

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

HARRACHE Zahia
ATMANE Ghania

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER II

Filière: GENIE DES PROCEDES
Spécialité : SCIENCES ET GENIE PHARMACEUTIQUE

**Suivi de fabrication et étude comparative^d
en contrôle qualité des comprimés
d'un générique et d'un princeps
de Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime
400mg /80mg**

Soutenu le : 06 /07 / 2017

Devant le jury composé de

Mr K.HAMMOUDI Professeur UAMO,Bouira Président

Mme D.HADIOUCHE Maitre ConférenceB UAMO,Bouira Examinatrice

Mme M.AZI Maitre Assistant A UAMO, Bouira Promotrice

MmeN.ELHANAFI Maitre Conférence B UAMO,Bouira Examinatrice

Remerciements

Avant tout, Nous remercions DIEU le tout puissant pour nous avoir donné le courage, la volonté et la force pour l'élaboration de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre gratitude et notre profonde reconnaissance à notre promotrice M^{me} AZI MOUNA, pour tous ses précieux conseils et sa patience.

Nous exprimons notre reconnaissance à M^{me} HADIOUCHE DALILA qui a accepté de présider le jury. Nous remercions également M^{me} ELHANAFI NAWEL qui nous fait l'honneur d'examiner ce mémoire.

Nous tenons à remercier toute l'équipe de laboratoire de Saida Gué de Constantine Alger qui nous ont aidés.

Nous tenons aussi à exprimer nos remerciements à l'ensemble des enseignants du département de génie des procédés pour leurs efforts durant notre cursus scolaire.

En fin sans oublier tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents

Ma mère Djamila et mon père Tahar

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui grâce à votre amour,

À votre patience et vos innombrables sacrifices.

Que ce modeste travail, soit pour vous une petite compensation et reconnaissance envers ce que vous avez fait d'incroyable pour moi.

A mon très cher mari : Mouloud

A mes très chers sœurs : taous, louiza, nouira

A mes très chers frères : Samir, M'henni, Bilal (sa femme Roza)

A mes nièces et mes neveux

A toute ma famille : tantes, cousins et cousines

Et a ma coupine et binome : ghania

Et à mes copines : Latifa, Imane, Nina, Mounia, Djahida, Lamia....

Et tous mes collègues de la section ST 2016/2017

Et à toute personne qui m'a porté de l'aide ou encouragement.

Zahia

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents

Ma mère Noura et mon père Arezki

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui grâce à votre amour,

À votre patience et vos innombrables sacrifices.

Que ce modeste travail, soit pour vous une petite compensation et reconnaissance envers ce que vous avez fait d'incroyable pour moi.

A mes très chers frères : Salah, Abed Allah

A mon très cher : Said

A toute ma famille : tantes, cousins et cousines

Et a ma coupine et binome : Zahia

Et tous mes collègues de la section SS 2016/2017

Et à toute personne qui m'a porté de l'aide ou encouragement.

Ghania

LISTE D'ABREVIATIONS

Liste des abréviations

CSP : Code de la Santé Publique.

OMS : Organisation mondiale de la santé

DCI : dénomination commune international

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPF : Bonnes Pratiques de la Fabrication

CQ : Contrôles Qualités

Q, E, S : Qualité, Efficacité, Sécurité

ISO : Organisme International de normalisation

Ph. E : Pharmacopée Européenne

PA : Principe Actif

Cp : Comprimé

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

FDA : Food and drug administration (agence fédérale américaine des produits alimentaire et médicamenteux).

AEM: Agence Européenne du Médicament.

OMC : Organisation Mondiale du Commerce.

UE : Union Européenne.

AUC : Area under curve (aire sous la courbe).

Cmax : Concentration maximal.

tmax : temps maximal.

mg/l : milligramme par litre.

SNIC : Société National des Industries Chimiques.

GDC : Gué de Constantine.

g/mol : Gramme par mol.

Pb : Plomb

HCl : Acide chlorhydrique(g).

pH : Potentiel d'hydrogène.

Min : minute.

S : seconde.

LISTE DES FIGURES

Figure I.1: Structure chimique.....	4
Figure I.2.: Structure chimique.....	5
Figure I.3 : Présentation de la boîte de médicament de Primazol.....	8
Figure I.4 : les règles de l'assurance de qualité.....	10
Figure II.1 : Courbe de biodisponibilité princeps vs médicament générique.....	22
Figure III.1 : mode d'action des antibiotiques.....	24
Figure III.2 : La structure chimique de sulfamide.....	26
Figure III.3 : mécanisme d'action des sulfamides.....	28
Figure IV.1 : organigramme de l'unité GDC.....	30
Figure IV.4: Schéma d'une machine à comprimer rotative.....	36
Figure IV.5 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative.....	37
Figure IV.6 : les creusets dans le minéralisateur.....	42
Figure IV.7 : les creusets.....	42
Figure IV.8 : les 3 tubes d'essais (contrôle, examiner, témoin).....	43
Figure IV.9 : appareil de contrôle de friabilité.....	50
Figure IV.10 : Appareil de détermination de la friabilité des comprimés.....	51
Figure IV.11: appareil de contrôle de dissolution : système à palettes.....	53
Figure IV.12 : Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC.....	54
Figure IV.13 : Les fioles de 100ml.....	55
Figure IV.14: fiole dans le bain ultra son.....	56
Figure V.1: Primazol®400/80mg.....	62
Figure V.2: Bactrim ®400/80mg.....	63

Figure V.3 : Profils de dissolution du sulfa/trim par les 6 Cp de Primazol® en fonction de temps.....78

Figure V.4 : Profils de dissolution du sulfa/trim par les 6 Cp de Bactrim® en fonction de temps.....71

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II.1 : les classes des médicaments génériques.....	19
Tableau IV.1: les excipients de Primazol.....	31
Tableau IV.5 : remplissage des creusets pour les métaux lourds.....	41
Tableau IV.6 : préparation des solutions.....	43
Tableau IV.7: Information générales sur les deux spécialités de sulfaméthoxazole /triméthopri me contrôlées.....	45
Tableau IV.8: Quantité de comprimés prélevés par essais.....	46
Tableau V.1 : les resultats de contrôle physicochimique de sulfaméthoxazole.....	58
Tableau V.2 : les resultats de contrôle physicochimique de triméthopri me.....	59
Tableau V.3 : contrôle physicochimique des grains de primazol.....	60
Tableau V.4 : Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp de Primazol®.....	61
Tableau V. 5: Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp de Bactrim®.....	62
Tableau V.6 : Résultat du test de la masse moyenne de Primazol ® et de Bactrim ®.....	63
Tableau.V.7 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp de Primazol® et Bactrim®.....	64
Tableau V.8: Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp de Primazol® et Bactrim®.....	65
Tableau V.9 : Masse total des Cp de Primazol ® et Bactrim® avant et après le test de friabilité.....	66
Tableau V.10: Perte de masse des Cp Primazol ® et Bactrim®.....	67
Tableau V.11: Résultats du test de désagrégation pour 6 Cp de chaque spécialité contrôlée.....	67
Tableau V .12 : Duretés ou résistances à la rupture de 10 Cp de Primazol® et Bactrim®.....	68
Tableau V.13: dosage unitaire de triméthopri me par comprimé Primazol ®.....	69
Tableau V.14 : pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp de Primazol ® dans le test de dissolution.....	70

Tableau V.15 : pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp de Bactrim® de test de dissolution.....	71
Tableau V.16 : Résumé des résultats du produit fini Primazol® et Bactrim®.....	73

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale.....1

PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

**CHAPITRE I:LA QUALITE DES MEDICAMENT DANS L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE**

I.1.Généralité sur les médicaments.....3

I.1.1.Définition de médicament3

I.1.2.Composition du médicament3

I.1.3.Présentation du Principe Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime 400 /80mg.....4

I.1.4.Dénomination des médicaments7

I.2.Concept liées à la qualité pharmaceutique8

I.2.1.Définition de la qualité.....8

I.2.2. L'assurance qualité9

I.2.3.Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments10

I.2.4. contrôle de la qualité.....10

I.2.4.1.Différents types de contrôles de qualité.....11

I.3.La qualité des comprimés pharmaceutique11

I.3.1.Définition du comprimé11

I.3.2.Avantages et les inconvénients de la forme Cp.....12

I.3.3. Contrôle de qualité des comprimés12

Sommaire

I.3.3.1.Essais pharmacotechniques	12
I.3.3.1.1.Test de dureté	13
I.3.3.1.2.Test de friabilité.....	13
I.3.3.1.3.Essai d'uniformité de masse.....	13
I.3.3.1.4.Essai d'uniformité de teneur.....	13
I.3.3.1.5.Test de désagrégation	13
I.3.3.1.6.Test de dissolution in vitro	14
I.3.3.2.Essais liée à la nature du PA	14
I.3.3.2.1.Test d'identification du PA.....	14
I.3.3.2.2.Dosage de PA.....	15

CHAPITRE II :GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS

II.1. Historique sur les médicaments génériques.....	16
II.2.Définition de médicament princeps et générique.....	17
II.2.1. Princeps.....	17
II.2.2.Générique	18
II.3.Classes des médicaments génériques.....	19
II.4. Intérêts d'un médicament générique	19
II.5.Qualité d'un médicament générique	20
II.6.AMM des génériques	20
II.7.Les génériques en Algérie.....	21
II.8.Les études de bioéquivalence	21

CHAPITRE III : GENERALITE SUR LES ANTIBIOTIQUES

III.1.GENERALITES	23
-------------------------	----

Sommaire

III.2. Mode d'action des antibiotiques	24
III.3. Critères de Classification des antibiotiques	25
III.4. sulfamides.....	25
III.4.1. Définition des sulfamides.....	25
III.4.2. Classification.....	26
III.4.3. Relation structure activité.....	27
III.4.4. Mécanisme d'action.....	28

PARTIE II : PARTIE EXPERIMENTALE

1. Objectifs	29
2. Présentation du site de travail.....	29

CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES

IV.1 Matériels et Méthodes	30
IV.1.1. Matériels	30
IV.1.1.1. Matières Premières	30
IV.1.1.1.1. Présentation des excipients.....	30
IV.1.1.2. Appareillages et autres matériels	32
IV.2. Méthodes	33
IV.2.1. Suivi de la fabrication de Primazol®.....	33
IV.2.1.1. Formule de fabrication	33
IV.2.1.2. Méthodes de fabrication	33
IV.2. Contrôle physicochimique	37
IV.2.1 Contrôle physico-chimique du PA « sulfaméthoxazole ».....	37
IV.2.1.1. Caractérisation.....	37

Sommaire

IV.2.1.2. Identification	37
IV.2.2. Contrôle physico-chimique du PA « Triméthoprimé ».....	40
IV.2.2.1. Caractérisation.....	40
IV.2.2.2. Identification	40
IV.2.3. Contrôle de grain de Primazole (produit au cours de fabrication)	43
IV.2.3.1. Caractérisation	43
IV.2.4. Contrôle de qualité des comprimés de Primazol ® et Bactrim®.....	45
IV.2.4.1. Echantillons d'étude.....	45
IV.2.5. Essais pharmaceutiques	47
IV.2.5.a. Contrôle macroscopique	47
IV.2.5.b. La dureté ou la résistance à la rupture des comprimés.....	48
IV.2.5.c. Dimension des comprimés.....	49
IV.2.5.d. Masse moyenne	49
IV.2.5.e. La Friabilité	49
IV.2.5.f. Epaisseur	51
IV.2.5.g. Uniformité de masse de 20 comprimés (mg).....	51
IV.2.5.h. Temps de désagrégation.....	51
IV.2.5.i. Test de dissolution.....	52
IV.2.5.j. Dosage unitaire de PA (triméthoprimé).....	55
IV.3. Analyse statistique.....	56
IV.3.1. La moyenne.....	56
IV.3.2. Ecart type.....	57
IV.3.3. Coefficient de variation.....	57

Sommaire

CHAPITRE V : RESULTATS ET DISSCUTION

V.1.Résultat de contrôle de qualité des matières premières	58
V.1.1.Sulfaméthoxazole	58
V.1.2.triméthopriime.....	59
V.2. Résultat de contrôle de qualité des grains	60
V.3. Résultats du contrôle de qualité et comparaison des produits finis des deux spécialités pharmaceutiques Primazol® et Bactrim ®.....	61
V.3.1.Résultats du Contrôle visuel..... ;	61
V.3.2.Masse moyenne	63
V.3.3 .uniformité de masse	64
V.3.4.Test de Friabilité.....	66
V.3.5.Test de Désagrégation.....	67
V.3.6. Test de dureté.....	68
V.3.7.Dosage unitaire	69
V.3.8.Test de la dissolution	70
Conclusion Générale.....	75

Référence Bibliographique

Annexe

INTRODUCTION GENERALE

La mise au point d'un médicament est longue, et nécessitent de nombreuses phases. Elle commence par la découverte du principe actif et les investigations cliniques visant à déterminer ses caractéristiques pharmacologique. Elle se poursuit par la phase de développement et de transposition industrielle, pour aboutir à un médicament dont le procédé de fabrication, le mode de fonctionnement et les conditions de conservations permettent d'assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité en vue de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et de sa commercialisation.

Dans le cas d'un médicament classique, la forme galénique est adaptée au fur et à mesure du développement aux résultats obtenus sur les lots cliniques, afin de tendre vers une formule idéale, c'est-à-dire un médicament délivrant la dose efficace dans les délais souhaités.

Dans le cas de développement d'un générique, la démarche repose au contraire presque exclusivement sur le développement galénique et analytique. En effet, il s'agit de mettre en forme un principe actif déjà commercialisé sous la forme d'un médicament princeps. Par conséquent, l'évaluation de la formule galénique se fait par comparaison à la spécialité de référence, et non par rapport à des résultats cliniques.

