### **IV.3.2.5.3.Expression des résultats :**

La dureté est exprimée en kilo poids, on calcule selon la formule :

$$D = \frac{\sum(DC)}{10}$$

- D : Dureté
- DC : dureté de chaque comprimé
- 10 : le nombre des comprimés testés
- Les critères d'acceptabilités :  $N1 < D < N2$  : ( $N1 = 3 \text{ Kp}$  \_  $N2 = 7 \text{ Kp}$ ).



**Figure IV.12 : duromètre**

#### **IV.3.2.6. Epaisseur (E) :**

Le contrôle s'effectue chaque 30 min telle que  $N = 3.5 \text{ mm}$ .

#### **IV.3.2.7. Uniformité de masse de 20 comprimés (mg) :**

##### **IV.3.2.7.1. Principe :**

Ce test indique la masse individuelle de 2 comprimés au plus des 20 comprimés pour s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que 7.5 % mais la masse d'aucun comprimé ne peut s'écarter de plus de 15% [47].

##### **IV.3.2.7.2. Mode opératoire :**

- peser 20 comprimés à la fois,
- déterminer leur masse moyenne.

##### **IV.3.2.7.3. Expression des résultats :**

Les résultats du test d'uniformité de masse sont exprimés selon les deux formules suivantes :

$$T1 = \frac{MM \times 7.5}{100}, \quad T2 = \frac{MM \times 15}{100}$$

- MM : Masse moyenne
- T1, T2 : Variation de poids des comprimés

- 7.5 et 15 : Limites d'intervalle d'acceptabilité d'écartement de la masse moyenne des comprimés.
- 100 : Pourcentage d'écartement de la masse moyenne.
- Les critères d'acceptabilité :  $N1 = 216.69 \text{ mg}$  -  $N2 = 251.83 \text{ mg}$ .

#### **IV.3.2.8. Temps de désagrégation:**

##### **IV.3.2.8.1. Principe :**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se fragmenter, en milieu liquide, dans le temps prescrit [48].

Il est effectué par agitation standardisée de la forme galénique testée, dans le milieu liquide (l'eau en général) à 37° C, dans un tube dont le fond est grillagé.

##### **IV.3.2.8.2. Mode opératoire :**

- L'essai est réalisé sur six comprimés
- Placer six comprimés dans les six tubes cylindriques de l'appareil,
  - Placer in disque dans chaque tube
  - Vérifier de temps en temps la désagrégation des comprimés.

##### **IV.3.2.8.3. Expression des résultats :**

Le temps de désagrégation des comprimés est exprimé en minute.

- Cratères d'acceptabilité : L'essai est satisfaisant si tous les comprimés sont désagrégés en 20 min.



**Figure IV.13 :** Appareille de test de désagrégation [48].

**IV.3.2.9. Test de dissolution : par HPLC****IV.3.2.9.1. Principe :**

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides (telles que les comprimés, les capsules) en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies. Estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif [49].

✓ **Appareil** : Dissolutest ( panier)

✓ **Condition Opératoires** :

Système: panier

Durée de l'essai : 45 min

Milieu de dissolution : Solution d'acide chlorhydrique 0.1N (HCl 0.1N)

Vitesse d'agitation : 50trs/min

Volume du milieu : 900ml

Temps de dissolution : 20min pour Captopril et 30min pour Hydrochlorothiazide

Température:  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

Volume de prélèvement du milieu de dissolution : 5ml (prélèvement manuel à l'aide d'une pipette en verre du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette à 10mm au moins de la paroi du récipient) ;

Temps de prélèvements : 0 – 5 – 10 – 15 – 30 – 45 minutes

Nombre de Cp prélevés : 6 par lot de spécialité contrôlée.

**IV.3.2.9.2. Mode opératoire:****a. Préparation de la solution étalon :**

Dans une fiole de 100ml, peser 27.73 mg d'Hydrochlorothiazide et 55.56mg de Captopril puis compléter au trait de jauge avec le solvant HCl 0.1N et laisser agiter jusqu'à parfaite dissolution Prélever 1 ml de la solution précédente puis compléter à 10ml avec le même solvant.



**Figure IV.13:** Solution étalon

**b. Préparation des échantillons:**

- Dans chaque vase rempli avec du 900ml du milieu dissolution chauffée préalablement à  $37\pm 0.5^\circ$
- Introduire un comprimé de 50/25mg du produit Saipril Plus® dans chaque vase
- Prélever après 20 minutes d'agitation, 5 ml et filtrer à travers des filtres de  $0.45\mu\text{m}$
- Prélever après 30 minutes d'agitation, 5ml et filtrer à travers des filtres de  $0.45\mu\text{m}$



**Figure IV.14:** Test de dissolution (panier).

✓ **Conditions Chromatographiques :**

Colonne : L<sub>11</sub> (colonne phényle) (15cm ; 4.6mm × 5μm)

Débit : 1ml/min

Phase mobile : (eau : 750ml/méthanol : 250ml / acide phosphorique : 0.5ml)

Longueur d'onde : 210nm

Volume d'injection : 20μl

**IV.3.2.9.3. Expression des résultats:**

Le pourcentage (**Q**) de PA dissoute à chaque instant du prélèvement du milieu de dissolution est calculé par la formule suivante :

$$Q = (A_{ech} / A_{et}) \times C_{et} \times 900 \times (\text{titre} / D)$$

**Q** : le pourcentage du principe actif dissous

**A<sub>ech</sub>** : Aire de pic de l'échantillon

**A<sub>et</sub>** : Aire de pic de l'étalon

**C<sub>et</sub>** : Concentration de l'étalon (Captopril ou Hydrochlorothiazide)

**D** : Dose théorique (50mg pour Captopril ou 25mg Hydrochlorothiazide)

**T** : Titre de la matière première (Captopril ou Hydrochlorothiazide).

**900**: Volume du milieu de dissolution en millilitre.

- **Critères d'acceptabilité :**

En se référant à la PA-07 et à la PE-2014, nous dirons que les Cp de Saipril plus® ou d'Ecazide® satisfont à l'essai si la libération de Captopril ( $C_9H_{15}NO_3S$ ) est  $Q \geq 80\%$  en 20 min et la libération de l'Hydrochlorothiazide ( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ) est  $Q \geq 60\%$  en 30min.

**IV.3.2.10. Dosage des deux principes actifs Captopril Hydrochlorothiazide**

La chromatographie qui permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

A l'origine, la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...).[50]

**IV.3.2.10.1. Principe:**

Les composés à séparer (solutés) 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 au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme. [50]

✓ **Condition opératoires:**

➤ Colonne :

-dimensions : L= 0.15 m ; diamètre= 4.6 mm.

- Phase stationnaire: phényle.

- Phase mobile : [Eau – Methanol- Acide phosphorique]:  
[750 Volume - 250 Volume – 0.5 Volume].

➤ Longueur d'onde :  $\lambda = 210$  nm.

➤ Volume injecté = 20  $\mu$ L.

➤ Débit= 01 ml/ min.

**IV.3.2.10.2. Mode opératoire:**

**a.** Solution standard Captopril:

Dissoudre 30.0 mg de Captopril matière dans 25 ml de phase mobile et compléter à 50.0 ml de avec le même solvant.

**b.** Solution standard d'Hydrochlorothiazide:

Dissoudre 30.0 mg d'Hydrochlorothiazide matière dans 25 ml de phase mobile et compléter à 100.0 ml de avec le même solvant.

**c.** Solution à examiner (produit fini) :

Noter le poids moyen de 20 comprimés du produit fini Saipril Plus®, les broyer jusqu'à obtention d'une poudre fine.

Transférer un poids de la poudre équivalente à 15 mg en Hydrochlorothiazide dans une fiole de 50 ml. Ajouter 25 ml de la phase mobile.

Mettre dans un bain à ultrason 15 min, agiter occasionnellement compléter au volume avec la phase mobile, agiter puis centrifuger.

**IV.3.2.10.3.Expression des résultats:****1. Teneur en principe actif Captopril**

$$m_{\text{cap}} = (C \times T / P_{\text{ex}}) \times A_{\text{ex}} / A_{\text{st}} \times \text{PM}$$

$$= (C \times T / (100 - \text{Perte de la dessiccation}) / 100) \times A_{\text{ex}} / A_{\text{st}} \times \text{PM}$$

**2. Teneur en principe actif Hydrochlorothiazide**

$$m_{\text{HCT}} = 2 \times (C \times T / P_{\text{ex}}) \times A_{\text{ex}} / A_{\text{st}} \times \text{PM}$$

$$= 2 \times (C \times T / P_{\text{ex}} \times (100 - \text{Perte de la dessiccation}) / 100) \times A_{\text{ex}} / A_{\text{st}} \times \text{PM}$$

**Avec :**

$m_{\text{cap}}$ : Teneur moyenne en Captopril d'un Cp de Saipril plus® ou de Ecazide® (exprimée en mg).

$m_{\text{HCT}}$ : Teneur moyenne en Hydrochlorothiazide d'un Cp de Saipril plus® ou de Ecazide® (exprimée en mg).

**C** : concentration en « mg/ ml » d' Hydrochlorothiazide dans la solution standard.

**T** : Teneur en Hydrochlorothiazide exprimée en pourcentage.

**P<sub>ex</sub>** : Prise d'essai du produit fini dans la solution à examiner exprimée en mg.

**A<sub>ex</sub>** : Aire de pic correspondant au principe actif Hydrochlorothiazide dans la solution à examiner.

**A<sub>st</sub>** : Aire de pic correspondant au principe actif Hydrochlorothiazide dans la solution standard.

**PM** : Poids moyen du produit fini exprimé en mg.

- **Critères d'acceptabilité** :  $N1 = 45 \text{ mg} \leq D (\text{cap}) \leq N2 = 55 \text{ mg}$   
 $N2 = 22.5 \text{ mg} \leq D (\text{hydro}) \leq N2 = 27.5 \text{ mg}$

**IV.3.3.Analyse statistique**

Les résultats des différents essais effectués lors du contrôle de qualité pour les deux spécialités générique et princeps sont évalués et analysés par les outils statistiques qui suivent : [51].

a. **La moyenne** : c'est l'ensemble des valeurs trouvées du paramètre étudié sur le nombre d'essai.

$$\bar{X} = \sum \bar{x}_i / n$$

b. **Ecart type** : la variabilité, exprimée comme une déviation standard, également appelé écart type  $\sigma$ .

La description de l'étalement d'une distribution peut être affinée. Pour ce faire, on utilise la variance et l'écart-type qui tiennent compte de l'ensemble des données. Plus l'écart-type est faible, plus les données sont dispersées autour de la moyenne. Inversement, plus l'écart-type est élevé, plus les données sont dispersées loin de la moyenne.

$$\sigma = \sqrt{\sum (x_i - \bar{X})^2 / n}$$

c. **Coefficient de variation** : Le coefficient de variation permet de comparer la variabilité de deux séries qui ont des moyennes très différentes ou même qui ne sont pas exprimées dans les mêmes unités puisque le coefficient de variation exprime l'écart-type en pourcentage de la moyenne. Le coefficient de variation donne l'homogénéité de la série, si le coefficient de variation est inférieur à 15%, on considère que les données sont homogènes et inversement, si le coefficient de variation est supérieur à 15%, on dit que les données sont hétérogènes

$$CV = (\sigma / \bar{X}) \times 100$$

*Chapitre V:*

*Résultats et Interprétation*

## V.1. Résultats du Contrôle de qualité en cours de fabrication « in Process »

### V.1.1. Résultats :

Les résultats sont obtenus à partir d'un échantillon de 20 comprimés pour chaque lot

Critères d'acceptabilité :

- Masse moyenne :  $N1 < M < (N1 = 216.69 \text{ mg} - N2 = 251.83 \text{ mg})$ .
- Uniformité de masse :  $N1 = 216.69 \text{ mg} - N2 = 251.83 \text{ mg}$ .
- Dureté :  $N1 < D < : (N1 = 3 \text{ Kp} - N2 = 7 \text{ Kp})$ .
- Friabilité:  $F \leq 1\%$ .
- Epaisseur :  $N = 3.5 \text{ mm}$
- Taux d'humidité résiduel:  $\leq 03 \%$ .
- Rendement  $\approx 100 \%$ .

**Tableau.V.6 :** Résultat statistique des paramètres pharmaco technique (contrôle in process )

Paramètres Temps	Masse Moyenne	Uniformité de masse	Dureté	Friabilité	Epaisseur
9h	/	/	/	0.22	/
9 :30h	234.9	233.8	4.90	0.25	3.57
9 :45h	235.0	236.2	/	/	/
10h	233.9	234.5	5.70	0.31	3.60
10 :15h	234.5	233.9	/	/	/
10 :30H	234.4	234.4	6.20	0.28	3.55
11h	/	/	5.50	0.20	3.55
11 :30h	233.9	234.1	5.50	0.33	3.58
11 :45h	234.5	236.6	/	/	/
12h	236.1	236.1	4.80	0.26	3.58
12 :15h	235.0	233.7	/	/	/
12 :30h	234.4	230.9	4.20	0.22	3.54
12 :45h	234.2	235.1	/	/	/
13h	234.6	233.7	5.20	0.25	3.55
13 :15h	234.5	233.3	/	/	/
13 :30h	234.0	232.8	5.10	0.20	3.50

- **Le Taux d'humidité résiduel :**  $0,012 = 1,2 \%$ .
- **Le Rendement :** poids finale des comprimés obtenus : 92,406 Kg,

Donc le R = 98,99 %.

**V.1.2. Interprétation :** les résultats obtenus lors du contrôle in process ont montré une conformité de chaque test réalisé aux normes exigées de la PE-2014.

## V.2. Résultats du contrôle de qualité du produit fini

### V.2.1. Contrôle visuel

#### V.2.1.1. Résultats :

**Tableau V.7 :** Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp de Saipril plus®.

Aspect	Forme arrondie	Sécabilité	Couleur rose orange	Texture lisse à la surface du Cp	Diamètre : 8 mm
Cp1	+	+	+	+	+
Cp2	+	+	+	+	+
Cp3	+	+	+	+	+
Cp4	+	+	+	+	+
Cp5	+	+	+	+	+
Cp6	+	+	+	+	+
Cp7	+	+	+	+	+
Cp8	+	+	+	+	+
Cp9	+	+	+	+	+
Cp10	+	+	+	+	+

**NB :** Le signe (+) dans le tableau indique la conformité sur les comprimés contrôlés



**Figure V.16 :** Saipril plus®50/25mg.

Tableau V.8 : Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp de Ecazide®

Aspect	Formeovale	Sécabilité	Couleurblanche	Texture lisse à la surface du Cp	Diamètre : > 8 mm
Cp1	+	+	+	+	+
Cp2	+	+	+	+	+
Cp3	+	+	+	+	+
Cp4	+	+	+	+	+
Cp5	+	+	+	+	+
Cp6	+	+	+	+	+
Cp7	+	+	+	+	+
Cp8	+	+	+	+	+
Cp9	+	+	+	+	+
Cp10	+	+	+	+	+

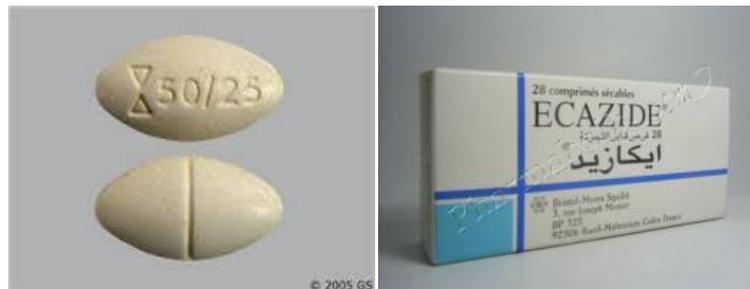


Figure V.17 : Ecazide®50/25mg

#### V.2.1.2. Interprétation :

On constate d'après une analyse visuelle du Saipril Plus® et Ecazide®, que les deux produits n'ont pas un aspect identique l'un à l'autre, on a pour chaque produit une couleur, un goût, et une forme différent à l'autre, ce qui indique que la formule de fabrication n'est officiellement pas la même pour chaque laboratoire mais restent toujours conforme à leur norme au sien de SAIDAL et BRISTOL.

## V.2 .2. Résultats du contrôle pharmaco technique

## V.2.2.1. Test d'uniformité de masse

## V.2.2.1.1. Résultats :

Tableau V.9 : Résultat du test de la masse moyenne du produit Saipril plus®

	Masse comprimés des Saipril plus®	Masse comprimés des Ecazide®
Comprimé 1	231	306
Comprimé 2	234	302
Comprimé 3	231	300
Comprimé 4	233	306
Comprimé 5	237	305
Comprimé 6	234	301
Comprimé 7	233	304
Comprimé 8	234	303
Comprimé 9	234	305
Comprimé 10	236	299
Comprimé 11	233	301
Comprimé 12	236	302
Comprimé 13	232	301
Comprimé 14	234	306
Comprimé 15	235	300
Comprimé 16	231	303
Comprimé 17	232	306
Comprimé 18	234	305
Comprimé 19	242	305
Comprimé 20	238	300
<b>Résultats de Mm</b>	<b>234,2 mg</b>	<b>302.95 mg</b>
<b>Normes de la Mm</b>	<b>216,69à 251,8(mg)</b>	<b>280.23 à325.67 (mg)</b>
<b>Ecart type</b>	<b>2.6</b>	<b>2.4</b>
<b>Coefficient de variation</b>	<b>1.11%</b>	<b>0.79%</b>

## V.2.2.1.2. Interprétation :

Etant donné que la masse moyenne des Cp de Saipril plus® (234.2mg) et celle des Cp Ecazide® (302.95mg), on pourra conclure en se référant aux normes des PE-7, que les Cp de Saipril plus® et ceux d'Ecazide® contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse si aucun des 20 Cp contrôlés dans chaque lot de spécialité ne s'écarte de +/-7,5% de la masse moyenne ou si 2 au plus des 20 Cp contrôlés s'écartent de +/-7,5% de la

masse moyenne et qu'aucun Cp ne s'écarte de  $\pm 15\%$  de la masse moyenne. Pour les avoir, nous avons comparé nos résultats (masse individuelle de chaque Cp pesé) aux normes contenues dans le tableau suivant :

**Tableau V.10 :** Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp de Saipril plus® et Ecazide®.

Spécialités	Masse moyenne d'un Cp	Ecarts limites calculés par rapport à $\pm 7,5\%$ de la masse moyenne d'un comprimé	Ecarts tolérés calculés par rapport à $\pm 15\%$ de la masse moyenne d'un comprimé
Saipril plus® 50mg/25mg	234.2 mg	216,6 mg à 251.8mg	199.08mg à 269,33mg
Ecazide® 50mg/25mg	302.95 mg	280.23mg à 325.67mg	257.51mg à 384,39mg

#### V.2.2.1.2.3. Interprétation :

- **Saipril plus®**

En comparant nos résultats (tableau V.9) aux normes (tableau V.10), nous constatons que la masse individuelle des 20 Cp de Saipril plus® contrôlés varie de 231mg à 242mg et donc aucun des Cp de Saipril plus® contrôlés ne s'écarte de  $\pm 7,5\%$  de la masse moyenne de ses Cp de Saipril plus® (216.6mg à 251.8mg). On conclut alors, en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne 2014 que les Cp de ce dernier contrôlé satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

- **Ecazide®**

En comparant nos résultats (tableau V.9) aux normes du (tableau V.10), nous constatons que la masse individuelle des 20 Cp d'Ecazide® contrôlés varie de 299mg à 306mg et donc aucun des Cp d'Ecazide® ne s'écarte de  $\pm 7,5\%$  de la masse moyenne d'un Cp de ce dernier (280.23mg à 325.67mg). On conclut alors, en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne que les Cp d'Ecazide® contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

## V.2.2.2. Test de Friabilité

## V.2.2.2.1.Résultats

**Tableau V.11:** Masse totale des 20 Cp de Saipril plus® et Ecazide® avant et après le test de friabilité.

Spécialités	Masse totale des 20 Cp avant l'essai	Masse totale des 20 Cp après l'essai
Saipril plus®	6552 mg	6548 mg
Ecazide®	6649 mg	6645mg

**Tableau V.12 :** Pertedemassedes20CpdeSaipril plus® et d'Ecazide®

Spécialités	Perte de massedes 20Cp en milligramme	Perte de masse des 20 Cp en pourcentage de masse totale initiale	Norme pour la perte de masse de 20 Cp
Saipril plus®	0.00061 mg	0,06 %	≤ 1%
Ecazide®	0.0006mg	0,06%	≤ 1%

## V.2.2.2.2.Interprétation :

Les résultats du test de friabilité, qui a consisté à évaluer le taux de perte des comprimés, sous l'effet d'un choc mécanique, permet un taux de perte de 0.06% pour Saipril plus® et Ecazide®, cette valeur est incluse dans la norme de la Pharmacopée Européenne(2014) qui exige un taux de perte inferieurs à 1%. Ce qui fait que ce test est conforme à la norme, ceci indique que ces comprimés sont suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre au court des manipulations et de transport.

## V.2.2.3. Test de dureté

## V.2.2.3.1. Résultats

Tableau V .13 : Duretés ou résistances à la rupture de 10 Cp de Saipril plus® et Ecazide®

	<b>Dureté des Cp de Saipril plus®</b>	<b>Dureté des Cp d'Ecazide®</b>
<b>Comprimé 1</b>	4.20	6,1
<b>Comprimé 2</b>	5.50	6,4
<b>Comprimé 3</b>	5.10	6
<b>Comprimé 4</b>	4.80	5,4
<b>Comprimé 5</b>	4.20	6,5
<b>Comprimé 6</b>	5.50	5,7
<b>Comprimé 7</b>	4.20	5,6
<b>Comprimé 8</b>	4.50	6,4
<b>Comprimé 9</b>	5,10	5,5
<b>Comprimé 10</b>	4.20	6,4
<b>Moyenne</b>	<b>4.87 Kp</b>	<b>6Kp</b>
<b>Normes</b>	<b>3 Kp&lt;DR&lt;7 Kp</b>	<b>3 Kp&lt;DR&lt;7 Kp</b>
<b>Ecart type</b>	<b>0.53</b>	<b>0.4</b>
<b>CV</b>	<b>10.88%</b>	<b>6.66%</b>

## V.2.2.3.2. Interprétation:

A la lecture des résultats du (tableau.13) nous remarquons que la dureté radiale se situe entre 3Kp et 7Kp aussi bien pour Saipril plus® que pour Ecazide®. Ces résultats sont conforme la norme PE 2014, et on note que les Cp d'Ecazide ® sont plus dure que les comprimé de Saipril plus®. Le CV de duretés des 10 Cp d'Ecazide® (6.66%)étant inférieur à celui des 10 Cp de Saipril plus® (10.88%), on conclut que la répartition de duretés des Cp d'Ecazide® est plus uniforme que celle des Cp de Saipril plus®.