Le principale objectif de l'industrie pharmaceutique est la mise en œuvre des méthode plus performantes de fabrication et de contrôle de nouvelles forme pharmaceutiques qui représente l'ensemble des médicament générique. Ils 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. Or, l'un des moyens proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), pour veiller à la qualité des médicaments génériques, est de contrôler leur qualité avant toute distribution.

Primazol[®] 400mg/80mg est un Antibiotique, il s'agit d'un médicament générique sous forme de comprimé non enrobé fabriqué par l'unité Gué de Constantine-Saidal. Afin de s'assurer de sa qualité pharmaceutique et de son efficacité, on s'est proposé de faire un suivi de la fabrication et du contrôle en cours de fabrication du médicament, ainsi que le contrôle de qualité du produit fini en comparaison avec la spécialité Bctrim[®] qui est son médicament princeps.

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

- ✓ La première consiste en la partie bibliographique, elle est constituée de trois chapitres : le premier présente les différents concepts liés à la qualité pharmaceutique , le deuxième donne des généralités sur le médicament générique et enfin le troisième chapitre concerne la classe pharmacothérapeutique dont fait parti le médicament qui fait l'objet de notre travail « les antibiotiques ».
- ✓ La deuxième partie concerne la partie pratique, elle est constituée de deux chapitres : le premier regroupe la présentation des principe actifs, matières premières et tout matériel utilisé pour la mise en œuvre de ce travail. Ainsi que la description de toutes les méthodes adoptées pour la fabrication ou le contrôle de qualité du médicament. Le deuxième chapitre présente l'ensemble des résultats expérimentaux et leurs interprétations depuis le contrôle des matières premières jusqu'au produit fini. Ainsi que la comparaison des résultats du contrôle de qualité des médicament générique et princeps en utilisant l'analyse statistique.

CHAPITRE I

LA QUALITE DES MEDICAMENT DANS L'INDUSTRIE

Chapitre I la qualité des médicaments dans l'industrie pharmaceutique

Substances actives : (ancienne désignation : principe actif). La ou les substances actives sont constituées d'une quantité de produit actif (dose) ayant un effet pharmacologique démontré et un intérêt thérapeutique également démontré cliniquement.

Excipients : (d'excipiere, verbe latin qui signifie recevoir) sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique. Ces excipients sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique. Les excipients permettent de formuler la ou les substances actives, c'est-à-dire de présenter la substance active sous une forme galénique déterminée. La formulation permet en plus de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement, le cas échéant, de moduler la vitesse de libération de la substance active vers l'organisme [3].

I.1.3.Présentation du Principe Sulfaméthoxazole/ Triméthopriime 400 /80mg :

✓ **SULFAMETHOXAZOLE 400mg :**

a. Propriétés physico-chimique :

Aspect / Couleur : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ;

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96% ;

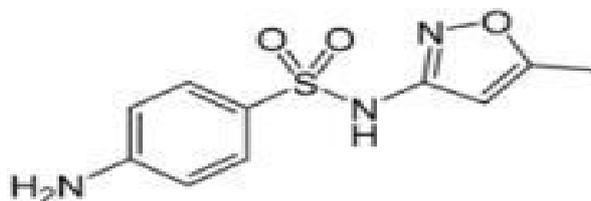
Teneur : 99,0% à 101%(substance desséchées) ;

Nom Chimique : 4-Amino-N-(5-méthylisoxazol-3-Yl)benzènesulfonamide ;

Formule brute : $C_{10}H_{11}N_3O_3S$;

Poids moléculaire : 253g/mol.

b.structure chimique :



Sulfaméthoxazole

Figure I.1:Structure chimique.

✓ **Triméthopriime 80mg :**

a. Propriétés physico-chimique

Aspect/couleur : Poudre blanche, ou blanc –jaune ;

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol (96%) ;

Teneur : 98,5% à 101,0% (substance desséchée) ;

Nom chimique : 5-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl) pyrimidine-2,4-diamine ;

Formule brute : $C_{14}H_{18}N_4O_3$;

Masse molaire : 290g/mol.

b. Structure chimique

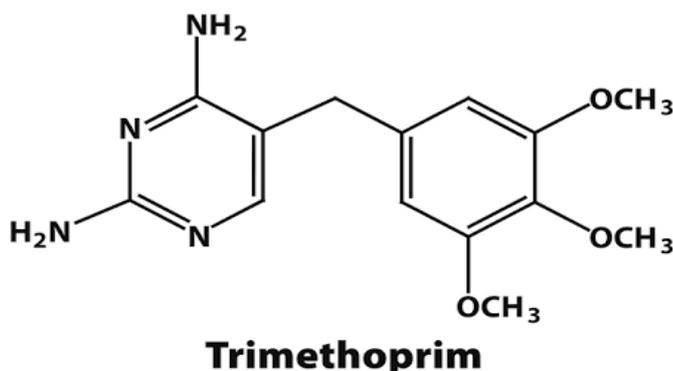


Figure I.2.:Structure chimique.

c. Propriétés pharmacologique de Bactrim :

c.1. Propriétés pharmacodynamique :

Association de sulfamides et de triméthoprim (J : anti-infectieux).

Ce médicament est une association d'un sulfamide, le sulfaméthoxazole, à une diaminopyrimidine, le triméthoprim, dans la proportion de 5/1.

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprim agissent en synergie dans les proportions incluses entre 100/1 et 10/1 [4].

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et, ces dernières des résistantes : triméthoprim - sulfaméthoxazole : $S \leq 2$ mg/l et $R > 8$ mg/l.

Chapitre I la qualité des médicaments dans l'industrie pharmaceutique

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobie à Gram + : *corynébactéries*, entérocoques, listeria, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus à coagulase négative* (5 - 40 %), *Streptococcus* (5 - 20 %), *Streptococcus pneumoniae* (10 - 50 %).
- Aérobie à Gram - : *Citrobacter freundii* (10 - 40 %), *Enterobacter* (10 - 40 %), *Escherichia coli* (5 - 30 %), *Haemophilus* (5 - 15 %), *Klebsiella* (10 - 40 %), *Morganella* (10 - 20 %), *Pasteurella*, *Proteus* (20 - 40 %), *Salmonella*, *Shigella*.
- Anaérobies : *Peptostreptococcus*.
- Autres : *Mycobacterium* (sauf tuberculosis, avium intracellulare), *Borrelia*, *Isospora belli*, *Pneumocystis carinii*, *spirochètes*, *Toxoplasma*.

Espèces résistantes :

- Aérobie à Gram +: *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas*.

L'association sulfamides-triméthoprime présente un effet fortement synergique vis-à-vis de la plupart des bactéries, y compris les souches résistantes à l'un des deux produits. Ceci explique l'activité de l'association sur les *Nocardia* et les *Stenotrophomonas* mais aussi sur *Escherichia coli* ayant une résistance acquise aux sulfamides (résistance même de haut niveau).

Cette synergie est maximale dans le rapport de leur CMI, c'est-à-dire 1/20 triméthoprime-sulfamides pour les entérobactéries et staphylocoques. En revanche, vis-à-vis des bactéries naturellement résistantes au triméthoprime (*Nocardia*, *Stenotrophomonas*, *Neisseria*), le rapport optimal doit être de 1/1 ou 2/1 triméthoprime-sulfamides [4].

c.2. Pharmacocinétique :

1. Absorption :

- très bonne résorption digestive par voie orale ;
- 60-90% de la dose est absorbée au niveau du grêle ;

Chapitre I la qualité des médicaments dans l'industrie pharmaceutique

- biodisponibilité de 70-80 % [4].

2. Distribution :

- Liaison aux protéines plasmatiques : 50-70 % ;
- Diffusion tissulaire importante, dans la plupart des tissus et liquides biologiques ;
- Passent la barrière méningo-encéphalique : utilisés dans le traitement des méningites à entérobactéries et Listéria ;
- Passent la barrière placentaire, dans le lait, l'ascite, la bile [4].

3. Métabolisation

- Principalement par acétylation hépatique pour donner des métabolites inactifs (dérivés acétylés), moins solubles dans les urines [4].

4. Elimination

- T_{1/2} variable : de 3h (sulfaméthizol) à 10h pour le BACTRIM (triméthoprim + sulfaméthoxazole) et jusqu'à > 150h pour la sulfadoxine et la pyrimétham ;
- Elimination rénale : 40-70% de formes libres dans les urines ;
- Les dérivés acétylés sont encore moins solubles et peuvent cristalliser au niveau rénal, on aura dans les urines les acides et calculs donc nécessité d'une diurèse abondante et une alcalinisation des urines par une boisson gazeuse alcaline [4].

I.1.4.Dénomination des médicaments :

Chaque médicament est défini par le nom chimique de son chimique de son principe actif, la dénomination commune international (D.C.I) et un ou plusieurs noms de marque également appelés noms de fantaisie (**voir la figure I.1**)



Figure I.3 : Présentation de la boîte du médicament Primazol®.

Le nom chimique et la traduction littérale de la molécule chimique du médicament. Il n'est pas utilisé en pratique courante. La dénomination commune internationale (DCI) est le nom simplifié de la molécule chimique. Elle est attribuée par l'Organisation mondiale de la santé. Le nom de «spécialité» est attribué à une molécule par le laboratoire qui le commercialise. Une même molécule active est souvent commercialisée par plusieurs laboratoires sous de nombreux noms de spécialités différentes. Le signe «®» qui accompagne les noms de spécialité signifie «registred» en anglais, c'est-à-dire propriété commerciale [5].

I.2. Concept liés à la qualité pharmaceutique :

I.2.1. Définition de la qualité :

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 (Académie nationale de Pharmacie, 2012).

La qualité des génériques dépend des matières premières, de la fabrication, du conditionnement et de la validation des procédures analytiques et de fabrication qui reprend en détail chacune de ces étapes depuis l'origine des matières premières, leurs spécificités et leurs contrôles, jusqu'au conditionnement final, ainsi que des études de stabilité qui permettent de déterminer la durée de vie du produit. 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). Or la garantie de la qualité d'un médicament ne

_ Le suivi à nouveau de la mesure de la qualité pour évaluer l'adéquation des corrections apportées [9].

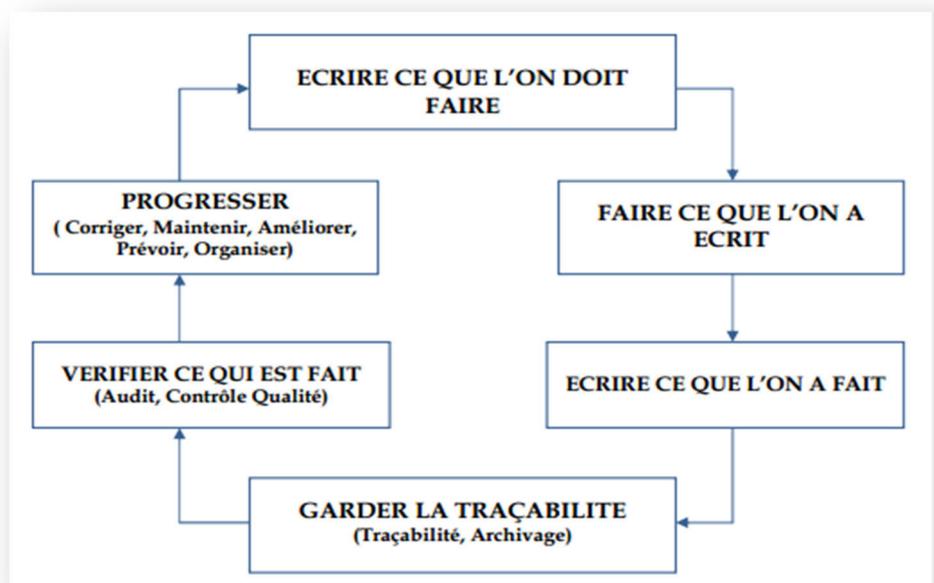


Figure I.4 : Les règles de l'assurance de qualité [8].

I.2.3. Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments :

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les BPF représentent donc un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donné. Il existe un texte européen des BPF qui constitue une référence dans les pays de l'Union Européen [9].

I.2.4. contrôle de la qualité :

Le contrôle de qualité consiste à détecter les erreurs dépassant les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tout laboratoire de biologie, le contrôle de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique (Vaudeville, 1983).

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 finalité de confirmer que le produit fabriqué localement ou importé répond aux normes homologuées et /ou aux

Chapitre I la qualité des médicaments dans l'industrie pharmaceutique

Le test de désagrégation des Cp non enrobés permet de s'assurer, que leur vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent [9].

I.3.3.1.6. Test de dissolution in vitro

a. Intérêt

Le test de dissolution in vitro appliqué aux Cp non enrobés, 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.

Utilisé en contrôle de routine de la production, le test de dissolution in vitro permet aussi de démontrer la reproductibilité du procédé de production, la conformité du produit fini avec les lots précédents (reproductibilité inter lot) et d'apprécier la variabilité à l'intérieur d'un même lot de fabrication (reproductibilité intra lot) [9].

b. Principe

L'essai de dissolution in vitro appliqué aux Cp non enrobés est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents.

Le test de dissolution in vitro des Cp non enrobés est le principal essai réalisé pour contrôler la «disponibilité in vitro » du PA qu'ils contiennent. Ainsi, lorsqu'un essai de dissolution est prescrit, un essai de désagrégation peut ne pas être exigé [9].

I.3.3.2. Essais liée à la nature du PA

I.3.3.2.1. Test d'identification du PA

L'identification d'un PA contenu dans un Cp non enrobé, a pour but de s'assurer que ce dernier contient bel et bien le PA spécifié par le fabricant. Par cet essai, il est possible de détecter des médicaments contrefaits par substitution du PA.

L'identification d'un PA contenu dans un Cp non enrobé est une analyse de la composition qualitative du Cp, par des méthodes d'analyses physicochimiques spécifiques au PA à identifier. Les méthodes d'identification du PA les plus citées par les pharmacopées sont:

→ La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ;

CHAPITRE II

GENERALITE SUR LES MEDICAMENT GENERIQUES

II.1. Historique sur les médicaments génériques

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 Etats 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 à effectuer), donc un cout élevé et une longue durée pour avoir ces génériques.