**V.2.2.4. Test de Désagrégations****V.2.2.4.1. Résultats****Tableau V.14 :** Résultats du test de désagrégation pour 6Cp de chaque spécialité contrôlée

<b>Spécialité</b> <b>Paramètres</b>	<b>Saipril plus®</b>	<b>Ecazide®</b>
Temps de desegregation	6min	8min
Aspect du résidu des Cp sur la grille après 20 minutes d'essai	Pas de résidus sur la grille	
Aspect du milieu de désagrégation après l'essai	Présence de gros fragments de Cp qui sédimentent rapidement	

**V.2.2.4.2. Interprétation :**

Etant donné qu'au bout de 6 minutes pour le Saipril plus®, 8 minutes pour l'Ecazide® de fonctionnement de l'appareil de désagrégation, on ne retrouve plus de résidus de comprimés sur la grille, ce qui répond exactement à la norme, ceci indique que les principes actifs utilisés sont de bonne qualité (facilement soluble dans l'eau) ce qui permet donc le délitement du médicament et par conséquent sa dispersion dans le corps en un temps réduit.

**V.2.2.5. Dosage du principe actif****V.2.2.5.1. Résultats :****Tableau V.15 :** Donner sur la solution témoin utilisé pour le dosage des deux principes actifs dans les Cp des deux spécialités

<b>PA</b>	<b>Captopril</b>		<b>HCT</b>	
<b>Spécialité</b>	<b>Saipril plus®</b>	<b>Ecazide®</b>	<b>Saipril plus®</b>	<b>Ecazide®</b>
<b>Prise d'essai témoin (mg)</b>	30.31		30.1	
<b>Prise d'essai du broyat</b>	140.7 (mg)			

**Tableau V.16** : Résultat de dosage de Captopril et HCT dans les Cp de Saipril plus® et Ecazide®

PA	Captopril		HCT	
	Saipril plus	Ecazide®	Saipril plus®	Ecazide®
Surface du pic du témoin	20120389	19647287,6	18512096	17552329,6
Surface du pic de l'essai	19862874,4	14589059,3	18342960,5	12826925,2
Masse moyenne mg	234.2	302.95	234.2	302.95
Dosage (mg)	50.17	49	24.4	23.26
Norme	45-55 mg		22,5-27,5mg	

#### V.2.2.5.2. Interprétation :

Les résultats obtenus après le dosage des deux principes actifs Captopril et Hydrochlorothiazide dans Saipril plus® 50mg/25mg par HPLC sont respectivement de 50.17mg et 24.4 mg, ces deux valeurs sont proches de la dose de 50mg/25mg et appartiennent à l'intervalle des normes exigées par la méthode interne de Sidal 2010.

Concernant le médicament de référence Ecazide®, le dosage des deux principes actifs par HPLC ont donné des valeurs de 49mg et 23.26mg et qui se rapproche de la limite supérieure 50mg/25mg, ce qui l'indique ainsi conforme à la norme commandée par la Pharmacopée Européenne 2008.

## V.2.2.6. Test de dissolution

## V.2.2.6.1. Résultats et interprétation du test de dissolution pour les Cp Saipril Plus®

## ➤ Résultats

Tableau V.17 : Pourcentage de Captopril dissous par les Cp de Saipril plus® au cours du test de dissolution

Pourcentages dissous du principe actifs pour les Cp Saipril plus® (%)								
Temps (min)	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Moyenne	Ecart type
0	00	00	00	00	00	00	00	00
5	43.9	53.6	53.1	68.83	85.15	45.5	58.4	14.42
10	68.6	81.8	87.7	87.45	95.1	67.8	81.4	10.11
15	89	93.7	98.05	97.2	99.8	91.1	96	8.91
20	92.1	102.7	102.7	99.25	100.5	100.5	99.4	3.59
30	99.93	110.4	102.4	99.03	100.2	100.5	101.3	3.93
45	98.2	105.2	102.1	98.8	100.3	100.3	100.8	2.34

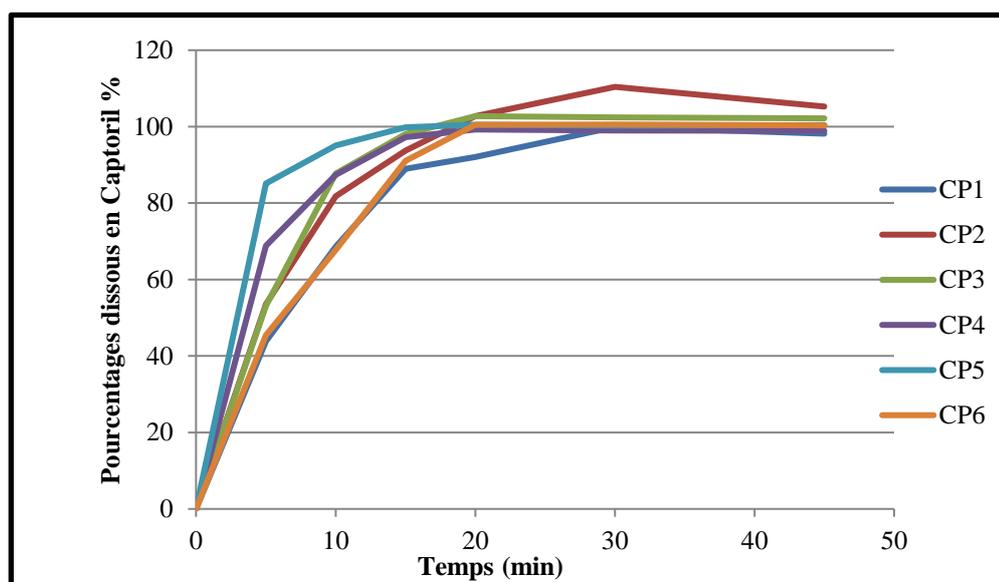
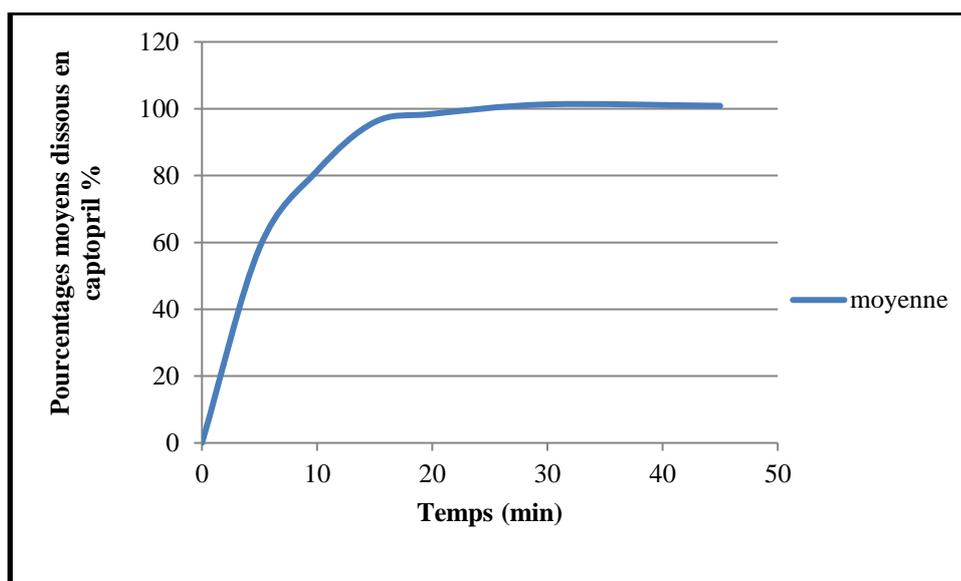


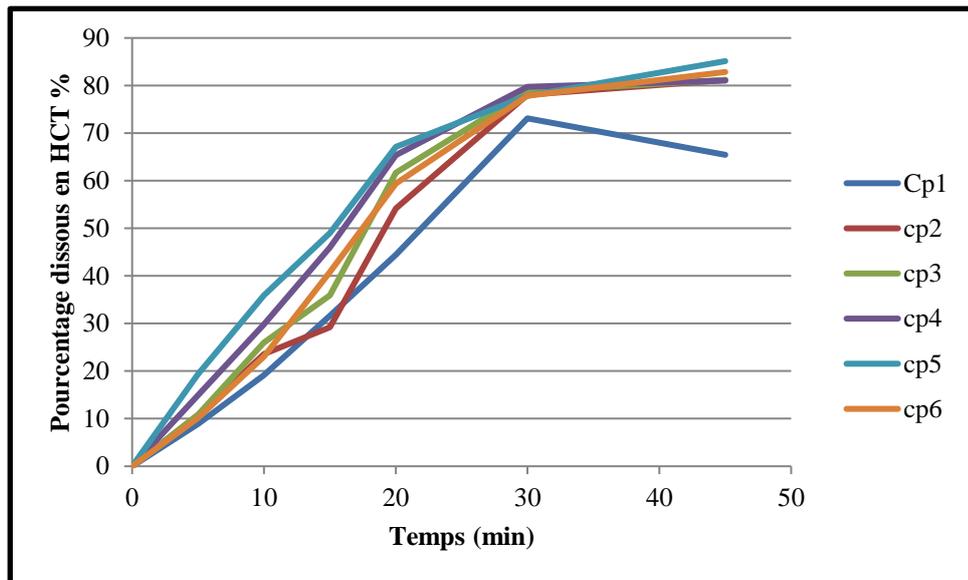
Figure V.18 : Profils de dissolution du Captopril par les 6 Cp de Saipril plus®



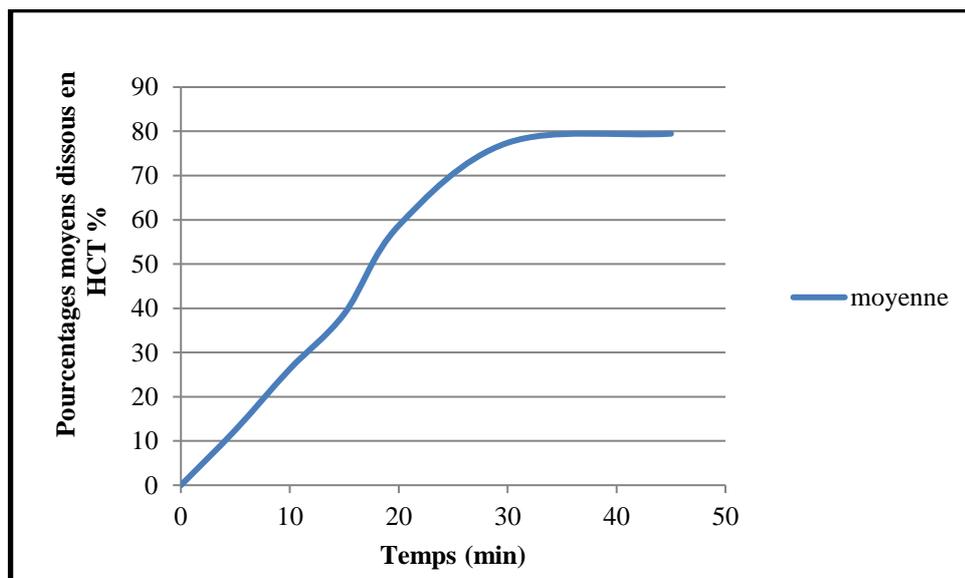
**Figure V.19:** Profil de dissolution moyen du Captopril par les 6 Cp de Saipril plus® aux différents temps de prélèvement.

**Tableau V.18 :** Pourcentage de Hydrochlorothiazide dissous par les Cp de Saipril plus® au cours du test de dissolution

Pourcentages dissous du principe actifs pour les Cp Saipril plus® (%)								
Temps (min)	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Moyenne	Ecart type
0	00	00	00	00	00	00	00	00
5	8,88	10,79	10,82	14,94	19,35	10,19	12,48	3.58
10	19,15	23,61	25,97	29,85	35,96	23,06	26,27	5.39
15	31,62	29,19	35,94	46,00	49,03	40,81	38,76	7.21
20	44,45	54,20	61,70	65,35	67,10	59,41	58,70	7.61
30	73,11	78,03	78,70	79,75	77,86	77,86	77,41	2.09
45	65,42	81,17	81,20	81,04	85,13	82,85	79,47	6.44



**Figure V.20 :** Profils de dissolution de HCT par les 6 Cp de Saipril plus®



**Figure V.21 :** Profil de dissolution moyen de HCT par les 6 Cp de Saipril plus® aux différents temps de prélèvement

➤ **Interprétation :**

A l'analyse du test de dissolution, sur 6 Cp de Saipril plus® examiné, nous avons constaté (tableau V.17, V.18), qu'au bout de 15 minutes, tous les Cp ont leur pourcentage de Captopril dissoute supérieur à **80%**, et au bout de 30 minutes ont leur pourcentage de HCT supérieur à **60%**. On conclut en se référant à la PE-2014 et à la méthode interne de Saidal que les Cp de Saipril plus® satisfont au test de dissolution.