En 1970, une accélération des procédures de production des médicaments génériques autorisés avant 1962 a été établie.

En 1975, la commission européenne impose une procédure d'AMM à tous les États membres pour les spécialités pharmaceutiques. Entre 1962 et 1984, la FDA n'a approuvé que 16 médicaments génériques.

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.

En 1989, l'autorisation de substitution des génériques a été adoptée par la 41^{ème}.

Assemblée Médicale Mondiale à Hong Kong, puis supprimée par l'Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale à Santiago en 2005 (**L'association médicale mondiale, 2005**). L'Union Européenne s'est dotée d'une Agence Européenne du Médicament.

En novembre 2001, les 144 pays membres de l'OMC (l'Organisation Mondiale du Commerce) signaient la déclaration ministérielle sur la santé publique (également appelée Déclaration de Doha) reconnaissant le droit des pays à passer outre les brevets des compagnies pharmaceutiques afin de promouvoir l'accès aux médicaments pour tous.

Mais la Déclaration ne réglait pas le problème des pays pauvres dépourvus d'industrie pharmaceutique qui ne pouvaient se fournir en médicaments. La plupart des pays pauvres ne disposent pas actuellement de la capacité de produire des génériques. Les brevets appliqués également aux matières premières interdisent, de même, leur exportation : peu de pays sont actuellement capables de fabriquer des matières premières même s'ils sont capables de produire des médicaments. C'est au 30 Aout 2003, que l'OMC a approuvé un compromis sur l'accès des pays pauvres aux médicaments, ce compromis prévoit aux pays pauvres, touchés par une crise sanitaire, de produire ou d'importer un médicament générique sous licence obligatoire de l'OMC, sans même l'autorisation du laboratoire qui détient le brevet du médicament original [6].

II.2.Définition de médicament princeps et générique :

II.2.1. Princeps

Un médicament princeps peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'AMM [9].

Globalement, le cycle de vie d'un médicament princeps peut être représenté par trois grandes étapes.

Conception : elle a lieu au sein du laboratoire de recherche et développement en étroite collaboration avec les laboratoires de contrôle, c'est la phase où se font les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication...etc. Elle aboutit à la réalisation d'un lot « prototype » ; appelé lot pilote, dont les unités serviront aux essais cliniques. Autorisation de Mise sur le Marché : une fois les essais cliniques concluants, le produit est candidat à la mise sur le marché, pour cela, le fabricant dépose auprès de l'autorité compétente, un dossier comportant quatre parties :

- pharmaceutique (galénique et analytique) ;
- Toxicologique ;
- Pharmacologique ;
- Clinique.

Ce dossier est minutieusement examiné et évalué par l'autorité réglementaire du pays, et avec l'avis d'experts, la demande d'autorisation peut être acceptée ou refusée. Dans le cas de l'acceptation de la demande d'AMM, le produit initialement conçu à l'échelle du laboratoire, passe à la fabrication à l'échelle industrielle « scale-up ». Des lots, de tailles plus importantes, seront ensuite produits, en respectant rigoureusement les informations contenues dans le dossier d'AMM, et mis à disposition des patients, une fois que leur qualité ait été jugée satisfaisante [13].

II.2.2.Générique :

Le médicament générique est défini à l'article L.5121-1 du code de la santé publique (CSP) << Cet article résulte de la transposition de l'article 10.2 de la directive 2001/83/CE modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain>>.

Une spécialité générique d'une spécialité de référence, est celle à la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché»

Ainsi, le médicament générique n'est pas la copie conforme du médicament princeps. Des différences peuvent exister telles que la forme d'un comprimé, sa couleur, le goût d'un sirop... Ces différences ne sont tolérées que si elles n'altèrent pas la

bioéquivalence du médicament générique par rapport à son princeps. Cette bioéquivalence est le seul paramètre qui définit l’analogie de l’activité thérapeutique [14].

II.3. Classes des médicaments génériques :

On peut distinguer 03 grandes classes des génériques qui peuvent être figurées comme suit :

✓ AUTO-GENÉRIQUE	✓ ESSENTIELLEMENT SIMILAIRE	✓ ASSIMILABLE
❖ Même PA	❖ Même PA	❖ Même PA, sous une autre forme chimique
❖ Même dosage	❖ Même dosage	❖ Même dosage
❖ Même forme galénique	❖ Même forme galénique	❖ Galénique différente
❖ Même (s) excipient (s)	❖ Excipients différents	

Tableau II.1 : les classes des médicaments génériques [15].

Néanmoins, Il faut différencier du générique la notion de “ générique plus ” (copies améliorées de médicaments existants, sur le plan du dosage, de la forme galénique, de la tolérance, etc.) et celle de médicaments “ me-too ” (médicaments ayant la même activité thérapeutique sans pour autant être identiques). Ces deux derniers types de médicaments ne sont pas considérés comme génériques au sens propre (copie-copie) ni comme essentiellement similaires et nécessitent un dossier d’enregistrement complet [15].

II.4. Intérêts du médicament générique

- Economique, c’est le principal avantage des génériques vu leur prix moins
- Cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies a l’assurance maladie.
- Accessibilité financière pour la population.
- Outil permettant la viabilité, l’efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays.

- L'impératif de sécurité d'approvisionnement pour que le Maroc soit indépendant de l'étranger vis-à-vis du médicament.
- Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents.
- Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires.
- Création de postes de travail [16].

II.5. Qualité d'un médicament générique

La qualité d'un médicament générique est déterminée par trois critères :

- La qualité de la matière première.
- La stabilité du produit.
- La bioéquivalence.

Les deux premiers critères sont mis en évidence par des contrôles physicochimiques, donc faciles à mettre en évidence. La bioéquivalence se rapporte indirectement à la notion de l'efficacité, c'est l'équivalence des biodisponibilités [16].

II.6. AMM des génériques

Afin de maintenir les normes de santé publique, les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) assurent que les médicaments sont sûrs, efficaces et de bonne qualité.

Des résultats détaillés des essais cliniques et précliniques doivent être fournis pour un nouveau médicament. Les médicaments génériques ont également besoin d'autorisations de mise sur le marché, mais les dossiers de demandes n'ont pas besoin de contenir les résultats détaillés des essais s'il est démontré que le produit générique est équivalent à un médicament précédemment autorisé. Cependant, les demandes abrégées de cette nature ne sont autorisées qu'une fois que les données des entreprises innovantes sur les essais cliniques et/ou précliniques ne sont plus protégées.

Les procédures d'autorisation de mise sur le marché sont réglementées selon le droit de l'Union Européenne (UE). Il existe une procédure de demande centralisée menant à une autorisation pour l'ensemble de l'UE ou des procédures nationales ayant pour résultat des autorisations nationales qui peuvent bénéficier d'une reconnaissance mutuelle dans les autres Etats Membres.

Si un médicament est autorisé depuis au moins dix ans dans un Etat Membre de l'Union européenne et qu'en outre, le brevet est échu, il peut être mis sur le marché comme médicament générique. Le demandeur peut alors faire référence aux résultats des études réalisées sur le médicament original (le médicament de référence), pour

autant que les deux produits soient "essentiellement similaires". Il s'agit d'un dossier abrégé [6].

II.7. Les génériques en Algérie

Devant les dépenses énormes de l'état algérien sur l'importation des médicaments et le développement de la population, l'Algérie, comme tous les pays en voie de développement, a opté pour les médicaments génériques, la production de ces médicaments, pourrait réduire les frais dépensés sur les médicaments princeps protégés par brevet dans les pays développés.

En 2008, le gouvernement algérien a adopté une loi visant à interdire l'importation d'une première liste de médicaments déjà fabriqués localement en quantités suffisantes pour réduire sa facture d'importation. Cette interdiction concerne 359 médicaments dont les besoins sont couverts à 100 % par la production locale.

Malgré un prix relativement abordable, le médicament générique n'arrive toujours pas à s'imposer sur le marché pharmaceutique algérien, le malade portant souvent son choix sur la molécule d'origine, ou le princeps, pendant que le médecin semble hésiter, de son côté, à le prescrire [6].

II.8. Les études de bioéquivalence :

Comme le mentionne la définition du médicament générique dans l'article L.5121-1 du code de la santé publique le médicament générique doit montrer sa bioéquivalence avec le médicament princeps. Pour se faire le laboratoire du générique va devoir réaliser une étude de bioéquivalence avec le médicament princeps et il montrera les résultats de cette étude dans le dossier d'AMM.

Deux médicaments sont équivalents d'un point de vue thérapeutique lorsqu'ils sont bioéquivalents c'est à dire que leur biodisponibilité sont équivalentes. Cela signifie que la quantité et la vitesse à laquelle le médicament, sous sa forme active, atteint la circulation générale après administration d'une même dose sont suffisamment similaires pour conclure à une efficacité et une sécurité identiques.

La bioéquivalence va être démontré sur la base des courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps, où l'on compare le taux et la vitesse d'absorption du principe actif du médicament testé et du princeps chez un certain nombre de sujets

sains (Figure .II.5). Évidemment la comparaison se fait suite à l'administration d'une même dose de principe actif par une même voie d'administration.

Pour comparer la biodisponibilité princeps vs génériques on va utiliser les paramètres pharmacocinétiques suivants :

- l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps (AUC), ce paramètre permet de mesurer le taux d'absorption et ainsi la quantité de principe actif qui atteint la circulation générale ;
- la concentration plasmatique maximale du principe actif (C_{max}) ;
- le moment où la concentration plasmatique maximale est observée (T_{max}) paramètre mesurant la vitesse d'absorption de la substance active [17].

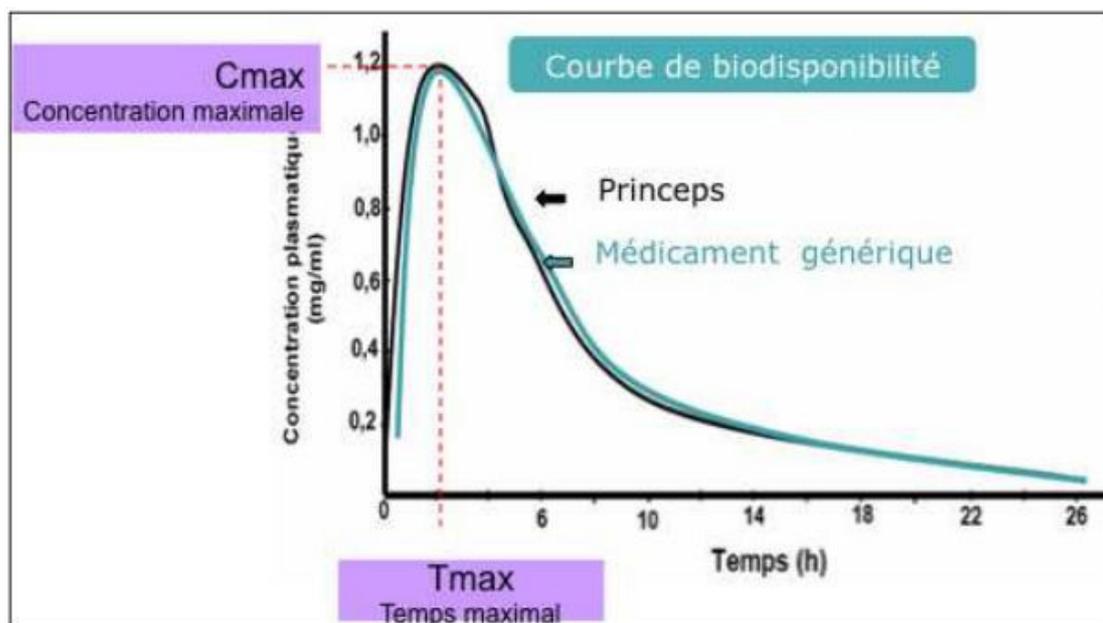


Figure II.1: Courbe de biodisponibilité princeps vs médicament générique [17].

CHAPITRE III

GENERALITE SUR LES ANTIBIOTIQUE

III.1.Généralité sur les antibiotiques :

Les antibiotiques sont des substances chimiques, qui empêchent la multiplication des bactéries ; Ils ont une toxicité sélectivement dirigée contre les bactéries (cellules procaryotes), mais cette toxicité existe aussi, bien que moindre, pour les cellules de l'organisme humain (cellules eucaryotes); ils exercent leur action en des points précis (cibles) de certaines des chaînes métaboliques des bactéries ; ils provoquent leurs effets à faibles concentration (mg/l) et relativement lentement (heures).

Les antibiotiques peuvent être d'origine naturelle, ou hémi-synthétique, ou purement synthétique. Ils sont soumis dans l'organisme humain à un ensemble de processus d'absorption, de diffusion et d'élimination : pharmacocinétique ; cet ensemble de processus confère des caractéristiques pharmaco-cinétiques (pic sérique, temps de $\frac{1}{2}$ vie, voie d'élimination, etc...) particulières à chacun des antibiotiques.

Un antibiotique a un spectre d'activité théorique (naturel) : avant tout emploi en thérapeutique il est d'une part actif sur un ensemble d'espèces bactériennes (souches sauvages sensibles) et d'autre part inactif sur un certain nombre d'espèces (souches sauvages résistantes) ; tous les antibiotiques n'ont pas le même spectre d'activité théorique : certains agissent sur un grand nombre d'espèces bactériennes , leur spectre est dit « large » ; d'autres agissent sur un nombre restreint d'espèces bactériennes , leur spectre est dit « étroit ».