En observant les figures V.18 et V.20, on constate que les Cp de Saipril plus® examinés dans le test de dissolution ont plus ou moins présenté une même cinétique de dissolution pour le Captopril et l'hydrochlorothiazide.

Pour le Captopril : Cette cinétique se caractérise par l'apparition pour tous les Cp examinés, à partir de 15 minutes de dissolution, d'un plateau de pourcentage de Captopril dissous supérieur à **80%**. Cependant une légère dispersion de la série, s'observe dans la zone de montée (5<sup>ème</sup> à 15<sup>ème</sup> minute).

Pour le hydrochlorothiazide : Cette cinétique se caractérise par l'apparition pour tous les Cp examinés, à partir de 30 minutes de dissolution d'un pourcentage de l'HCT dissous supérieur à **60%**, une légère dispersion aussi de la série s'observe du 10<sup>ème</sup> à 20<sup>ème</sup> minutes de la cinétique de dissolution.

#### V.2.2.6.2. Résultats et interprétation du test de dissolution pour les Cp d'Ecazide® :

##### ➤ Résultats :

**Tableau V.19:** Pourcentages de Captopril dissous par les Cp d'Ecazide® au cours du test de dissolution.

Pourcentages dissous du principe actifs pour les Cp Ecazide ®(%)								
Temps (min)	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Moy	Ecart type
0	00	00	00	00	00	00	00	00
5	69.7	83.9	90.8	85.3	90.8	91.1	85.3	7.52
10	97.3	101.7	103.6	100.9	99.8	100.08	94.55	13.55
15	114.3	109.7	117.05	103.5	99.6	99.5	107.3	6.87
20	92.9	102.3	98.4	101.3	101.3	97.9	99.06	3.16
30	101.1	107.9	104.7	104.2	100.07	99.2	102.85	2.69
45	103.85	106.76	106.29	101.4	95.29	102.01	102.6	3.82

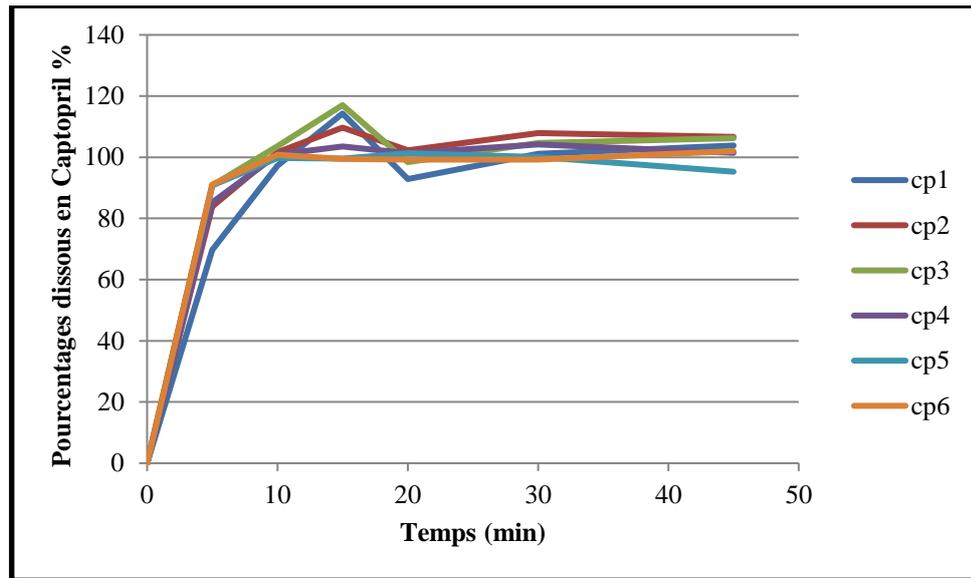


Figure V.22: Profils de dissolution de Captopril par les 6 Cp d'Ecazide®

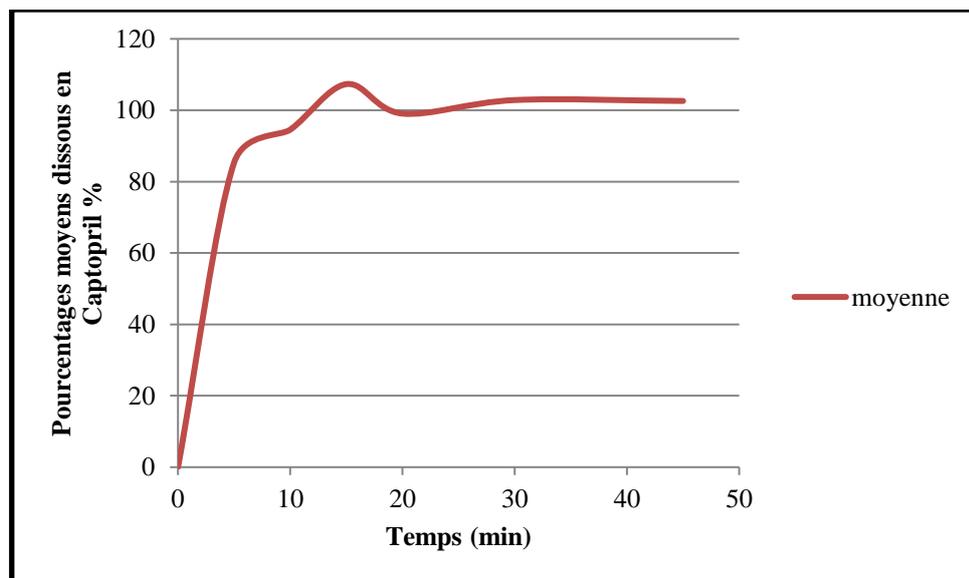
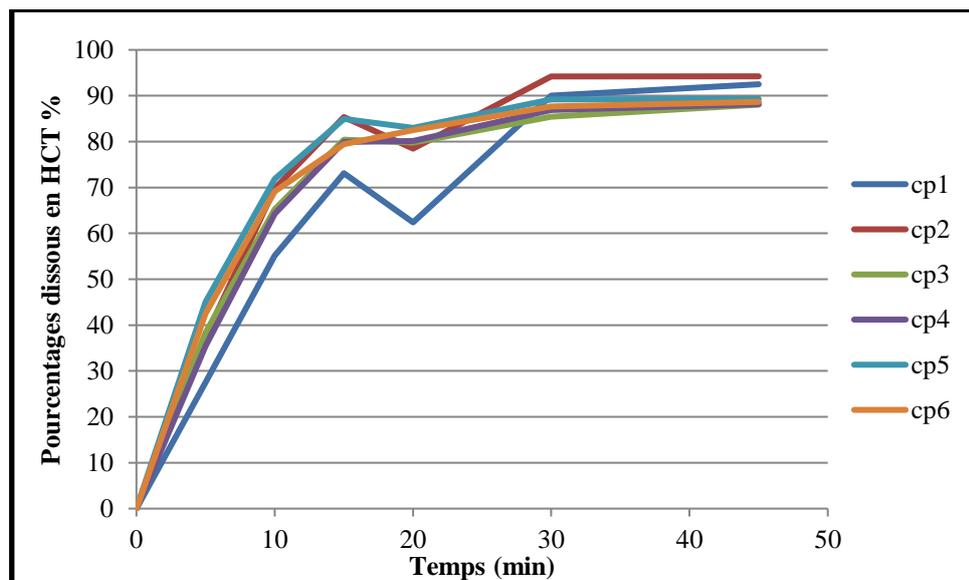


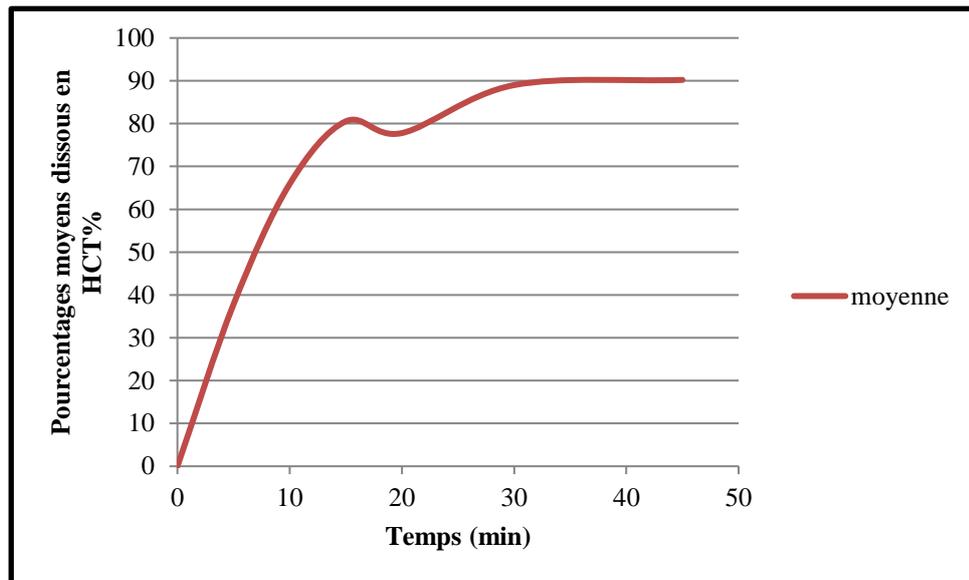
Figure V.23 : Profil de dissolution moyen de Captopril par les 6 Cp d'Ecazide® aux différents temps de prélèvement.

**Tableau V.20 :** Pourcentages de Hydrochlorothiazide dissous par les Cp d'Ecazide® au cours du test de dissolution

Pourcentages dissous du principe actifs pour les Cp Ecazide ®(%)								
Temps (min)	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Moyenne	Ecart type
0	00	00	00	00	00	00	00	00
5	27,50	37,53	38,37	35,46	45,04	42,55	37,8	5.18
10	55,13	69,75	65,22	64,24	71,85	69,16	65,9	5.79
15	73,12	85,38	80,41	79,96	84,92	79,42	80,53	4.06
20	62,36	78,47	79,80	80,12	83,02	82,51	77,8	7.04
30	90,02	94,17	85,44	86,91	89,22	87,67	89	2.78
45	92,50	94,23	88,06	88,17	89,31	88,66	90,2	2.35



**Figure V.24 :** Profils de dissolution HCT par les 6 Cp d'Ecazide®



**Figure V.25** : Profil de dissolution de HCT moyen par les 6 Cp d'Ecazide® aux différents temps de prélèvement.

➤ **Interprétation :**

A l'analyse du test de dissolution, sur 6 Cp de Ecazide® examiné, nous avons constaté (tableau V.19, V.20), qu'au bout de 15 minutes, ils ont libéré plus de **80%** de Captopril. De plus, aucun Cp sur les 6 examinés au total, n'a libéré moins de **99.5%**, et au bout de 30 minutes ont leur pourcentage de HCT supérieur à **60%**. On conclut en se référant à la PE-2014 et à la méthode interne de Sidal que les Cp d'Ecazide® satisfont au test de dissolution.

En observant les figures (V.21, V.23), on constate que les Cp de Ecazide® examinés dans le test de dissolution n'ont pas présenté pour la plupart, des cinétiques de dissolution superposables pour le Captopril et l'hydrochlorothiazide.

Pour le Captopril : cette cinétique se caractérise par l'apparition pour tous les Cp examinés, à partir de 15 minutes de dissolution, d'un plateau de pourcentage de Captopril dissous supérieur à **80%**, cependant une légère dispersion de la série, s'observe dans la zone démontée (5<sup>ème</sup> à 15<sup>ème</sup> minute).

Pour l'hydrochlorothiazide : cette cinétique de caractérise par l'apparition pour tous les Cp examinés, à partir de 30 minutes de dissolution un pourcentage de l'HCT dissous est supérieur à **60%**, une légère dispersion aussi de la série s'observe du 15<sup>ème</sup> à 20<sup>ne</sup> minutes de la cinétique de dissolution

### V.2.2.6.3 Récapitulatif du test de dissolution pour les Cp de Saipril plus® et Ecazide®:

Les pourcentages de Captopril/HCT libérés en 45 minutes par les Cp de Saipril plus® et d'Ecazide® sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau V.21:** Pourcentages de la teneur théorique en Captopril/HCT dissous en 45 minutes du test de dissolution pour les Cp de Saipril plus® et Ecazide®

<b>Pourcentages de CAP/HCT dissous en 45 minutes du test de dissolution (%)</b>				
<b>Spécialité</b>	<b>Saipril plus®</b>		<b>Ecazide®</b>	
PA	Captopril	HCT	Captopril	HCT
Cp 1	98.2	65.42	103.85	92.50
Cp2	105.27	81.7	106.76	94.23
CP 3	102.15	81.20	106.29	88.06
Cp4	98.88	81.04	101.4	88.17
Cp5	100.38	85.13	95.29	89.31
Cp6	100.30	82.85	102.01	88.66
<b>Moyenne(%)</b>	<b>100.87</b>	<b>79.47</b>	<b>102.6</b>	<b>90.2</b>
<b>Ecarttype (%)</b>	<b>2.32</b>	<b>6.44</b>	<b>3.82</b>	<b>2.35</b>
<b>CV (%)</b>	<b>0.39</b>	<b>8.10</b>	<b>0.63</b>	<b>2.60</b>

### V.2.2.6.4 Comparaison des cinétiques de dissolution entre les Cp de Saipril Plus® et Ecazide®

L'homogénéité intra-lot de cinétique de dissolution de Captopril sur les Cp de Saipril plus® et Ecazide® sont confirmées par le CV des pourcentages de Captopril dissous en 45min, d'une valeur de **0.39%** pour les Cp de Saipril plus® et une valeur de **0.63%** pour les Cp d'Ecazide®.

On constate que les valeurs des CV du Captopril pour les deux spécialités se rapprochent, ce qui prouve la similarité entre les deux profils de dissolution du Captopril à partir du générique et son princeps.

Une homogénéité intra-lot de cinétique de dissolution entre les Cp de Saipril plus® et l'homogénéité intra-lot de cinétique de dissolution entre les Cp d'Ecazide® sont confirmées par le CV des pourcentages de HCT dissous en 45min, d'une valeur de **8.10%** pour les Cp de Saipril plus® contre une valeur de **2.60%** pour les Cp d'Ecazide®.

Néanmoins, On constate que l'homogénéité intra-lot de cinétique de dissolution de HCT entre les Cp de Saipril plus® est inférieur à celle des Cp d'Ecazide®, et ce, pour la valeur de CV qui est égale à **8.10%** pour les Cp de Saipril plus® mais comme cette valeur est inférieur à 15%, la distribution du pourcentage de HCT dissout autour de la moyenne reste homogène.

### V.3. Discussion générale

**Tableau V.21** : Résumé des résultats du produit fini Saipril plus et Ecazide®

Analyses effectuées	Résultats		Norme
	Saipril plus® (Générique)	Ecazide® (Référence)	
Masse moyenne	234.2 mg	302.5mg	Générique : [216.6 ; 251.8] Référence:[280.23 ; 302.67]
Friabilité	0.06%	0.06%	≤ 1%
Dureté	4.87 Kp	6Kp	3KP<DR<7Kp
Le temps de désagrégation	6 min	8 min	≤20 min
Dissolution	Captopril : 99.4% HCT : 77.41%	Captopril : 99.06% HCT : 89 %	Captopril : >80% à 20min HCT : > 60% à 30min
Dosage	Captopril : 50.17 HCT : 24.4 mg	Captopril : 49 mg HCT : 23.36 mg	Captopril : 45-55mg HCT : 22.5-27.5 mg

L'étude réalisée consiste à contrôler et comparer la qualité du produit fini du médicament générique (Saipril plus®) et sa spécialité de référence (Ecazide®), les résultats obtenus ont montré :

- ✓ **Concernant le plan pharmaco technique :** le test de la masse moyenne, l'uniformité de masse, le test de friabilité, la dureté, le temps de désagrégation ont donné des résultats dans les normes de la méthode interne de Sidal et de la PE-2014
- ✓ **Sur le plan physico-chimique :** le dosage des deux principes actifs Captopril et HCT ont donné aussi des résultats conformes aux normes exigées par la PE-2008/2014.
- ✓ **Sur l'étude de la cinétique de dissolution :** l'analyse statistique qui comprend le calcul de l'écart type et le coefficient de variation nous ont permis d'étudier la variabilité et la dispersion des données et que les résultats ont montré une similarité des profils de dissolution des deux spécialités générique et princeps pour les deux principes actifs.

A l'issu de l'ensemble des résultats obtenus, on peut conclure que le générique Saipril plus® est équivalent du point de vue pharmaceutique et pharmaco technique à sa spécialité Ecazide®, et ce grâce aux résultats du contrôle de la qualité conformes aux spécifications de la réglementation. Le dosage des deux principes actifs dans les deux spécialités répond aux exigences de la PE, ce qui nous confirme l'équivalence en termes d'efficacité thérapeutique

*Conclusion*

*Générale*

Ce travail nous a permis de mettre le point, bien que réalisé avec des matériels limités, nous donne une idée assez claire, sur la qualité des comprimés d'un princeps et d'un générique de Captopril/ Hydrochlorothiazide.

En se référant principalement à la pharmacopée Européenne 2014, les essais ont montré que les comprimés du princeps et du générique de Saipril plus® sont de qualité satisfaisante. Cependant, en se basant essentiellement sur les résultats du test de dissolution in vitro, ainsi les essais de contrôle de la qualité des comprimés qui se résument essentiellement aux essais pharmaco techniques, nous ont permis, non seulement de contrôler la qualité des Cp d'un générique et d'un princeps de Saipril plus®, mais aussi d'évaluer par comparaison, la qualité de ces derniers.

Au cours de ce travail, nous avons entre autre constaté, que le test de dissolution in vitro se présente comme le test le plus complet, pour contrôler la qualité des comprimés. En effet, il semble inclure les différents essais que sont le dosage du PA, l'uniformité de teneur (dissolution du PA dans chaque Cp) et le test de désagrégation du Cp (dissolution du PA se fait après la désagrégation du Cp).

Il est néanmoins capital de garder à l'esprit que le contrôle de la qualité, n'est pas une fin en soi et qu'il peut, s'il est utilisé seul, conduire à de fausses sécurités ou à des rejets irrationnels de médicaments en raison de l'utilisation de méthodes d'analyse non appropriées. Il faudra donc s'intéresser aussi aux études de stabilité et de bioéquivalence des médicaments génériques qui sont respectivement les garants de leur sécurité et de leur efficacité [52]. Rappelons à cet effet que la santé du patient qui doit être le principal souci du pharmacien, passe non seulement par la qualité du médicament, mais aussi par sa sécurité et son efficacité.

On conclue que notre médicament générique fabriqué au sein de Sidal satisfait aux critères de qualité et d'efficacité requise. Et donc ils représentent une bonne alternative aux traitements des maladies de la tension artérielle lorsqu'on les substitue aux médicaments de référence. Ce qui nous mène à démontrer par notre travail que la qualité des génériques fabriqués en Algérie par l'entreprise Sidal permet de garantir la mise sur le marché d'un médicament répondant aux normes les plus strictes en termes de contrôle de qualité.

*Références*

*Bibliographique*

## Références Bibliographiques

- [1] **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits De Santé (2011)**. Bonnes Pratiques de Fabrication : Bulletin Officiel, Vol. 08/0bis p .13
- [2] **Claire .E(2003)**. Qualification d'une ligne de conditionnement .Doctorat en Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Nante.p10
- [3] **Techenar .N (2012)**. Qualification et validation d'une forme liquide. Master en Pharmacie industrielle, Faculté de technologie, Université de Abou Bekr Belkaid. Tlemcen p11
- [4] **Cnuced/OMC,(1996)**. Application des systèmes de gestion de la qualité ISO 9000 .Genève.
- [5] **Margerand J, Gillet-Goinard F, (2006)**. Manager la qualité pour la première fois : Conseils Pratiques. Groupe Eyrolles.
- [6] Cour en 2<sup>ème</sup> année Master (Assurance de qualité)
- [7] **Bonnes Pratiques de Fabrication (1998)**, Bulletin officiel, 5<sup>ème</sup> édition
- [8] **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits De Santé (2009)**. Bonnes Pratiques de Fabrication. Paris : Bulletin Officiel, Vol. 2009/0bis.
- [9] **Kechemir.N (2012/2013)**, Validation d'un Procédé de fabrication d'une forme sèche Lyrica® Gélule. Master en Pharmacie industrielle, Faculté de Technologie, Université de Abou Bekr Belkaid.Tlemcen pp10
- [10] **Mersellab.N ,Angoud .H (2014/2015)**. «Contrôle physico- chimique, microbiologique et Toxicologiques d'une solution injectable CLOFENAL 75mg/3ml .Master en Analyse Biologique et Biochimique, Faculté des Sciences de la Nature et de la vie et Sciences de la Terre, Université Djilali Bounama. Chlef.
- [11] **Ouazouz.M (2013/2014)**. Etude d'un produit pharmaceutique, médicament générique à usage humain. Doctorat en Biochimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar d' Annaba.
- [12] **Gilles.B, Charles.C**. Guide de bon usage du médicament,. 2<sup>ème</sup> édition, lavasier p8

- [13] **Brahimi.M, Boukabous.M (2012/2013)**. Etude comparative de la cinétique de dissolution du générique Rénipril® (5mg) et de sa spécialité Triatec® (5mg) et contrôle pharmaceutique du générique .Master en Génie pharmaceutique, Faculté de Génie mécanique et Génie des procédés, Université des Sciences et de technologie. Houari Boumediene.
- [14] **Viault.C (2006)**. Développement galénique d'un médicament générique : du pré formulation à la formulation d'un comprimé immédiate .Doctorat en Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université Nantes
- [15] **OMS, 2008**, Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multi source (génériques): manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique
- [16] **M'rabet.I (2010)**. Etude comparative du profil de dissolution du médicament princeps et générique selon les différentes classes .Master en Science Technologie, Faculté de Technologie, Université des Sciences et de la Technologie Houari-Boumediene
- [17] Le médicament générique(2012) Bulletin bimestriel édité par l'association du corps médicale privé de la wilaya de Chlef. N° 43.
- [18] **Abedlghani.F(2016)**, article le midi libre quotidien national d'information, L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie.
- [19] Pharmacopée Européenne (2014), 8<sup>ème</sup> édition. Version électronique
- [20] **Whelre.P(2012)**, « Pharmacie galénique ; formulation et technologie pharmaceutique », 2<sup>ème</sup> édition
- [21] **Cherifi. O, Nezar. L (2011-2012)**. Validation rétrospective du procédé de fabrication et contrôle de qualité de produit Saipril Plus 50/ 25 mg, ingénieur d'état en biologie UMBB.
- [22] Document Sidal
- [23] **Montagnac.E (2010/2011)**, Formes pharmaceutiques UE2.11.S1
- [24] **Aiache.J.M, Aiache.S, Renoux.R(2001)**. Initiation à la connaissance du médicament, 4<sup>ème</sup> édition .Masson.