Au cours de leur utilisation les antibiotiques sélectionnent les souches bactériennes qui leur sont résistantes : les unes leur sont naturellement résistantes (souches sauvages résistantes naturelles des espèces naturellement résistantes) et les autres leur sont devenues résistantes secondairement par acquisition de gènes de résistance (souches résistantes acquises) à la suite de modifications de leur génome par mutation ou transfert de gènes ; cet effet sélectif modifie le spectre d'activité des antibiotiques : le spectre d'activité théorique d'un antibiotique est remplacé au cours des années par un spectre d'activité actualisé (celui qui est effectif au moment de la prescription).

Chaque antibiotique est désigné par deux sortes de noms : celui de la détermination commune internationale (unique) et celui de(s) la spécialité(s) commerciale(s) (plusieurs noms commerciaux sont possibles pour une même dénomination commune internationale).

Les antibiotiques sont répartis en familles qui réunissent les molécules qui ont une structure chimique de base identique et possèdent un même mécanisme d'action antibactérien .Les antibiotiques d'une même famille peuvent se différencier par leur spectre d'activité ; ils

sont alors réunis par groupes de spectre identique quelquefois subdivisés en sous-groupes ; les antibiotiques d'un même groupe ou d'un même sous-groupe peuvent différer par leurs propriétés pharmaco-cinétiques [18].

Une antibiothérapie est une technique thérapeutique qui utilise un ou plusieurs médicaments anti-infectieux, médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et dont l'activité s'exerce contre les germes, plus précisément les bactéries à l'origine de l'infection [19].

III.2. Mode d'action des antibiotiques :

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

Ils agissent par :

a. Toxicité sélective au niveau de la :

- Synthèse de la paroi bactérienne ;
- Membrane cytoplasmique ;
- Synthèse des protéines ;
- Acides nucléique [20].

b. Inhibition compétitive :

Dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie [20].

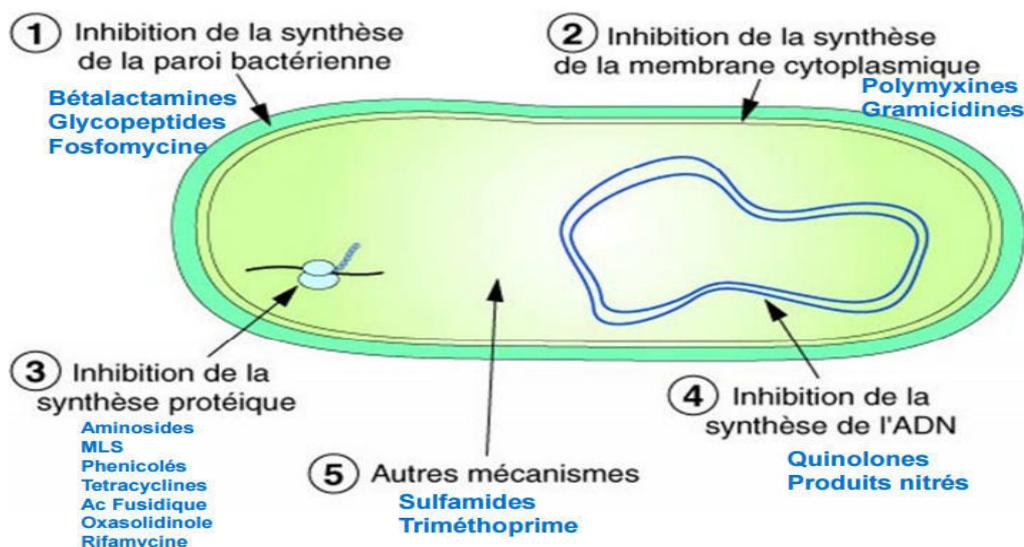


Figure III.1 : mode d'action des antibiotiques [21].

III.3. Critères de Classification des antibiotiques :

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

a. Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique) [20].

b. Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques [20].

c. Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large) [20].

d. Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse. La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (β lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.) Nous adopterons la classification selon le mode d'action [20].

III.4. les sulfamides

III.4.1. Définition des sulfamides

Le sulfamide, ou amine sulfurique, correspond à un élément chimique obtenu par réaction de l'ammoniac avec du chlorure de sulfuryle. En médecine, ce composé soufré de formule $\text{SO}_2(\text{NH}_2)_2$ possède trois indications différentes. Ainsi, les sulfamides antidiabétiques agissent sur la sécrétion d'insuline par le pancréas. De leur côté, les sulfamides diurétiques augmentent l'élimination des urines par le rein. Enfin, les sulfamides antibactériens, eux, ont une action antibiotique, néanmoins amoindrie par l'apparition de résistances bactériennes importantes [22].

a. Sa structure générale

Les sulfamides antibactériens dérivent du sulfanilamide (**figure.III.2**). Ce sont des médicaments de synthèse caractérisés par la présence dans leur structure d'un noyau benzénique porteur de deux fonctions situées en para l'une de l'autre : une fonction sulfonamide en position 1 et une fonction amine en position 4. Ces deux fonctions sont diversement substituées [22].



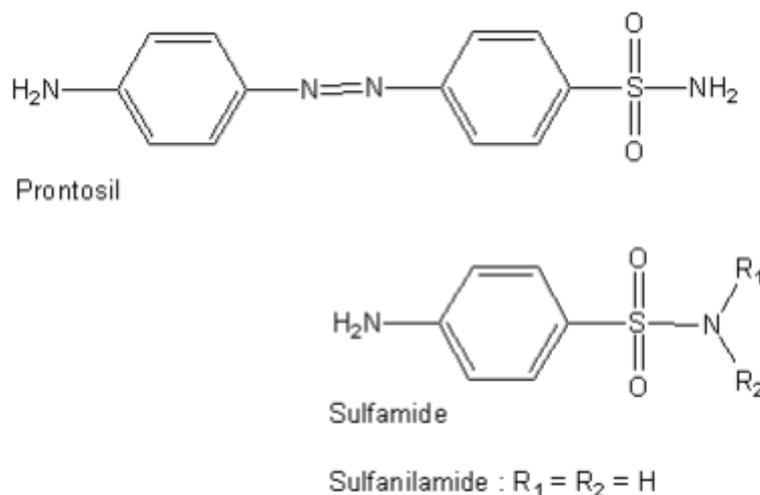


Figure .III.2 : La structure chimique de sulfamide [22].

III.4.2. Classification

Sulfamides à activité systémique :

- A t_{1/2} moyenne (10h) : 2-3 prises/j

Sulfadiazine **ADIAZINE®**

Sulfaméthoxazole (+ Triméthoprime = cotrimoxazole **BACTRIM®**)

Sulfafurazole

Sulfaguanidine **ENTEROPATHYL®**

Sulfasalazine [21].

Les types de dérivés peuvent ainsi être distingués :

- les dérivés aminosubstitués :

Les dérivés aminosubstitués ont été les premiers sulfamides découverts avec comme principal représentant le sulfamido-chrysoïdine ou Prontosil. Composés abandonnés de nos jours, leur intérêt est actuellement uniquement historique.

- les dérivés sulfamidossubstitués : les principaux sulfamides utilisés en médecine vétérinaire sont des dérivés sulfamidossubstitués par un groupement hétérocyclique.

-Groupement hétérocyclique à 6 chaînons dérivé de la pyrimidine :

Sulfadiazine (sulfapyrimidine) : Elle est l'un des plus anciens sulfamides et reste l'élément de référence pour la famille ;

Sulfadimidine (sulfadimérazine) ;

Sulfadiméthoxine ;

Sulfadoxine.

-Groupement hétérocyclique à 6 chaînons dérivé de la pyridazine :

Sulfaméthoxypyridazine ;

-Groupement hétérocyclique à 6 chaînons dérivé de la pyrazine :

Sulfaquinoxaline ;

-Groupement hétérocyclique à 5 chaînons :

Sulfaméthoxazole [22].

III.4.3.Relation structure activité

Ces composés sont des dérivés de la sulfanilamide (para-aminobenzènesulfonamide), composé présentant une structure proche de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) qui est le composé précurseur de la synthèse de l'acide folique [23].

L'amine ou le sulfamide peuvent être substitués par un radical R déterminant :

- la pharmacocinétique ;
- classification pratique selon la durée d'action et/ou le site d'action ;

• On distingue 2 groupes selon la nature de la substitution :

Substitution sur le groupe amine en 4 : afin de posséder une activité antibactérienne, cette structure amine doit rester libre. Une diminution de l'absorption gastro-intestinale est obtenue par substitution sur ce groupe aminé (nécessité d'une hydrolyse in vivo dans l'intestin) Ex : sulfasalazine .

Substitution sur le radical sulfonamide en 1 : le plus fréquent : cette substitution du groupe SO₂ en position 1 est responsable d'une augmentation de l'inhibition du PABA. De plus, le type de substitution est responsable d'une modification des paramètres pharmacocinétiques (absorption, solubilité et tolérance digestive).

- chaîne aliphatique ;
- hétérocycle → propriété retard ;
- groupement methoxy → propriété retard [23].

III.4.4.Mécanisme d'action

Les sulfamides :

Ces antibiotiques sont bactériostatiques : ils agissent par inhibition compétitive de la DHPS (dihydroptéroate synthétase ou dihydrofolate synthase), enzyme de la voie métabolique de l'acide folique, en se substituant au PABA (par analogie structurale).

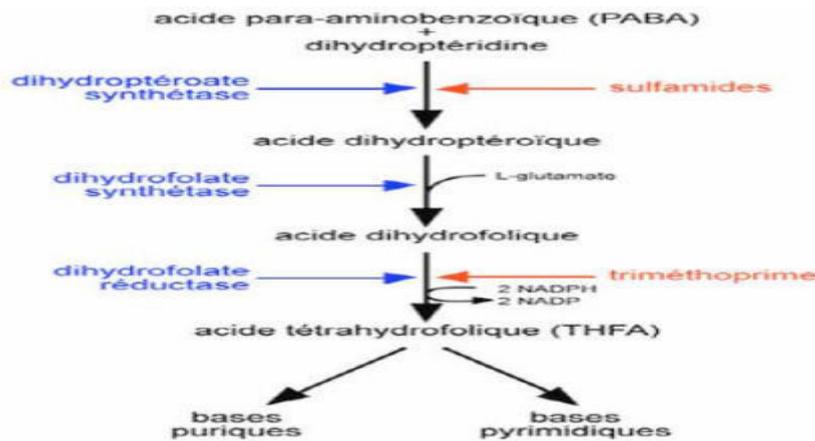


Figure .III.3 : Mécanisme d'action des sulfamides [23].

Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase, enzyme microbienne responsable de l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans l'acide dihydroptéroïque, précurseur de l'acide folique. L'acide folique est un cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques.

La sélectivité d'action des sulfamides provient du fait que les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.

Les sulfamides sont bactériostatiques mais peuvent devenir bactéricides à fortes concentrations. Du fait des nombreuses résistances apparues ils sont souvent utilisés en association synergique avec des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase DHFR (triméthoprime, pyriméthamine) [23].

CHAPITRE IV

MATERIELS ET METHODES

1. L'objectif

Notre objectif est scindé en deux parties, la première porte sur l'évaluation de la qualité physico-chimique d'un produit pharmaceutique non obligatoirement stérile primazol[®] sous forme comprimé à partir des matières premières au produit fini, et de s'assurer de sa conformité en comparaison avec des normes exigées par la pharmacopée européenne.

La deuxième partie porte sur une étude comparative entre le médicament générique (PRIMAOZL[®] 400/80 mg) et le médicament princeps (BACTRIM Adulte[®] 400/80 mg).

Pour cela, on a réalisé les tests suivants :

- ✓ Tests pharmaco-techniques (friabilité, masse moyenne, délitement) ;
- ✓ Test biopharmaceutique (test de dissolution in vitro par HPLC).

2. Présentation de site du travail

a. Présentation de groupe Sidal

Cette entreprise a été créée vingt ans après l'indépendance de l'Algérie, suite à la restructuration de la pharmacie algérienne (PCA) et de la société nationale des industries chimiques (SNIC).

Sidal, s'est fixé pour objectif de réduire la dépendance de l'Algérie des autres pays dans son approvisionnement en médicaments en couvrant les besoins du marché national en médicaments par le développement, la production et la commercialisation de ce produit pharmaceutique à usage humain.

Elle regroupe aujourd'hui cinq filiales qui sont : Antibitical, Pharmal, Biotic, Somedial, Iberal spa.

b. Présentation de l'unité de Gué de Constantine Filiale Biotic

Implanté en Algérie, Biotic est une des trois filiales du leader de l'industrie pharmaceutique SAIDAL en Algérie, existant depuis 1948. L'entreprise répond aux besoins du marché pharmaceutique Algérien avec différents produits et de formes pharmaceutiques différentes (suppositoires, gélules, comprimés, solution antiseptique et des ampoules buvables) regroupant une large gamme de classes thérapeutiques parmi lesquelles : Allergologie, Psychiatrie, Endocrinologie Métabolisme, Dermatologie, Hématologie/ Hémostasie, Infectiologie et Gastroentérologie.

BIOTIC C'est engagée à produire par sa technologie très récente les solutés massifs (pouches, flacons) et de surveiller leur qualité au niveau des laboratoires de contrôle, tout en

respectant les BPF et les BPL, pour ce la BIOTIC dispose d'une équipe des ingénieurs, des pharmaciens, des biologistes, des médecins et des techniciens supérieurs.

c. Les différentes directions de l'unité GDC

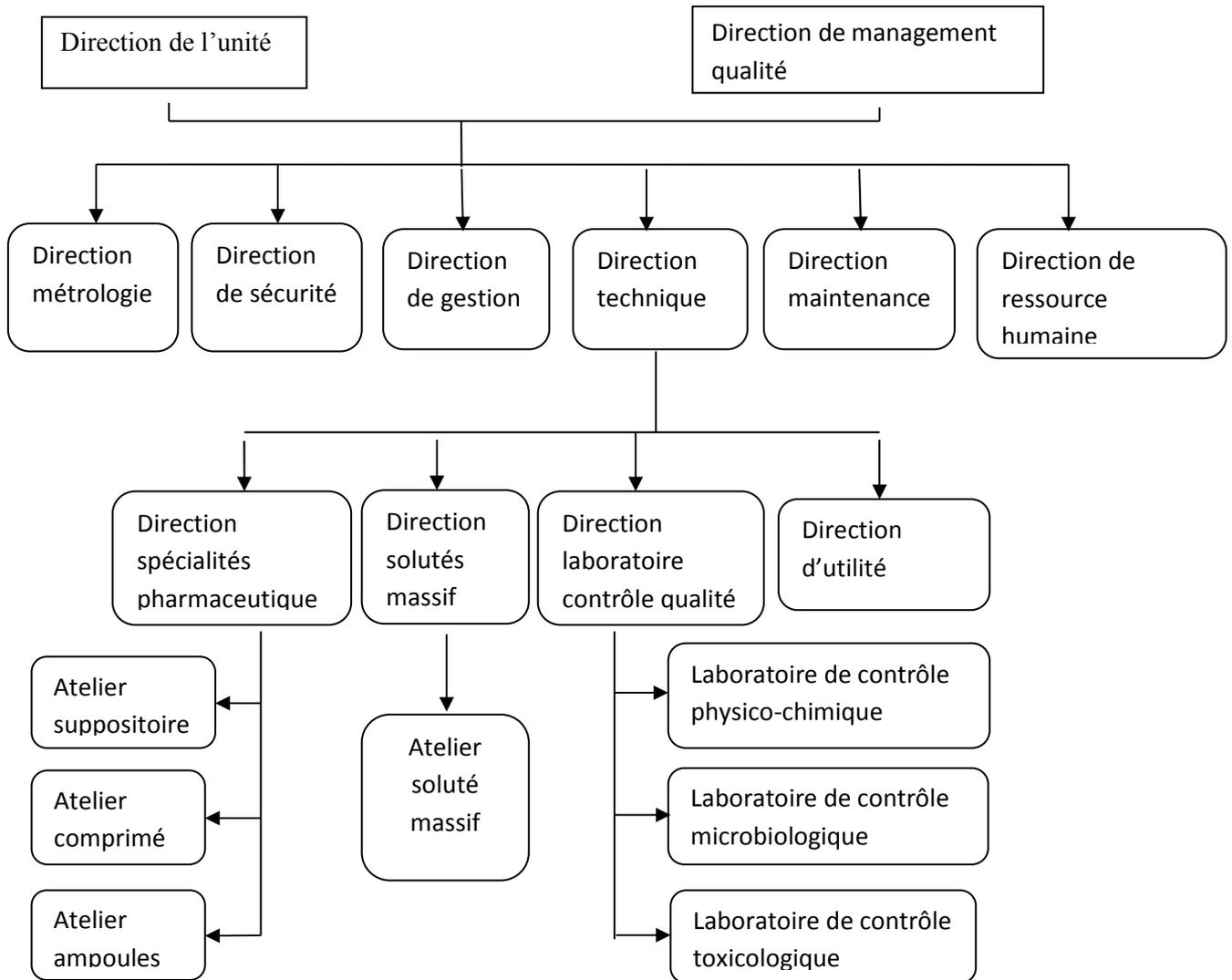


Figure IV.1 : Organigramme de l'unité GDC

IV.1 Matériels et Méthodes

IV.1.1. Matériels:

IV.1.1.1 Matières Premières

IV.1.1.1.1. Présentation des excipients

Le médicament Primazol 400/80mg ®, contient cinq excipients qui sont illustrés dans le tableau suivant ainsi que leurs rôles (P.E 2008).

Présentation des autres excipients

Tableau IV.1: Les excipients de Primazol®.

Excipient	Rôle
Pvp K90	Liant
Diactyl	Liant
Eau distillée	Solvant (PA sont insoluble)
Carboxyméthyl cellelose	Délitant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant

Liants: ils ont pour rôle de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la compression. Leur incidence sur la biodisponibilité est difficile à déterminer, mais des d'agrégats ralentissent souvent la dissolution a des concentrations élevées. Dans certains cas, les liants permettent de compenser une mauvaise mouillabilité.

Lubrifiants: ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés, souvent hydrophobes, ils peuvent freiner le processus de dissolution en formant un film hydrofuge autour des particules du principe actif.

Délitants : Ils accélèrent la désintégration du comprimé et donc la dispersion des composants dans l'eau. Ce sont:

- soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est peu soluble dans l'eau).

- soit des produits hydrophiles gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et donc l'écartement des grains. Pour un effet optimal, ils sont incorporés à sec juste avant la compression dans des proportions de l'ordre de 2 à 5 %.

On peut citer la Carboxymethylcellulose, le Carboxymethylamido. Un cas particulier de désintégrant est le mélange effervescent. Il comprend un couple carbonate-acide organique solide qui produit un dégagement gazeux lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau. L'acide le plus utilisé est l'acide citrique mais ce peut être également de l'acide tartrique par exemple : Le bicarbonate de sodium est le carbonate le plus couramment utilisé [24].

IV.1.1.2.Appareillages et autres matériels

a. appareillage

Plaque chauffante ; Etuve ; Dessiccateur ;

Balance ; Four à moufle ;

Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ;

Bain ultra son ; Dissolu test ;

Friabilimètre ; Délitement des comprimés ;

Agitateur de tube ; Agitateur magnétique.

b. Réactifs

- Méthanol ; BBT;[NaOH] 0,1M ;

-[H₂SO₄] ; Sodium métal ;Toluène ;

-Méthyl fort ; Bleu de thymol à 0,3% ; CH₂OH à 96% ;

-H₂SO₄ ; Acide acétique anhydre ; Acide perchlorique 0,1M ;

-MgSO₂ ; Pb (solution) ;[HCl]0,1N ;Phénophtaléine ;

-Ammoniac concentré ; Solution tampon PH 3,5 ;Thioacétamide ;

-Acetonitrile grade HPLC ; Acide acétique 1% ;

-[NaOH] 0,2N ; Diméthylformamide ;

-Métylate de sodium 0,1% ; Poudre de grain ; Eau distillée ;

-Substance chimique de référence de sulfaméthoxazole ;

-Substance chimique de référence de triméthoprim.

c. Verrerie

-Spatule ; Fiole de 100ml ; Fiole de 50ml ;

-Pipette de 1ml a trait de jauge ; Seringue ;

- Becher ; Les flacons.

IV.2. Méthodes**IV.2.1.Suivi de la fabrication de Primazol®****IV.2.1.1.Formule de fabrication**

Elle contient tous les ingrédients et matières premières utilisés lors de la fabrication du médicament Primazol 400 mg / 80 mg pour un lot de 122,400 Kg (**PE -2008**).

Désignation des matières premières

Sulfaméthoxazole

Triméthoprim

Pvp K90

Diactyl

Carboxyméthyl

Stéarate de magnésium

Carboxyméthyl

IV.2.1.2.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 doivent être conformes 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 des comprimés non enrobé (**P.E 2008**).

Etape N°01: Mélange de la solution liante**Mélange interne**

Désignation de l'opération

Introduire dans le mélangeur collette les matières suivantes par ordre :

Les matières de la solution liante.

PVP K 90

Diactyl

Eau distillé

- Procéder au mélange interne des poudres en actionnant la vitesse du mélangeur à V 95 tour/ min pendant 10 min.

Etape N°2 : Granulation des poudres**a. Mouillage**

Incorporer la solution liante avec les quantités des deux PA.

La vitesse du mélangeur est de (95trs/min) pendant 5min ;

Damasser manuellement le contenu de mélangeur-granulateur.

b. Séchage

Sécher le mélange dans le séchoir à lit d'air fluidisé à une température de 50°C, jusqu'à obtention d'un taux d'humidité résiduelle du grain inférieur ou égale à 3%.

NB : il faut damasser manuellement le grain pendant le séchage.

c. 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 et calibrer l'échantillon moyen, ainsi le taux d'humidité résiduelle sur la balance à infrarouge (Dessiccateur) sera déterminé avec une prise d'essai de 5g à 100°C pendant 5 min. Le taux d'humidité résiduelle doit être inférieur ou égale à 3%.

d. 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 min.

e. 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;

-Carboxyméthyl ;

Mélanger la totalité dans le mélangeur granulateur à une vitesse de 95 trs /min, pendant 05min.

f. Montage de la comprimeuse (rotative)**Désignation de l'opération**

Procèdes au montage des accessoires de la comprimeuse :

- Les poinçons supérieurs et inférieurs d'un diamètre de 11mm ;
- La matrice 5,5mm ;
- Le sabot d'alimentation, racleur de comprimés, de grain, la dépoussiéreuse et la trémie (Communs à tous les comprimés).

g.Appareillage

Le système de distribution du grain (sabot et trémie) est fixe. Ce qui est mobile l'ensemble matrice et poinçons qui se déplace horizontalement. Donc la compression est progressive et se fait sur les deux faces du comprimé.

Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre. À chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle.

Au cours de chaque révolution chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection (**Figure IV.4**).

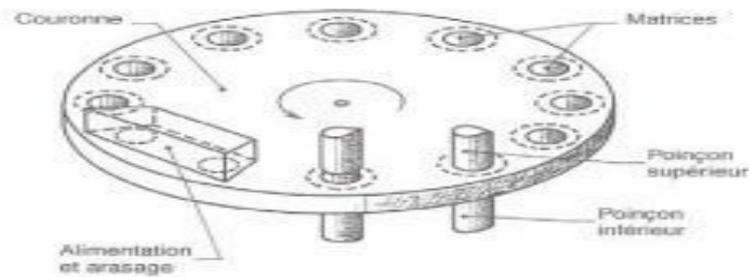


Figure IV.4: Schéma d'une machine à comprimer rotative [25].

La compression est brutale et permet un rendement élevé de 100 000 Cp/h jusqu'à 1 000 000 Cp/h.

Mode opératoire

Pour le Médicament Primazol Plus il arrive sous forme de poudre bien homogène pour un lot de taille 122,400 Kg suivant les étapes suivantes (P.E 2009):

1. Distribution du mélange ou alimentation

- Le poinçon supérieur est en position haute et le poinçon inférieur est abaissé ;
- La position de ce dernier est réglée manuellement grâce à un système de vis, de façon à obtenir la masse exacte de poudre dans la chambre de compression ;
- Le sabot se trouve au dessus de la chambre de compression, qui est donc remplie de la quantité exacte de poudre nécessaire.

2. Elimination de l'excès de grain (Arasage)

- Les poinçons ne changent pas de position ;
- Le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre en excès dans la matrice.

3. La compression

- La position de poinçon inférieur ne change pas ;
- Le poinçon supérieur s'abaisse puissamment et comprime le mélange de poudre.

4. Ejection

- Le poinçon supérieur s'élève pour revenir à sa position initiale ;
- Le poinçon inférieur s'élève également afin d'éjecter le comprimé de la matrice ;
- Le sabot revient à sa position de départ en poussant le comprimé vers un conduit d'évacuation ;
- Simultanément, il remplit de nouveau la chambre de compression pour le comprimé suivant.

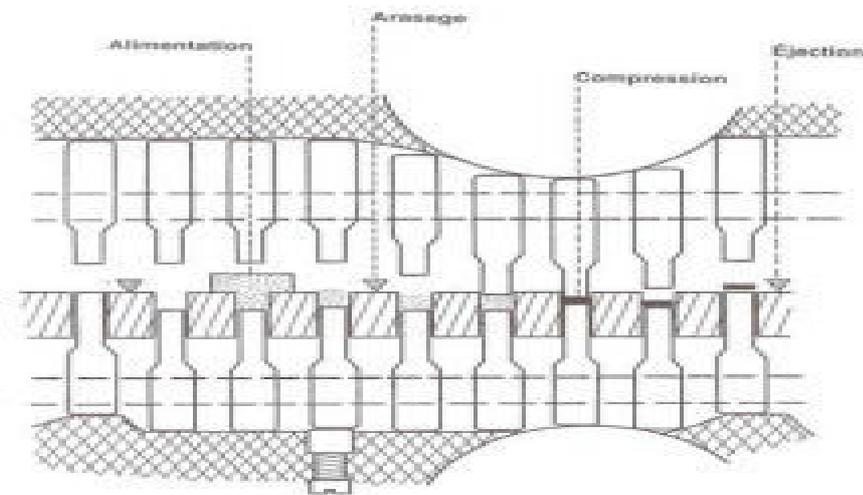


Figure IV.5 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative [25].

IV.2. Contrôle physicochimique

Les différentes méthodes de contrôle physico-chimique utilisées pour réaliser ce travail, sont celles préconisées par la (P.E 2008 et 2014) ; elles sont incontournables avant de pouvoir libérer des lots.

Contrôle des matières premières

IV.2.1 Contrôle physico-chimique du PA « sulfaméthoxazole »

IV.2.1.1. Caractérisation

- ✓ **Aspect** : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
- ✓ **Solubilité** : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol.

IV.2.1.2. Identification

IR : le spectre IR d'essai sulfa identique au spectre IR de témoin sulfa

Essai

✓ **Aspect de la solution**

- **Mode opératoire** : dissoudre 0,1g de sulfaméthoxazole dans du méthanol R et compléter à 10ml avec le même solvant.
- **Normes** : la solution est limpide et incolore.

✓ **L'acidité** :

Prendre 1,2524g de sulfaméthoxazole ;

Ajoutez 25ml d'eau puis les chauffer pendant 5min à 70°C ;

Refroidie pendant 15 min ;

Filtrez, ajoutez 0,1ml de bleu de bromothymol R₁ ;

Titrez par hydroxyde de sodium 0,1M.

✓ **Perte à la dessiccation**

- **Principe** : la perte à la dessiccation est la perte en masse exprimée en pourcentage (%), cet essai permet de déterminer le degré d'hydratation du principe actif.
- **Mode opératoire**
 - Peser le creuset vide ;
 - Tarer le poids du creuset puis peser 1,000g de sulfaméthoxazole ;
 - Mettre ce creuset dans une étuve sous vide poussé à 105°C ;
 - Retirer après 1h ;
 - Peser une autre fois le creuset et calculer la perte de masse à l'aide de la formule suivante :

$$Pd = \frac{(Ta+Pi)-Pf}{Pi} \times 100$$

Pa : Perte à la dessiccation (%) ;

Pi: Poids initial;

Ta: Tare;

Pf: Poids final.