- [25]Enderlin .E, Guillon.LV, leminckx.M (2007/2008), Variations pharmaco techniques des comprimés en cours de stockage, Doctorat en Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard .Lyon 1
- [26]LeHir (2001) \_ A .Vie d'un médicament, de la conception aux bonnes pratiques de fabrication : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8<sup>ème</sup>édition .Masson, 2001.p :1-35.
- [27]LeHir (2001) \_B Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8<sup>ème</sup> édition .Masson, 2001.p:251-77.
- [28]Pharmacopée européenne(2004) ,5<sup>ème</sup>Edition.Version électronique (CD-ROM)
- [29]Lncpp/ cecomed(2010), contrôles pharmaco technique.
- [30]Koissi Joel. F (2008), Contrôle de qualité des comprimés non enrobé cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline , Faculté de Pharmacie , Université Mouhamed .V
- [31] Test pharmaco technique, Wynsep[www.wynsep.com](http://www.wynsep.com)
- [32]A.LeHir(2001) \_C, Biodisponibilité des formes orales. I:Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8<sup>ème</sup> édition .Masson, p:290- 304.
- [33]Shayne Cox Gad (2008). Production and Processes, 1<sup>ère</sup> édition
- [34]Olssan.S(2013), Sécabilité des comprimés et impact sur l'uniformité demasse, Master en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Genève
- [35]Gherrarba.H, Imouden.I (2014/2015) .Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nauseidum : Etude qualitative et statistique. Master en Genie pharmaceutique, Faculté des Sciences et de Technologie, Université Djilali Bounaâma - Khemis Miliana
- [36]Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz>.
- [37]Ounissi.A (2014), Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de L'entreprise SAIDAL, Master en pharmacie industriels, Faculté de Technologie, Université Abou-Bekr Belkaid.Tlemcen.
- [38]Le dictionnaire VidalR (2009), 85<sup>ème</sup> Edition , Paris , 2656 p.
- [39]Taketomo .C, Hodding. J, Kraus .D.Paediatric dosage handbook15 édition, Hudson: Lexi-Comp, p1998, 1600 p.

- [40]Rousseau.H (2014). Mise au point d'une suspension buvable d'hydrochlorothiazide. Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Poitiers
- [41]Hyzaar®(2014), comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide, Canada.
- [42] contrôle physicochimique, pharmaco technique et validation d'un médicament générique Saipril plus 50mg- 25mg par HPLC ; SAIDAL, Juin 2009.
- [43]Le Hir(2001). J.C.Chaumiel. D. Brossard.Pharmacie galénique. Bonne pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition
- [44]Miri .F(2014). Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie, Master en pharmacie industrielle, faculté de technologie, Université Abou Bekr Belkaid .Tlemcen
- [45]Tall.L(2006), Contrôle qualité de princeps et génériques de comprimés de Metformine : A propos de 7 spécialités, Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed Vde Rabat.
- [46]le vacher. E (2006), technique d'industrie pharmaceutique
- [47]Méthode interne de Sidal (2014)
- [48]Pharmacopée Européenne (2014), 8ème édition, version électronique (internet, clé USB)
- [49]Wehrlé. P(2007). Contrôle biopharmaceutique des formes orales Solides .In: Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine, p:96105
- [50]HPLC, principe et appareillage ; Janvier 2010
- [51]Wonnacott H et J (1995). Statistique: Economies, Gestion, Sciences, Médecine. Ed. Economica, 4ème édition.
- [52]Andriollo.O, Machuron.L, Videau.J.Yetal(1997), Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement la qualité du médicament essentiel multisource.STP Pharmapratiques7(6) ,1997.p:412-429.

*Annexe*

## Annexe

### I. 1. Contrôle des matières premières :

Avant toute formulation d'un médicament, le contrôle de qualité de matière première (principes actifs et excipients) rentrant dans sa composition est nécessaire. Les différentes méthodes de contrôle utilisées pour réaliser ce travail sont celles préconisées par la pharmacopée européenne 2014 et qui reposent sur l'étude de caractères organoleptiques, l'identification, les essais limites et le dosage.

Le contrôle physicochimique est effectué sur les matières premières représentées dans le tableau suivant :

**Tableau I.1:** Formules chimiques des matières premières.

<b>Matières premières</b>	<b>Formule brute</b>
<b>Hydrochlorothiazide (HCT)</b>	$C_7H_8ClN_3O_4S_2$
<b>Captopril</b>	$C_9H_{15}NO_3S$
<b>Cellulose microcristalline</b>	$C_6nH_{10n+2}O_{5n+1}$
<b>Lactose monohydraté</b>	$C_{12}H_{22}O_{11}$
<b>Amidon de maïs</b>	$C_6H_{10}O_5)_n$
<b>Acide stéarique</b>	$C_{18}H_{36}O_2$
<b>Stéarate de magnésium</b>	$Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$

### I.1.1. Hydrochlorothiazide (HCT) :

**Tableau I.2:** les tests de contrôle physicochimique de l'HCT.

	<b>Tests</b>	<b>Normes</b>
<b>Caractères Organoleptiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspect et couleur</li> <li>- Solubilité dans :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau R</li> <li>• Acétone R</li> <li>• Ethanol R</li> <li>• Solution d'hydroxyde de sodium à 0.1 M.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Très peu soluble</li> <li>• Soluble</li> <li>• soluble</li> <li>• très soluble</li> </ul>
<b>Identification</b>	Par spectroscopie IR	Comparable avec le spectre de référence.
	Par UV- Visible.	Le rapport entre l'absorbance mesurée au maximum à 273 nm et l'absorbance mesurée au maximum à 323 nm est de 5,4 à 5,7.
	Par CCM	La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.
<b>Essais limites</b>	Acidité ou alcalinité	≤ 0,4ml d'acide chlorhydrique à 0,01 M.
	Chlorures	≤ 100 ppm.
	Perte de la dessiccation	≤ 0,5 %.
	Cendres sulfuriques	≤ 0,1 %.

### I.1.2. Captopril :

**Tableau I.3** : les tests de contrôle physicochimique de Captopril.

<b>Tests</b>		<b>Normes</b>
<b>Caractères Organoleptiques</b>	- Aspect et couleur	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.  • soluble • Soluble • soluble • très soluble
	- Solubilité dans :  • Eau R • Dichlorométhane. • Methanol R • Solution d'hydroxyde de sodium à 0.1 M.	
<b>Identification</b>	Par spectroscopie IR	Comparable avec le spectre de référence.
<b>Essais limites</b>	Aspect de la solution S	Limpide et incolore
	pH de la solution S	2 à 2,6
	Pouvoir rotatoire	-127 à -132
	Perte à la dessiccation	≤ 0,1 %
	Cendres sulfuriques	≤ 0,2 %

### I.1.3. Cellulose microcristalline :

**Tableau I.4 :** les tests de contrôle physicochimique de Cellulose microcristalline.

Tests		Normes
<b>Caractères Organoleptiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspect et couleur</li> <li>- Solubilité dans :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau R</li> <li>• Acétone R</li> <li>• Ethanol R</li> <li>• Acide sulfurique dilué R</li> <li>• Solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/l.</li> </ul> </li> </ul>	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratiquement insoluble</li> </ul>
<b>Identification</b>	Réaction chimique	Coloration en bleu violet
<b>Essais limites</b>	Détermination du pH	5 à 7,5
	Conductivité	La conductivité de la solution à examiner n'excède pas celle de l'eau de plus de 75 $\mu\text{s} / \text{cm}$

#### I.1.4. lactose monohydraté :

**Tableau I.5** : les tests de contrôle physicochimique de lactose monohydraté

Tests		Normes
<b>Caractères Organoleptiques</b>	- Aspect et couleur	Poudre blanche ou sensiblement blanche.  • Soluble mais lentement • Pratiquement insoluble
	- Solubilité dans : • Eau R • Ethanol R	
<b>Identification</b>	Par spectroscopie IR	Comparable avec le spectre de référence.
	Réaction chimique	Coloration rouge.
<b>Essais limites</b>	Acidité ou alcalinité	$\leq 0,4$ ml d'Hydroxyde de sodium à 0,1 M.
	Aspect de la solution	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB7.
	Pouvoir rotatoire	+ 54,4 à + 55,9
	Absorbance	L'absorbance mesurée de 210 à 220 nm n'est pas supérieure à 0,25, et celle mesurée de 270 à 300 nm n'est pas supérieure à 0,07
	Cendres sulfuriques	$\leq 0,1$ %

### I.1.5. Amidons de maïs

**Tableau I.6:** les tests de contrôle physicochimique de l'amidon de maïs.

<b>Tests</b>		<b>Normes</b>
<b>Caractères Organoleptiques</b>	- Aspect et couleur	Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.
	- Solubilité dans : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau froide R</li> <li>• Ethanol R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratiquement insoluble</li> <li>• Pratiquement insoluble</li> </ul>
<b>Identification</b>	Chauffage	Formation d'un empois trouble et liquide
	Réaction chimique	Coloration rouge-orange à bleue foncé qui disparaît par chauffage.
<b>Essais limites</b>	pH	4 à 7
	Fer	≤ 10 ppm
	Perte à la dessiccation	≤ 15 %
	Cendres sulfuriques	≤ 0,6 %

### I.1.6. Acide stéarique:

**Tableau. I.7 :** les tests de contrôle physicochimique de l'Acide stéarique.

<b>Tests</b>		<b>Normes</b>
<b>Caractères Organoleptiques</b>	- Aspect et couleur	Cristaux blancs, floconneux et cireux, masse solide blanche à blanc jaune. <ul style="list-style-type: none"><li>• Pratiquement insoluble</li><li>• Soluble</li><li>• Soluble</li></ul>
	- Solubilité dans : <ul style="list-style-type: none"><li>• Eau R</li><li>• Ethanol R</li><li>• Ether de pétrole (50 – 70° C).</li></ul>	
<b>Essais limites</b>	Aspect de la solution	Le liquide obtenu n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin JB7
	Acidité	Absence de coloration rouge.
	Indice d'iode	$\leq 04 \%$ .