- **Normes :** la perte doit être au maximum 1%.
- ✓ **Cendres sulfuriques**
- **Principe :** Ce test permet de mettre en évidence la présence d'impuretés minérales, les cendres peuvent être obtenues par simple calcination au four à moufle jusqu'à poids constant.
- **Mode opératoire**
 - Chauffer une capsule en platine vide (qui est préalablement bien rincée avec l' H_2SO_4 , puis avec de l'eau distillée) pendant 30 min, laisser la refroidir dans un dessiccateur ;
 - Effectuer la pesée de cette capsule vide ;
 - Introduire 1g de sulfaméthoxazole dans la capsule, ajouter 1 ml d'acide sulfurique R ;
 - Chauffer doucement jusqu'à complète carbonisation. Refroidir encore une fois ;
 - Rajouter quelques gouttes d'acide sulfurique puis chauffer jusqu'à la disparition complète des fumées ;
 - Peser et calculer la masse du résidu

$$\%C_s = \frac{P_f - T}{P_i} * 100$$

Pi: Poid initial.

Pf: Poid final.

T : Tare.

- ✓ **Dosage**

a .Réacteur

- Préparer 17,5ml de méthanol ;
- Ajouter 0,5g de sodium métal ;
- Compléter avec toluène.

b.sulfaméthoxzole par titrimétrie

- Dissoudre 0,200g de sulfaméthoxazole dans 10 à 20ml de méthyle fort et butylamine ;

- Titrez avec de sodium 0,1M en présence de bleu de thymol à 0,3% ;
- 1 ml de nitrite de sodium 0.1 M correspond à 25.33mg de C₁₀H₁₁N₃O₃S.

$$\text{dosage \%} = \frac{(V_e - V_t) * 0.1 * 25.33 * 1.06}{P_{\text{sulfaméthoxazole}} * (100 - P_d)} *$$

V_e : Volume de virage de solution à examiner ;

V_t : Volume de virage de solution à blanc ;

P_d : Perte de dessiccation ;

100.6% : Le titre de sulfaméthoxazole.

IV.2.2. Contrôle physico-chimique du PA « Triméthoprime »

IV.2.2.1. Caractérisation

- ✓ **Aspect** : poudre blanche ou blanc-jaune..
- ✓ **Solubilité** : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96%.

IV.2.2.2. Identification

IR : le spectre IR d'essai de trim identique au spectre IR de témoin de trim.

- ✓ **Aspect de la solution**
 - **Mode opératoire** : dissoudre 0,1g de triméthoprime dans du l'éthanol R et compléter à 10ml avec le même solvant.
 - **Normes** : la solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB₇.
- ✓ **Perte à la dessiccation**
 - **Principe** : la perte à la dessiccation est la perte en masse exprimée en pourcentage (%), cet essai permet de déterminer le degré d'hydratation du principe actif.
 - **Mode opératoire**
 - Peser le creuset vide ;
 - Tarer le poids du creuset puis peser 1,000g de triméthoprime ;
 - Mettre ce creuset dans une étuve sous vide poussé à 105°C ;
 - Retirer après 1h ;

- Peser une autre fois le creuset et calculer la perte de masse.
- **Normes** : la perte doit être au maximum 1%.
- ✓ **Cendres sulfuriques**
- **Principe** : ce test permet de mettre en évidence la présence d'impuretés minérales, les cendres peuvent être obtenues par simple calcination au four à moufle $t=600^{\circ}\text{C}$ jusqu'à poids constant.
- **Mode opératoire**
 - Chauffer une capsule en platine vide (qui est préalablement bien rincée avec l' H_2SO_4 , puis avec de l'eau distillée) pendant 30 min, laisser la refroidir dans un dessiccateur ;
 - Effectuer la pesée de cette capsule vide ;
 - Introduire 1g de triméthoprimine dans la capsule, ajouter 1 ml d'acide sulfurique R ;
 - Chauffer doucement jusqu'à complète carbonisation. Refroidir encore une fois ;
 - Rajouter quelques gouttes d'acide sulfurique puis chauffer jusqu'à complète disparition complète des fumées ;
 - Peser et calculer la masse du résidu.
- ✓ **Dosage**
 - Dissoudre 0,250g de triméthoprimine dans 50ml de acide acétique anhydre R ;
 - Titrez par l'acide perchlorique 0,1M en présence d'un violet cristallisé ;
 - 1ml d'acide perchlorique 0,1M correspond 29.03mg de $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$.
- ✓ **Métaux lourds**

Tableau IV.5 : Remplissage des creusets pour les métaux lourds.

Les creusets	Solutions
1(examiner)	1g de triméthoprimine+4ml de la solution de sulfate de magnésium.
2(témoin)	4ml de sulfate de magnésium+2ml de Pb (solution).
3(contrôle)	4ml de solution de magnésium+2ml de Pb (solution) +1g de triméthoprimine.

On met les creusés dans le minéralisateur jusqu'à la fin de son évaporation ;



Figure IV.6 : Les creusets dans le minéralisateur.

- Après on les met dans le four à moufle pendant une 1h

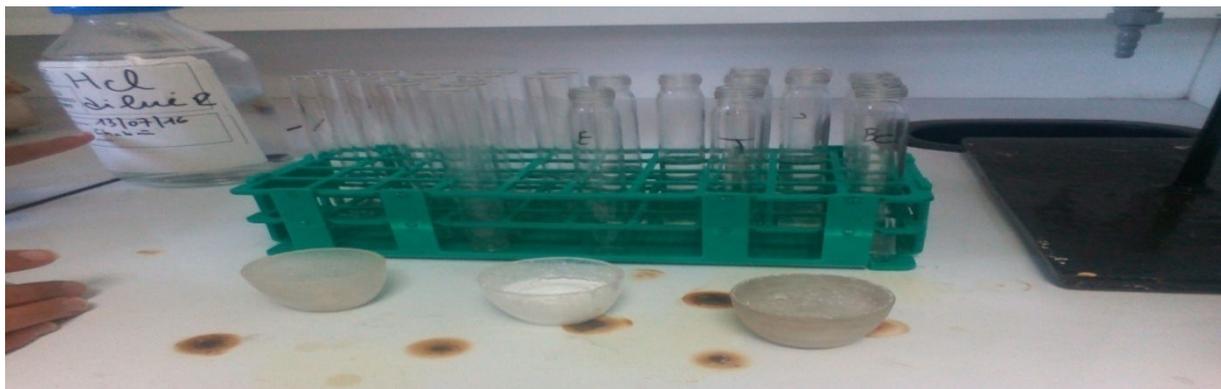


Figure IV.7 : Les creusets.

On prépare 3 tubes d'essais :

- Ajoutez 10ml de HCl pour chaque tube
- Ajoutez 1 goutte de phénophtaléine + l'ammoniac concentré jusqu'à l'obtention de la couleur rose



Figure IV.8 : Les 3 tubes d'essais (contrôle, examiner, témoin).

On prépare une autre solution à blanc dans un tube ;

Tableau IV.6 : Préparation des solutions.

Tubes	Solutions	Volumes (ml)
1(examiner)	Solution examiné seule	12
2(témoin)	10 ml de solution témoin+2ml de solution à examiner	12
3(contrôle)	10ml de solution contrôle+2ml de solution à examiner	12
4(blanc)	10ml d'eau R+2ml de la solution à examiner	12

- A 12ml de chaque solution, ajoutez 2ml de solution tampon pH 3,5 R ;
- Mélangez et ajoutez à 1,2ml de réactif thioacétamide R ;
- Mélangez immédiatement ;
- Examiner les solutions après 2 min.

IV.2.3. Contrôle de grain de Primazol (produit au cours de fabrication)

IV.2.3.1. Caractérisation

✓ Aspect

Grains de couleur blanche, sans particules étrangères.

- ✓ **Dosage des principes actifs (Sulfaméthoxazole et Triméthoprime)**
- **Technique : dosage du sulfaméthoxazole et triméthoprime par chromatographie liquide à haute performance**

Préparation des solutions

❖ Solution à examiner

- Dissoudre 100.3g de grain dans méthanol et compléter à 50ml avec le même solvant et mettre dans un bain ultra son puis ajuster avec le méthanol ;
- Diluer la solution au 1/10 avec la phase mobile.

❖ Solution témoin

- Dissoudre 81.60mg de sulfaméthoxazole étalon de référence interne et 17.60mg de triméthoprime étalon de référence interne dans le méthanol et compléter à 50ml avec le même solvant ;
- Diluer la solution au 1/10 avec la phase mobile.

❖ Conditions chromatographique

- Colonne : gel de silice octadecylsilyle pour chromatographie (5 μ m) ;
- Dimensions de la colonne : (l=250mm, Φ = 4.6mm) ;
- Phase mobile : eau/ Acétonitrilegra de HPLC/ Triéthylamine, (700 ; 200 ;1) (V/V/V), ajuster le PH à 5.9 avec l'acide acétique 1% ou l'hydroxyde de sodium 0.2N et compléter le volume à 1000ml avec de l'eau, filtrer puis dégazer ;
- Débit : 2ml/min ;
- Détection : UV à λ =254nm ;
- Volume d'injection : 20 μ l.

On calcul la teneur en sulfaméthoxazole et triméthoprime par cp est donnée par la formule suivante :

$$T(\text{mg/cp})_{\text{sulfa}} = \frac{\text{Se sulfaméthoxazole} * \text{Pt sulfaméthoxazole} * \text{MM théorique} * \text{Te sulfaméthoxazole}}{\text{St sulfaméthoxazole} * \text{Pe} * \text{dosage théorique}}$$

$$T(\text{mg/cp})_{\text{triméthoprime}} = \frac{\text{Se triméthoprime} * \text{Pt trim} * \text{MM théorique} * \text{Te triméthoprime}}{\text{St triméthoprime} * \text{Pe} * \text{MM théorique}}$$

Se : Surface du pic obtenue avec la solution à examiner ;

St : Surface du pic obtenue avec la solution témoin ;

Te : Titre de sulfaméthoxazole étalon de référence interne ;

Pe : Prise d'essai de poudre de grain ;

Dosage théorique : Masse moyenne théorique.

La théorie : 510 mg .

La limite est de 92.5 à 107.5 %.

IV.2.4. Contrôle de qualité des comprimés de Primazol® et Bactrim®

IV.2.4.1. Echantillons d'étude

Nous avons travaillé sur deux spécialités de comprimés de sulfaméthoxazole/triméthoprimine dont un princeps qui est Bactrim® et un générique fabriqué au niveau de Sidal qui est Primazol®.

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.7: Information générales sur les deux spécialités de sulfaméthoxazole /triméthoprimine contrôlées.

	Primazol	Bactrim
Type de spécialité	Générique	Princeps
Forma galénique	Comprimé non enrobé	Comprimé non enrobé
Voie d'administration	Voie orale	Voie orale
Principe actif	Sulfaméthoxazole/Triméthoprimine	Sulfa /trim

Excipients	Pvd K90 Diactyl Carboxymethyl (interne et externe) Stéarate de magnésium	Carboxyméthylamidon Stéarate de magnésium Povidone Docusate de sodium
Dosage et quantité de PA par Cp	Sulfaméthoxazole 400mg/Triméthoprime 80mg	Sulfaméthoxazole 400mg/ Triméthoprime 80mg
Présentation	Comprimé non sécable à blanc, bombé rond, boîte de 20	Comprimé sécable, rond, boîte de 20
Conditionnement primaire	Blister	Blister
Conditionnement secondaire	Petite boîte rose	Petite boîte blanche
Numéro de lot	080	F1073F01
Date de péremption	31/01/2020	11/2021
Prix public pour une boîte de 20 Cp	110,50 DA	2,30 €
Laboratoire defabrication	Algérie : Groupe industriel SAIDAL USINE GDC	Roche

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

Tableau IV.8: Quantité de comprimés prélevés par essais.

Essai	Nombre de comprimé prélevé	
Type de spécialité	Générique	Princeps
Test macroscopique	10	10
Dimension des comprimés	10	10
Test de l'uniformité de masse	20	20
Test de friabilité (masse de Cp)	6,5g	6,5g
Test de déségrégation	6	6
Test de dissolution	6	6
Masse moyenne	10	10

IV.2.5. Essais pharmaceutiques

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

IV.2.5.a. Contrôle macroscopique

a. 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 cassée.

b. 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) [26].

IV.2.5.b. La dureté ou la résistance à la rupture des comprimés**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

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.

Expression des résultats

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

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

D : Dureté ;

DC : Dureté de chaque comprimé ;

10 : Le nombre des comprimés testés ;

Les critères d'acceptabilités : $N1 < D < N2$: ($N1 = 6 \text{ Kp}$ _ $N2 = 9 \text{ Kp}$).

IV.2.5.c. Dimension des comprimés

a. 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.

b. 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 [26].

IV.2.5.d. Masse moyenne

Consiste à vérifier le poids moyen d'un échantillon de 10 comprimés ; cette phase doit rester entre les limites fixées au départ [8].

a. Mode opératoire

Peser 10 comprimés prélevés au hasard et déterminer leur masse moyenne à l'aide d'une balance électrique, notée d'un affichage électrique d'une précision de 0.001 [8].

b. Expression des résultats

La masse moyenne est calculée selon la formule :

$$MM = \frac{\sum_{i=1}^{10} (pc)}{10}$$

MM: Masse moyenne.

Pc : poids de chaque comprimé.

20: nombre des comprimés pesés.

Critères d'acceptabilités : $N1 = 484,5 \text{ mg} \leq MM \leq N2 = 535,5 \text{ mg}$

IV.2.5.e. La Friabilité

a. Principe

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix comprimés exactement pesés avant et après essai selon la monographie de la Pharmacopée Européenne dernière édition. La perte en masse doit être inférieure à 1% (**Figure .IV.9**) [27].



Figure IV.9 : appareil de contrôle de friabilité [28].

b. 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) [28].

c. Expression des résultats

La friabilité est calculée selon la formule :

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

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 : $F \leq 1\%$.

IV.2.5.f. Epaisseur

Le contrôle s'effectue chaque 30 min telle que $N = 11$ mm [28].

IV.2.5.g. Uniformité de masse de 20 comprimés (mg)

a. Mode opératoire

Peser 20 comprimés à la fois ; déterminer pour chaque comprimé leur masse ; puis prendre 2 Cp ajoute 5% et -5% [28] .

IV.2.5.h. Temps de désagrégation

a. Principe

Dans notre cas l'essai de désagrégation est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à résister à la désagrégation.

Il est réalisé sur six comprimés selon la monographie de la Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition. Pour l'essai, on place dans chaque tube un comprimé puis un disque, on met en marche le dispositif et on observe le comportement des comprimés en fonction du temps. Le but est de juger de la résistance à la désagrégation des matrices, étant par définition des comprimés qui ne se désagrègent pas. (Figure IV.10) [29].



Figure IV.10 : Appareil de détermination de la friabilité des comprimés [28].

b. Mode opératoire

L'essai est réalisé six comprimés :

- Placer six comprimés dans les quatre tubes cylindriques de l'appareil ;
- Placer les disques dans chaque tube ;
- Vérifier de temps en temps la désagrégation des comprimés [28].

c. 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 avant 15 min.

IV.2.5.i. Test de dissolution

a. Principe

Pour cet essai nous disposons de trois appareils : à palette tournante, à panier, et la méthode de cellule à flux continu. C'est l'appareil à palette tournante que nous avons utilisé pour nos essais. Ce test peut avoir lieu dans de l'eau ou dans un suc digestif artificiel. Il s'agit de reproduire in vitro, le phénomène de biodisponibilité du principe actif. Ce qui est observé, d'une manière générale c'est la vitesse à laquelle le principe actif passe en solution quels que soient la forme étudiée [30].

b. Appareil : Dissolutest (palette)

Condition Opératoires

- Système: palette;
- Durée de l'essai : 60 min ;
- Milieu de dissolution : Solution d'acide chlorhydrique 0.1N (HCL 0.1N) ;
- Vitesse d'agitation : 75trs/min ;
- Volume du milieu : 900ml ;
- Temps de dissolution 60 min pour Primazole® et Bactrim® Température: $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
- Nombre de Cp prélevés : 6 par lot de spécialité contrôlée.

c. Mode d'opérateur :

1. Préparation de la solution témoin :

- Dissoudre 81,20mg de sulfaméthoxazole et 17,6 mg de triméthoprime étalon de référence dans 50 ml de méthanol ;
- Diluer cette solution au $1/10^{\text{ème}}$ avec la phase mobile.

2. Préparation de solution à examiner :

- Dissoudre 49,8ml de Hcl pur de 0,1M dans 6L de l'eau distillée ;

- Agiter bien la solution, puis remplir les six vases avec la solution (chaque vase 900ml) ;
- Peser et introduire un Cp dans chaque vase et chauffé préalablement à $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}$;
- Actionner l'appareil pendant 1 heure
- Prélever 20 ml de chaque vase, filtrer à travers un filtre seringue de $45\mu\text{m}$;
- Injecter $20\mu\text{l}$ de chaque filtrat [28].



Figure IV.11: Appareil de contrôle de dissolution : système à palettes [28].

3. Expression des résultats

La teneur de sulfaméthoxazole et triméthoprimé est déterminée par les formules suivantes :

$$X_{\text{sulfaméthoxazole}}(\text{mg/Cp}) = \frac{\text{Se sulfa} * \text{Pt sulfa} * 1 * 900 * \text{Te}}{\text{St sulfa} * 50 * 10 * 100}$$

$$Y_{\text{triméthoprimé}}(\text{mg/Cp}) = \frac{\text{Se trim} * \text{Pt trim} * 1 * 900 * \text{Te}}{\text{St trim} * 50 * 10 * 100}$$

$$(X+Y) / 480 * 100$$

Se : Surface de pic obtenue avec la solution à examiner ;

St : Surface de pic obtenue avec la solution témoin ;

Pt : Prise d'essai de PA (sulfa ou trim) étalon de référence interne ;

Te : Titre de l'étalon de référence.

4. Principe de la Chromatographie en phase liquide

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification. La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse.

A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est 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...).

Le principe repose sur l'équilibre de concentrations des composés présents entre deux phases en contact : la phase stationnaire et la phase mobile (gaz ou liquide) qui se déplace. La séparation est basée sur l'entraînement différentiel des constituants du mélange. Ces derniers parcourent la phase stationnaire avec des temps proportionnels à leurs propriétés intrinsèques (taille, structure, ...) ou à leur affinité avec la phase stationnaire (polarité, ...) [31].

5. Appareillage



Figure IV.12 : Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC [32].

Condition HPLC

- Colonne : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie (5 μ m) ;
- Dimensions de la colonne : (l=250mm, Θ =4,6mm) ;

- Débit : 2ml/min ;
- Détection : UV à $\lambda=254\text{nm}$;
- Volume d'injection : 20 μl [28].

IV.2.5.j. Dosage unitaire de PA (triméthoprime)

b .Mode opératoire

1. Préparation de témoin

- Peser 80mg de triméthoprime ;
- Puis le mettre dans 100ml de méthanol.

2. Préparation de la solution à examiner

- Prendre 10 Cp au hasard, puis le pesé chaque Cp ;
- Mettre chaque Cp dans une fiole de 100ml et on les remplié avec le méthanol jusqu'à 100ml ;



Figure IV.13 : Les fioles de 100 ml.

- On les mit dans le bain ultra son pendant 15min à 26C⁰ jusqu'à voir le Cp dissoudre, puis le justifie avec le méthanol ;



Figure IV.14: Fiolle dans le bain ultra son [28].

- Dans des fioles de 10ml verse 1ml de EDTA et ajouter 9ml de chaque solution obtenue mélanger, puis filtre ;
- Injecter 20 μ l dans l'appareille de HPLC.

c. Expression des résultats

La teneur en triméthoprime est déterminée par les formules suivantes :

$$X_{trimethoprime}(mg) = \frac{Se_{trim} * Pe_{trim} * PM}{St_{trim} * Pe * 80}$$

Se : Surface de pic obtenue avec la solution à examiner ;

St : Surface de pic obtenue avec la solution témoin ;

PM : poids moyenne des 10 Cp;

Pe trim : pesé de poudre de triméthoprime ;

Pe : poids d'un Cp ;

80 : dosage théorique [28].

IV.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 [32].

IV.3.1. La moyenne

C'est l'ensemble des valeurs trouvées du paramètre étudié sur le nombre d'essai [32].

$$X = \sum x_i/n$$

IV.3.2. Ecart type

La variabilité, exprimée comme une déviation standard, également appelé écart type σ :

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

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 [32].

IV.3.3. 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 [32].

$$CV = (\sigma / X) \times 100$$

CHAPITRE V

RESULTATS ET DISCUSSION

V.1.Résultat de contrôle qualité des matières premières :

V.1.1.Sulfaméthoxazole :

V.1.1.1.Résultats :

Tableau V.1 : les résultats de contrôle physicochimique de sulfaméthoxazole.

Tests		Normes	Résultat
Caractères	-Aspet -solubilité dans :	-poudre cristalline blanche -sensiblement blanche	Conforme
Organoleptiques	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Eau R ➤ méthanol 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Assez soluble ➤ Facilement soluble 	
Identification	par point de fusion	169 à 172	170,8
	par spectroscopie IR	Comparable avec le spectre de référence.	Conforme
Essai	aspet de la solution	/	conforme
	Acidité	≤ 0,4ml d'hydroxyde de sodium à 0,01M.	0,24
	Métaux lourds	≤ 20 %.	conforme
	Perte de la dessiccation	≤ 0,5 %.	0,14%.
	Cendres sulfuriques	≤ 0,1%.	0,04%.
	Dosage	99,0 à 101,0.	100,62%.

V.1.2. triméthoprimé :

V.1.2.1. Résultats :

Tableau V.2 : les résultats de contrôle physicochimique de triméthoprimé.

Test		Norme	Résultats
Caractères Organoleptique	-aspect et couleur -solubilité dans : ➤ eau ➤ éthanol	-poudre blanche ou blanc-jaune ➤ très peu soluble ➤ peu soluble	Conforme
Identificaton	Par spectre IR	Le spectre de l'essai est identique au spectre de référence.	conforme
Essai	aspect de la solution	-la solution n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin.	-conforme
	métaux lourds	≤ 20%.	conforme
	perte à la dessiccation	≤ 0,1%.	0,16%.
	cendre sulfurique	≤ 0,1%.	0,06%.
	dosage	98,5 à 101,0%.	99,74%.

V.1.2.2. Interprétation :

Les résultats du contrôle physicochimique de sulfaméthoxazole et triméthoprime prouvent la conformité des essais qualitatifs et quantitatifs aux normes décrites par la Pharmacopée Européenne.

D'après la Pharmacopées, on a pu définir les critères de pureté des matières premières entrant dans la fabrication des médicaments, les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer le contrôle, et ce, à l'aide des monographies présentant l'ensemble des spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières en vue d'assurer une qualité optimale. Les résultats sont décrits comme suit :

- La spectrométrie d'absorption infrarouge est une méthode autosuffisante pour la vérification de l'identité des substances organiques. La méthode nécessite dans tous les cas l'utilisation d'une substance de référence ou d'un spectre de référence (voir annexe), le spectre d'absorption de la solution à examiner des comprimés de primazole se superpose au spectre d'absorption de sulfaméthoxazole et triméthoprime contenue dans la solution témoin de référence. On conclut alors que les Cp de primazole contiennent les deux principes actifs.
- L'objectif des essais vise essentiellement à limiter les impuretés dans les matières premières. Les métaux lourds sont des impuretés élémentaires provenant des procédés de fabrication des substances pharmaceutiques. Elles ont pour origine les réactifs, les ligands ou les catalyseurs utilisés. La méthode des cendres sulfuriques est employée pour rechercher des composés minéraux. Tous les essais satisfont aux normes prescrites dans la pharmacopée. Il faut signaler qu'en plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs, les excipients et les articles de conditionnement subissent les mêmes contrôles.

V.2. Résultat de contrôle de qualité des grains :

V.2.1. Résultats :

Tableau V.3 : contrôle physicochimique des grains de primazole.

	Norme	Résultats
Caractères	Aspet ➤ Grains de couleur blanche ; ➤ Sans particules	Conforme

	étrangères.	
Identification : dosage du sulfa et trim par HPLC.	Sulfa 92.50 à 107.5% ; Trim : 92.5 à 107.5 %	97.52% 96.35%

V.2.3. Interprétation :

Le contrôle qualité des grains est un contrôle en cours de fabrication (In Process), il est d'une grande importance. Il s'agit d'un contrôle qualitatif et quantitatif, d'une part, On vérifie l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai et d'autre part, les résultats du contrôle de l'aspect physique sont conformes à la PE-8. les résultats du dosage prouve que les principe actifs sont présents avec des proportions conformes à la norme. Ainsi, on peut dire que la granulation humide s'est faite dans des bonnes conditions et dans le respect des bonnes pratique de fabrication.

V.3. Résultats du contrôle de qualité et comparaison des produits finis des deux spécialités pharmaceutiques Primazol® et Bactrim ®

V.3.1. Résultat du contrôle visuel :

V.3.1.1. Résultats :

Tableau V.4 : Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp de Primazol®.

Aspect	Forme semi bombé	Couleur blanche	Texture lisse à la surface du Cp	Diamètre :11 mm
Cp1	+	+	+	+
Cp2	+	+	+	+
Cp3	+	+	+	+
Cp 4	+	+	+	+

Cp5	+	+	+	+
Cp6	+	+	+	+
Cp7	+	+	+	+
Cp8	+	+	+	+
Cp9	+	+	+	+
Cp10	+	+	+	+

NB : Le signe (+) dans le tableau indique la conformité des comprimés contrôlés.



Figure V.1: Primazol®400/80mg.

Tableau V. 5: Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp de Bactrim®.

Aspect	Forme semi-bombé	Couleur blanche	Texture lisse à la surface du Cp	Diamètre	Sécabilité
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.2: Bactrim ®400/80mg.

V.3.1.2. Interprétations et comparaison :

On constate d'après une analyse visuelle du Primazol® et Bactrim®, que les deux produits n'ont pas un aspect identique l'un à l'autre, on a pour chaque produits une couleur, un gout et une forme différente, ce qui indique que la formule de fabrication n'est officiellement pas la même pour chaque laboratoire mais restent toujours conforme à leurs normes au sien de SAIDAL et les laboratoires ROCHE.

V.3.2. Masse moyenne :

V.3.2.1. Résultats :

Tableau V.6 : Résultat du test de la masse moyenne du produit Primazol ® et Bactrim®

	Masse des comprimés Primazol ®	Masse des comprimés Bactrim ®
Cp1	499,2	509,7
Cp2	497,5	509,2
Cp3	503,6	506,2
Cp4	494,1	504,5
Cp5	500,6	502,2
Cp6	507,5	508,9

Cp7	513,1	502,6
Cp8	503,5	497,6
Cp9	495,8	509,6
Cp10	509,2	504,5
Résultats de la Mm	502,41mg	505,5mg
Normes de la Mm	[484,5 ; 535,5]	[455,87 ; 557,17]

V.3.2.3 Interprétation :

la masse moyenne des dix comprimés est comprise dans l'intervalles des normes prescrites dans la pharmacopée PE-8 pour les deux médicament primazol et Bactrim. On peut déduire que les résultats sont conformes.