### I.1.7.stéarate de magnésium:

**Tableau. I.8:** les tests de contrôle physicochimique de stéarate de magnésium.

<b>Tests</b>		<b>Normes</b>
<b>Caractères Organoleptiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aspect et couleur</li><li>- Solubilité dans :<ul style="list-style-type: none"><li>• Eau R</li><li>• Ethanol</li></ul></li></ul>	Poudre blanche très fine, légère, onctueuse au touché. <ul style="list-style-type: none"><li>• Pratiquement insoluble</li><li>• Pratiquement insoluble</li></ul>
<b>Identification</b>	Réaction de magnésium	Il se forme un précipité cristallin blanc.
<b>Essais limites</b>	Acidité ou alcalinité	$\leq 0,5$ ml d'acide chlorhydrique à 0,01 M
	Chlorure	$\leq 0,01$ %
	Sulfate	$\leq 0,5$ %
	Perte à la dessiccation	$\leq 06$ %.
<b>Dosage</b>	Teneur en magnésium	4 à 5 %

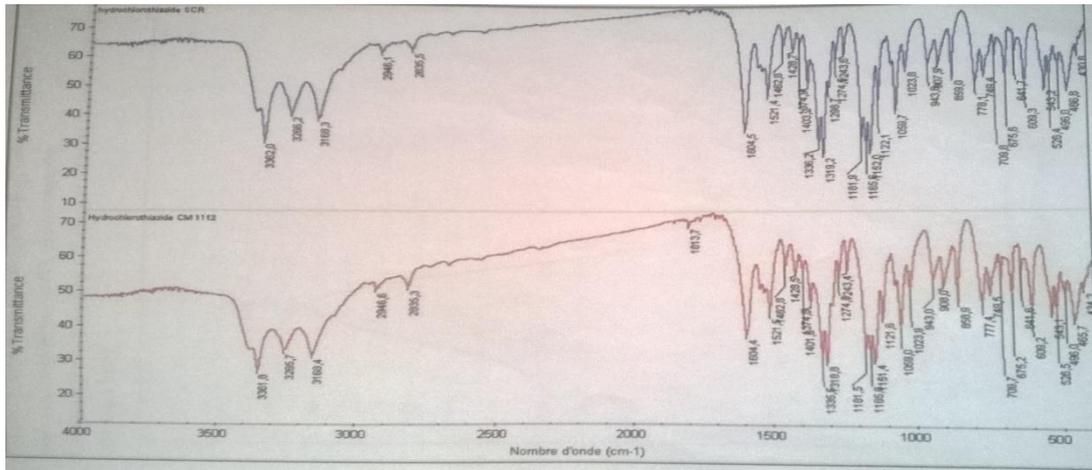
## II.1. Résultats de contrôle de qualité des matières premières

### II.1.1. Hydrochlorothiazide (HCT) :

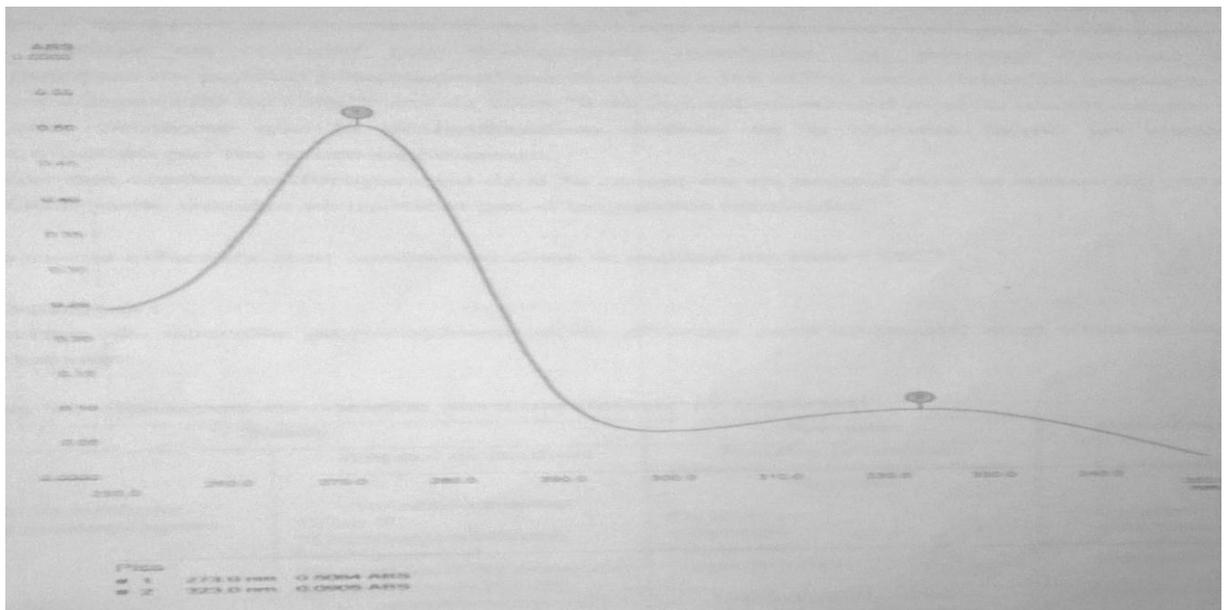
**Tableau II.9:** les Résultat de contrôle physicochimique de l'HCT.

	<b>Tests</b>	<b>Normes</b>	<b>Résultat</b>
<b>Caractères</b> <b>Organoleptiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspect et couleur</li> <li>- Solubilité dans :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau R</li> <li>• Acétone R</li> <li>• Ethanol R</li> <li>• Solution d'hydroxyde de sodium à 0.1 M.</li> </ul> </li> </ul>	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Très peu soluble</li> <li>• Soluble</li> <li>• soluble</li> <li>• très soluble</li> </ul>	Conforme
<b>Identification</b>	Par spectroscopie IR	Comparable avec le spectre de référence.	Conforme
	Par UV- Visible.	Le rapport entre l'absorbance mesurée au maximum à 273 nm et l'absorbance mesurée au maximum à 323 nm est de 5,4 à 5,7.	5.59
	Par CCM	La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.	Conforme

<b>Essais limites</b>	Acidité ou alcalinité	≤ 0,4ml d'acide chlorhydrique à 0,01 M.	0.2ml
	Chlorures	≤ 100 ppm.	Conforme
	Perte de la dessiccation	≤ 0,5 %.	0.04%
	Cendres sulfuriques	≤ 0,1 %.	0%



**Figure II.1 :** Spectre d'HCT par Infra rouge



**Figure II.2 :** Balayage par UV- Visible de l'HCT

## II.1.2.Captopril :

Tableau II.10 : les Résultats de contrôle physicochimique de Captopril.

Tests		Normes	Résultat
<b>Caractères Organoleptiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspect et couleur</li> <li>- Solubilité dans :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau R</li> <li>• Dichlorométhane.</li> <li>• Méthanol R</li> <li>• Solution d'hydroxyde de sodium à 0.1 M.</li> </ul> </li> </ul>	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche. <ul style="list-style-type: none"> <li>• soluble</li> <li>• Soluble</li> <li>• soluble</li> <li>• très soluble</li> </ul>	Conforme
<b>Identification</b>	Par spectroscopie IR	Comparable avec le spectre de référence.	Conforme
<b>Essais limites</b>	Aspect de la solution S	Limpide et incolore	Conforme
	pH de la solution S	2 à 2,6	2.5
	Pouvoir rotatoire	-127 à -132	-129.09
	Perte à la dessiccation	≤ 0,1 %	0.87%
	Cendres sulfuriques	≤ 0,2 %	0%

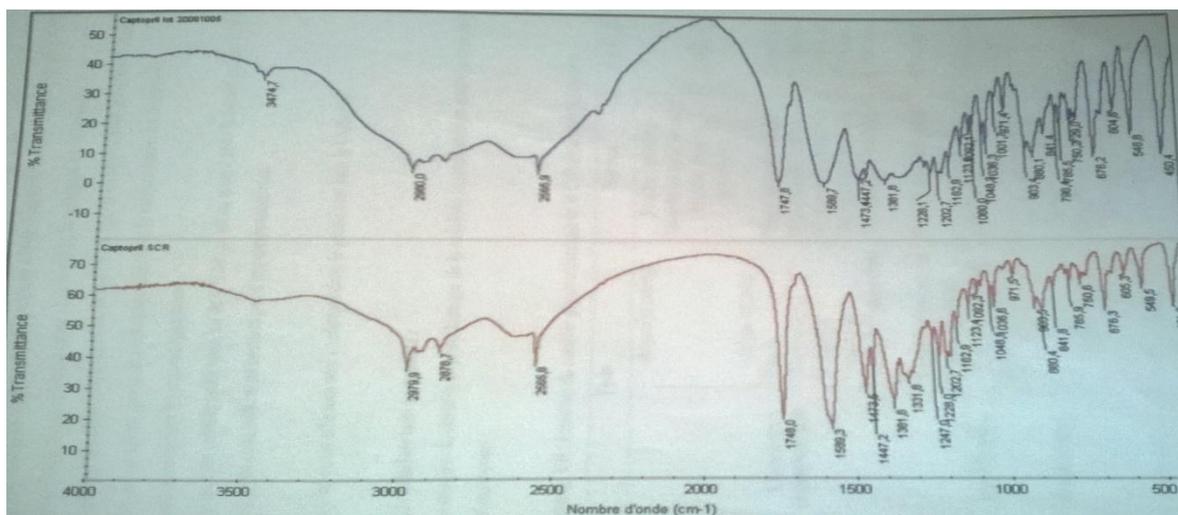


Figure II.3 : Spectre de Captopril par Infra rouge

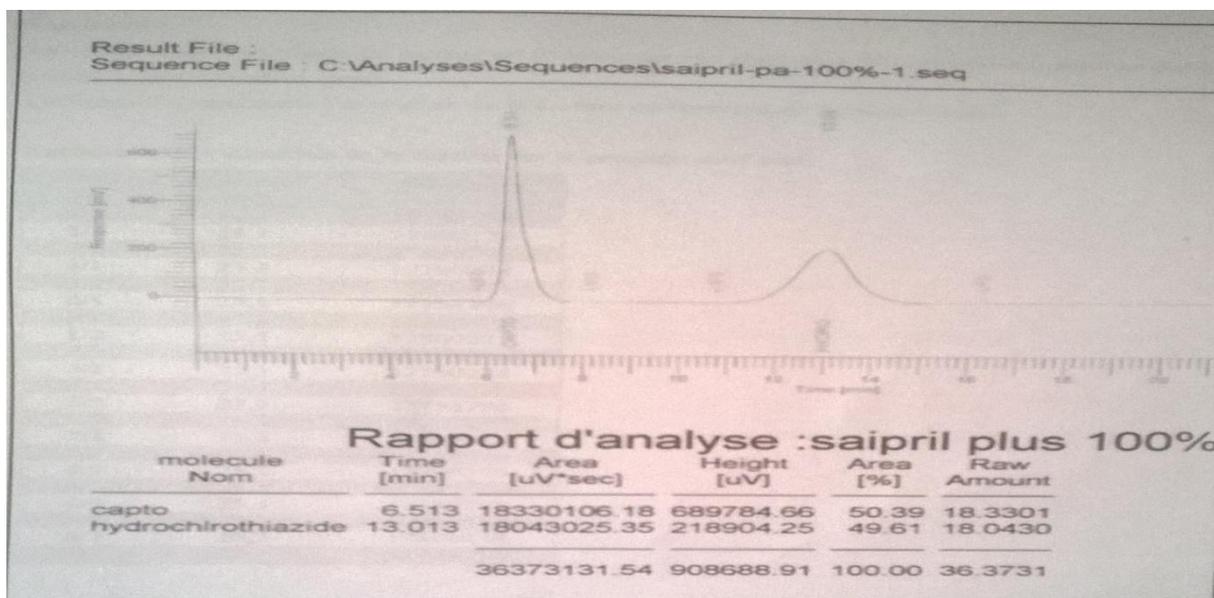


Figure II.4 : Chromatogramme de Captopril et HCT dans Saipril plus®

### II.1.3. Cellulose microcristalline :

**Tableau II.11:** les Résultats de contrôle physicochimique de Cellulose microcristalline.

Tests		Normes	Résultat
<b>Caractères Organoleptiques</b>	- Aspect et couleur	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse.	Conforme
	- Solubilité dans : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau R</li> <li>• Acétone R</li> <li>• Ethanol R</li> <li>• Acide sulfurique dilué R</li> <li>• Solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/l.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratiquement insoluble</li> </ul>	
<b>Identification</b>	Réaction chimique	Coloration en bleu violet	Conforme
<b>Essais limites</b>	Détermination du pH	5 à 7,5	6.96
	Conductivité	La conductivité de la solution à examiner n'excède pas de celle de l'eau de plus 75 $\mu\text{s cm}^{-1}$	45.69 $\mu\text{s cm}^{-1}$

#### II.1.4. lactose monohydraté :

**Tableau II.12** : les Résultats de contrôle physicochimique de lactose monohydraté

Tests		Normes	Résultat
<b>Caractères Organoleptiques</b>	- Aspect et couleur	Poudre blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
	- Solubilité dans : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau R</li> <li>• Ethanol R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soluble mais lentement</li> <li>• Pratiquement insoluble</li> </ul>	
<b>Identification</b>	Par spectroscopie IR	Comparable avec le spectre de référence.	Conforme
	Réaction chimique	Coloration rouge.	Conforme
<b>Essais limites</b>	Acidité ou alcalinité	$\leq 0,4$ ml d'Hydroxyde de sodium à 0,1 M.	0.3 ml
	Aspect de la solution	La solution est limpide est n'est pas plus fortement Colorée que la solution témoin JB7.	Conforme
	Pouvoir rotatoire	+ 54,4 à + 55,9	+55.66
	Absorbance	L'absorbance mesurée de 210 à 220 nm n'est pas supérieure à 0,25, et celle mesurée de 270 à 300 nm n'est pas supérieure à 0,07	Conforme
	Cendres sulfuriques	$\leq 0,1$ %	0.05%

### II.1.5. Amidon de maïs :

**Tableau II.12:** les Résultats de contrôle physicochimique de l'amidon de maïs.

Tests		Normes	Résultat
<b>Caractères Organoleptiques</b>	- Aspect et couleur	Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.	Conforme
	- Solubilité dans : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau froide R</li> <li>• Ethanol R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratiquement insoluble</li> <li>• Pratiquement insoluble</li> </ul>	
<b>Identification</b>	Chauffage	Formation d'un empis trouble et liquide	Conforme
	Réaction chimique	Coloration rouge-orange à bleu foncé qui disparaît par chauffage.	Conforme
<b>Essais limites</b>	pH	4 à 7	5.27
	Fer	≤ 10 ppm	Conforme
	Perte à la dessiccation	≤ 15 %	7.778%
	Cendres sulfuriques	≤ 0,6 %	0.258%

### II.1.6. Acide stéarique:

**Tableau II.13** : les Résultats de contrôle physicochimique de l'Acide stéarique.

Tests		Normes	Résultat
<b>Caractères Organoleptiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspect et couleur</li> <li>- Solubilité dans :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau R</li> <li>• Ethanol R</li> <li>• Ether de pétrole</li> </ul> </li> </ul> (50 – 70° C).	Cristaux blancs, floconneux et cireux, masse solide blanche à blanc jaune. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratiquement insoluble</li> <li>• Soluble</li> <li>• Soluble</li> </ul>	Conforme
<b>Essais limites</b>	Aspect de la solution	Le liquide obtenu n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin JB7	Conforme
	Acidité	Absence de coloration rouge.	Conforme
	Indice d'iode	≤ 04 %.	3.78%

### II.1.7.stéarate de magnésium:

**Tableau II.14 :** les Résultats de contrôle physicochimique de stéarate de magnésium.

Tests		Normes	Résultats
<b>Caractères Organoleptiques</b>	- Aspect et couleur -  Solubilité dans : • Eau R • Ethanol	Poudre blanche très fine, légère, onctueuse au touché.  • Pratiquement insoluble • Pratiquement insoluble	Conforme
<b>Identification</b>	Réaction de magnésium	Il se forme un précipité cristallin blanc.	Conforme
<b>Essais limites</b>	Acidité ou alcalinité	≤ 0,5 ml d'acide chlorhydrique à 0,01 M	0.3 ml
	Chlorure	≤ 0,01 %	Conforme
	Sulfate	≤ 0.5 %	Conforme
	Perte à la dessiccation	≤ 06 %.	4.34 %
<b>Dosage</b>	Teneur en magnésium	4 à 5 %	4..35 %

### 1. Calcul de la masse moyenne pour Saipril plus et Ecazide®

- Saipril plus® :  $MM = \frac{\sum_{i=1}^{20}(Pc)}{20} = 234.2 \text{ mg}$
- Ecazide® :  $MM = \frac{\sum_{i=1}^{20}(Pc)}{20} = 302.5 \text{ mg}$

### 2. Calcul de Friabilité

- Saipril plus® :  $F = \frac{(Pi-Pf)}{Pi} \times 100 = \frac{(6552-6548)}{6552} \times 100$   
 $= 0.00061\text{mg} = 0.06\%$
- Ecazide® :  $F = \frac{(Pi-Pf)}{Pi} \times 100 = \frac{(6649-6645)}{6649} \times 100$   
 $= 0.00061\text{mg} = 0.06\%$

### 3. Calcul de Dureté :

- Saipril plus® :  $D = \frac{\sum(DC)}{10} = 4.87\text{Kp}$
- Ecazide® :  $D = \frac{\sum(DC)}{10} = 6\text{Kp}$

### 4. Calcul Uniformité de masse :

#### 1.5.1 Saipril plus®

➤ Pour le 7.5%

On a la masse moyenne 234.2mg d'où :  $UM = \frac{234.2 \times 7.5}{100} = 17,6$

Donc on a [234,2-17,6 ; 234.2+17.6]

Uniformité de masse est [216,6 ; 251.8]

➤ Pour 15%

$$UM = \frac{234.2 \times 15}{100} = 35.13$$

Donc on a [234.2-35.13 ; 234.2+35.13]

Uniformité de masse est [199.08 ; 269,33]

#### 1.5.2 Ecazide®

➤ Pour le 7.5%

$$UM = \frac{302.95 \times 7.5}{100} = 22.72$$

Donc on a [302.95-22.72 ; 302.95+22.72]

Uniformité de masse est [280.23 ; 325.67]

➤ **Pour le 15% UM**  $UM = \frac{302.95 \times 15}{100} = 45.44$

Donc on a [302.95-45.44 ; 302.95+45.44]

Uniformité de masse est [257.51 ; 384,39]

## **5. Calcul le pourcentage de libération des principes actifs dont Saipril Plus® et Ecazide®:**

D'abords il faut calculer la concentration de l'étalon Captopril et HCT :

➤ **La concentration de l'étalon Captopril :**

$$C_{et} = (55.6/100) \times (1/10) = 0.0556 \text{g/l}$$

➤ **la concentration de l'étalon d'HCT :**

$$C_{et} = (27.8/100) \times (1/10) = 0.0278 \text{g/l}$$

### **5.1 Saipril plus® :**

• **Captopril à 20min(Moyenne) :**

$$Q = (A_{ech} / A_{et}) \times C_{et} \times 900 \times (\text{titre} / D)$$

$$Q = (373171.4/378304) \times 0.0556 \times 900 \times (1.0077/50) = 99.48\%$$

• **HCT à 30 min(Moyenne) :**

$$Q = (A_{ech} / A_{et}) \times C_{et} \times 900 \times (\text{titre} / D)$$

$$Q = (1450648.75/1874576.6) \times 0.0278 \times 900 \times (0.99963/25) = 77.41\%$$

### **5.1 Ecazide® :**

• **Captopril à 20 min(Moyenne) :**

$$Q = (A_{ech} / A_{et}) \times C_{et} \times 900 \times (\text{titre} / D)$$

$$Q = (371609.7/378304) \times 0.0556 \times 900 \times (1.0077/50) = 99.06\%$$

• **HCT à 30 min(Moyenne) :**

$$Q = (A_{ech} / A_{et}) \times C_{et} \times 900 \times (\text{titre} / D)$$

$$Q = (1665962.2/187457) \times 0.0278 \times 900 \times (0.99963/25) = 89\%$$

**6. Calcul de dosage des deux principes actifs dont SAIPRIL PLUS ® et Ecazide®**

**6.1 Saipril plus® :**

- **Captopril :**  $D = \frac{19862874.4 \times 30.3 \times 1.0077 \times 232.4}{20120389 \times 140.7} = 50.17 \text{mg}$

- **HCT :**  $D = \frac{18342960.5 \times 30.1 \times 0.983 \times 0.99963 \times 234.2}{18512096 \times 140.7 \times 2} = 24.4 \text{ mg}$

**6.2 Ecazide® :**

- **Captopril :**  $D = \frac{14589059.3 \times 30.31 \times 1.0077 \times 232.4}{19647287.6 \times 140.7} = 48.76 \text{mg}$

- **HCT :**  $D = \frac{12826925.2 \times 30.1 \times 0.983 \times 0.99963 \times 302.5}{17552329.6 \times 140.7 \times 2} = 23.26 \text{ mg}$

## RÉSUMÉ

Saipril Plus ® 50 mg – 25 mg, est un médicament générique présenté sous forme de comprimés dont la spécialité de référence est Ecazide. Il est composé de deux principes actifs à savoir, Hydrochlorothiazide (HTC) et Captopril et de six excipients. Saipril Plus ® 50 mg – 25 mg est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle (HTA).

L'objectif de ce travail a été de faire le point sur les différents essais qui existent pour le contrôle de la qualité des comprimés et de se familiariser à ces essais en les appliquant, pour contrôler la qualité des comprimés d'un générique et d'un princeps de Captopril/ Hydrochlorothiazide. Après avoir suivi les étapes de fabrication et du contrôle qualité du médicament Saipril plus® au niveau de l'unité Biotic Sidal. Notre travail a été focalisé sur le contrôle de qualité physico-chimique et pharmaco technique (dureté, friabilité, uniformité de masse, désagrégation, dissolution in vitro) de Saipril Plus ® et Ecazide. En se référant principalement à la pharmacopée 2014, Les résultats du contrôle obtenus ont montré que les comprimés du princeps et du générique de Captopril/ Hydrochlorothiazide sont de qualité satisfaisante. La comparaison des profils de dissolution du générique et princeps a montré leurs équivalence.

**Mots clés :** Saipril plus, Ecazide, Hydrochlorothiazide, Captopril, essai pharmacotechnique.

## SUMMARY

Saipril Plus ® 50 mg - 25 mg, a generic drug is in the form of tablets which is the reference specialty Ecazide. It consists of two active ingredients namely, Hydrochlorothiazide (HTC) and captopril and six excipients. Saipril Plus ® 50 mg - 25 mg is used for the treatment of essential hypertension (HT).

The objective of this work was to take stock of the various tests that exist for quality control pills and become familiar with these tests by applying them to control the quality of the tablets of a generic and an originator Captopril / Hydrochlorothiazide.

After following the manufacturing steps and drug quality control Saipril plus® at the Biotic Sidal unit. Our work has been focused on the control of physical and chemical quality and technical pharmaco (hardness, friability, content uniformity, disintegration, dissolution in vitro) of Saipril Plus ® and Ecazide®. Mainly referring to the 2014 Pharmacopoeia, Monitoring results obtained showed that the tablets of the originator and Captopril / Hydrochlorothiazide generic quality is satisfactory. The comparison of the dissolution profiles of the generic and originator showed their equivalence.

**Key words:** Saipril, Ecazide, Hydrochlorothiazide, Captopril, pharmaco technical test.

## ملخص

صبيريل بلوس ® 50 ملغ - 25 ملغ، والأدوية الجنيسة هي في شكل أقراص وهو ايكازيد إشارة التخصص. وهي تتألف من اثنين من العناصر النشطة وهي هيدروكلوروثيازيد (HTC) وكابتوبريل وستة سواغ. ويستخدم صبيريل بلوس ® 50 ملغ 25 ملغ لعلاج ارتفاع ضغط الدم HTA.

وكان الهدف من هذا العمل لنستفيد من التجارب المختلفة مراقبة الجودة وتصبح مألوفة مع هذه الاختبارات من قبل تطبيقها للسيطرة على نوعية الأدوية الجنيسة والخاصة المنشئ كابتوبريل / هيدروكلوروثيازيد. بعد إتباع الخطوات التصنيع ومراقبة جودة حبوب صبيريل بلوس® في وحدة صيدال الحيوية. وقد تركز عملنا على السيطرة الفيزيائية والكيميائية (صلابة، تفتيت، وتوحيد المحتوى، والتفكك، وانحلال في المختبر) لصبيريل بلوس® وايكازيد®.

مشيرا في المقام الأول من دستور ال أدوية 2014، وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها رصد أن حبة من المنشئ وكابتوبريل / هيدروكلوروثيازيد الجودة النوعية مرضية. وأظهرت المقارنة بين ملامح حل عام والمنشئ معادلتها. **كلمات البحث:** صبيريل بلوس®، ايكازيد®، هيدروكلوروثيازيد، كابتوبريل.