V.3.3 .uniformité de masse :

V.3.3.1.Résultats :

Tableau V.7 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp de Primazol® et Bactrim®.

	Masse des comprimés Primazol®	Masse des comprimés Bactrim®
Cp1	496,5	509,7
Cp2	509,7	509,2
Cp3	507,4	506,2
Cp4	507,1	504,5
Cp5	503,5	502,2
Cp6	505,5	508,9
Cp7	496,5	502,6
CP8	506,9	497,2
Cp9	501,8	509,6
Cp10	500,6	504,5
Cp11	510,9	508,9
Cp12	487,8	511,2

Cp13	497,1	508,8
Cp14	505,2	503,5
Cp15	509,3	505,8
Cp16	510,0	509,1
Cp17	497,1	508,2
Cp18	504,5	503,4
Cp19	502,8	507,4
Cp20	507,9	509,6
Résultats de Mm	503,40mg	506,52mg
Norme	[478,23 ; 528,57]	[481,2 ;531,84]
Ecart type	1,740	0,0005
Coefficient de variation	0,345%	9,871*10⁻⁵%

V.3.3.3. Interprétations :

Etant donné que la masse moyenne des Cp de Primazol (503,40mg) et celle des Cp de Bactrim(506,2mg), on pourra conclure en se référant aux normes des PE-8, que les Cp de Primazol® et ceux de Bactrim® contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse si 2 au plus des 20 Cp contrôlés s'écartent de +/-5% de la masse moyenne et qu'aucun Cp ne s'écarte de +/-10% de la masse moyenne. Pour le savoir, nous avons comparé nos résultats (masse individuelle de chaque Cp pesé) aux normes contenues dans le tableau suivant :

Tableau V.8 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp de Primazol® et Bactrim®.

Spécialités	Masse moyenne d'un Cp	Ecarts limites calculés par rapport à +/-5% de la masse moyenne d'un comprimé	Ecarts limites calculés par rapport à +/-10% de la masse moyenne d'un comprimé
Primazol ® 480mg	503,40mg	478,23mg à 528,57mg	453,06mg à 553,74mg
Bactrim ®480mg	506,52mg	481,2mg à 531,84mg	455,87mg à 557,17mg

V.3.3.5. Interprétation et comparaison:

- **Primazol®**

En comparant nos résultats (tableau V.7) aux normes (tableau V.8), nous constatons que la masse individuelle des 20 Cp de Primazol® contrôlés varie de 487,80 mg à 510,9mg et donc aucun des Cp de Primazol® contrôlés ne s'écarte de +/-5% de la masse moyenne des Cp de Primazol ® (478,23mg à 528,57mg). On conclut alors, en se référant aux normes de la Pharmacopées Européenne 2014 que les Cp de ce dernier contrôlé satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

- **Bactrim®**

En comparant nos résultats (tableau V. 7) aux normes du (tableau V.8), nous constatons que la masse individuelle des 20 Cp de Bactrim® contrôlés varie de 502,2 et 511,2 donc aucun des Cp de Bactrim® ne s'écarte de +/-5% de la masse moyenne d'un Cp de ce dernier (481,2mg à 531,84mg). On conclut alors, en se référant aux normes de la Pharmacopée Européenne 2014 que les Cp Bactrim® contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

En comparaison des résultats d'uniformité de masse de Primazol® et sa spécialité de référence, on utilise l'outil statistique comme moyen de comparaison. On observe que l'écart type est plus faible pour Bactrim®, plus il est faible et plus les données de poids sont dispersées autour de la moyenne. De même pour le coefficient de variation CV qui est inférieur à 15% pour les deux spécialités mais il est le plus fiable pour Bactrim® ce qui veut dire que la série des données est plus homogène que celle de Primazol®.

Enfin on peut dire que la dispersion des données autour de la moyenne est plus homogène pour le Bactrim®.

V.3.4. Test de Friabilité :

V.3.4.1. Résultats :

Tableau V.9: Masse total des Cp de Primazol ® et Bactrim® avant et après le test de friabilité.

Spécialités	Masse totale des Cp avant l'essai	Masse totale des Cp après l'essai
Primazol ®	6535mg	6518mg
Bactrim®	6558mg	6540mg

Tableau V.10 : Perte de masse des Cp Primazol ® et Bactrim®.

Spécialités	Perte de masse des Cp en mg	Perte de masse des Cp en pourcentage de masse totale initiale	Norme pour la perte de masse des Cp
Primazol ®	0.0026	0.26%	≤ 1%
Bactrim ®	0.0062	0.60%	≤ 1%

V.3.4.3. Interprétation :

La perte de masse des 20 Cp du lot de Primazol® contrôlé (0,26%) et celle des 20 Cp du lot de Bactrim® contrôlé (0,60%) étant toutes les deux inférieures à 1%, on conclut en se référant à la PE-08, la PE-09, que les Cp de Primazol® et ceux de Bactrim® satisfont à l'essai de friabilité. Cependant, il faut noter, en se référant à la perte de masse de chaque spécialité que les Cp de Primazol® sont légèrement plus friables que ceux de Bactrim®.

V.3.5. Test de Désagrégation :

V.3.5.1. Résultats :

Tableau V.11: Résultats du test de désagrégation pour 6 Cp de chaque spécialité contrôlée.

Spécialité Paramètre	Primazol ®	Bactrim®.
Temps de désagrégation	6min 14s	4min 5s
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.3.5.2. Interprétation :**Primazol®**

Etant donné qu'au bout de 6 min et 14s de fonctionnement de l'appareil de désagrégation, on retrouve sur la grille des résidus de Cp de Primazol constitués seulement de masse molle sans noyau palpable et non imprégné, on conclut en se référant aux normes de la PE-2014, que les Cp de Primazol® satisfont au test de désagrégation.

Bactrim®

Etant donné qu'au bout de 4 min et 5s de fonctionnement de l'appareil de désagrégation, on ne retrouve plus de résidus de Cp de Bactrim® sur la grille, on conclut en se référant aux normes de la PE-2014, que les Cp de Bactrim® satisfont au test de désagrégation.

V.3.6. Test de dureté :**V.3.6.1. Résultats :****Tableau V .12 : Duretés ou résistances à la rupture de 10 Cp de Primazol® et Bactrim®.**

	Dureté des Cp de Primazol®	Dureté des Cp de Bactrim®
Comprimé 1	7,20	8,10
Comprimé 2	6,50	8,40
Comprimé 3	6,10	7,70
Comprimé 4	8 ,30	6,80
Comprimé 5	7,80	8,50
Comprimé 6	6,20	7 ,20
Comprimé 7	7 ,10	8,70
Comprimé 8	7,30	7,40
Comprimé 9	8 ,60	8,60
Comprimé 10	6,50	8
Moyenne	7,16 Kp	7,94 Kp
Normes	6 Kp< DR<9 Kp	6 Kp< DR<9Kp
Ecart type	0,1	0
CV	1,4%	0%

V.3.6.2. Interprétation :

En se référant au tableau ci-dessus, on note que les Cp de Bactrim ont une dureté moyenne de **7,94 Kp** sont plus dures que les Cp de Primazol qui ont une dureté moyenne de **7,16 Kp**. L'intervalle de confiance de la dureté moyenne des Cp de Bactrim (6,80 Kp à 8,70 Kp soit 1,9 Kp de taille) étant moins large que celui des Cp de Primazol (6,2 Kp à 8,6 Kp soit 2,4 Kp de taille) et le CV de duretés des 10 Cp de Bactrim (**0%**) étant inférieur à celui des 10 Cp de Primazol (**1,4%**), on conclut que la répartition des duretés des Cp de Bactrim est plus uniforme que celle des Cp de Primazol. Autrement dit, les Cp de Bactrim ont des valeurs de duretés qui sont plus dispersées que ceux des Cp de Primazol.

V.3.7. Dosage unitaire :**V.3.7.1. Résultats :****Tableau V.13:** dosage unitaire de triméthoprimine par comprimé Primazol®.

	Masse des comprimés Primazol®	La surface de pic obtenue avec solution examiner	La teneur de triméthoprimine en milligramme	Le pourcentage de trim
Cp1	498,2	788729	81,74	102,17%
Cp2	496,5	785488	81,68	102,1%
Cp3	495,8	779956	81,22	101,52%
Cp4	503,6	786259	80,61	100,76%
Cp5	494,1	764586	79,90	99,78%
Cp6	505,6	791929	80,87	101,08%
Cp7	507,5	775226	78,87	98,85%
Cp8	513,1	795657	80,02	100,02%
Cp9	503,5	783468	80,33	100,43%
Cp10	509,2	731798	80,29	100,36%
Masse moyenne	502,71mg	/	80,56mg	100,69%
Norme	484,5 à 535,5mg	/	74 à 86 mg	/
L'écart type	0,9%	/	/	/
CV	0,17%	/	/	/

V.3.7.3. Interprétation :

Les résultats obtenus à partir du dosage du principe actif Triméthoprim dans Primazol par HPLC est d'une moyenne de **80,56mg** et pourcentage moyen de **100,69%** présentant des valeurs comprises dans l'intervalle des normes exigées par la réglementation (**74 à 86 mg**) et la méthode interne de saidal et donc conforme aux normes recommandées par la pharmacopée.

V.3.8. Test de dissolution :**V.3.8.1. Résultats du pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp de Primazol ®**

Tableau V.14 : pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp de Primazol ® dans le test de dissolution.

Les essais	PA	Surface de pic obtenue avec solution examiner	Dosage de PA en mg	Pourcentage de PA (%)
Essai 1	Sulfa	12049599	381,67	96,12
	Trim	874111	79,73	
Essai 2	Sulfa	11387534	360,70	91,33
	Trim	851661	77,69	
Essai3	Sulfa	11279150	357,26	90,49
	Trim	845219	77,10	
Essai4	Sulfa	11923329	377,67	95,15
	Trim	867077	79,09	
Essai5	Sulfa	11039159	349,66	88,47
	Trim	822274	75,01	
Essai6	Sulfa	11220847	355,42	89,49
	Trim	813117	74,17	
Masse moyenne	Sulfa	/	363,73mg	91,84%
	Trim	/	77,13mg	
Norme	Sulfa	/	370 à 430mg	≥70%
	Trim	/	74 à 86mg	
L'écart type	Sulfa	/	0,07	/

	Trim		$1,67 \cdot 10^{-5}$	
CV	Sulfa	/	0,019%	/
	Trim		$2,16 \cdot 10^{-5} \%$	/

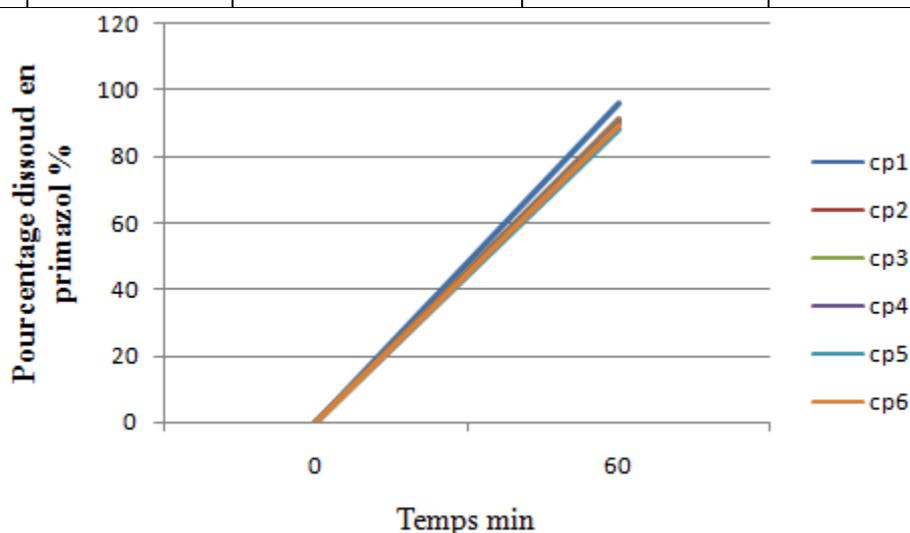


Figure V.3 : Profils de dissolution du sulfa/trim par les 6 Cp de Primazol® en fonction de temps.

V.3.8.1.2. Interprétation :

D'après les résultats du tableau présentant le pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp de Primazol ® dans le test de dissolution sur 6 Comprimés examinés (tableau V.13), nous avons constaté qu'au bout de 60 minutes, tous les comprimés ont leur pourcentage de primazol dissout supérieur à 80%. On conclut en se référant à la PE-2014 et à la méthode interne de Sidal que les Cp de Primazol satisfont au test de dissolution.

V.3.8.2. Résultats du pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp de Bactrim ®

Tableau V.15 : pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp de Bactrim® de test de dissolution.

Essais	PA	Surface de pic obtenue avec solution examiner	Dosage de PA en mg	Pourcentage de PA (%)
Essai1	Sulfa	12419397	389,53	97,21
	Trim	902732	77,06	

Essai2	Sulfa	12648743	396,73	99,03
	Trim	920761	78,60	
Essai3	Sulfa	12757376	400,14	99,86
	Trim	927739	79,19	
Essai4	Sulfa	12590336	394,90	98,54
	Trim	916996	78,27	
Essai5	Sulfa	12586671	394,78	98,51
	Trim	914635	78,07	
Essai6	Sulfa	12550631	394,62	98,42
	Trim	911586	77,81	
Masse moyenne	Sulfa	/	395,12mg	98,60%
	Trim	/	78,17mg	
Norme	Sulfa	/	/	/
	Trim	/	/	/
L'écart type	Sulfa	/	$6,7 \cdot 10^{-5}$	/
	Trim	/	$6,7 \cdot 10^{-5}$	/
CV	Sulfa	/	$1,7 \cdot 10^{-5}\%$	/
	Trim	/	$8,5 \cdot 10^{-5}\%$	/

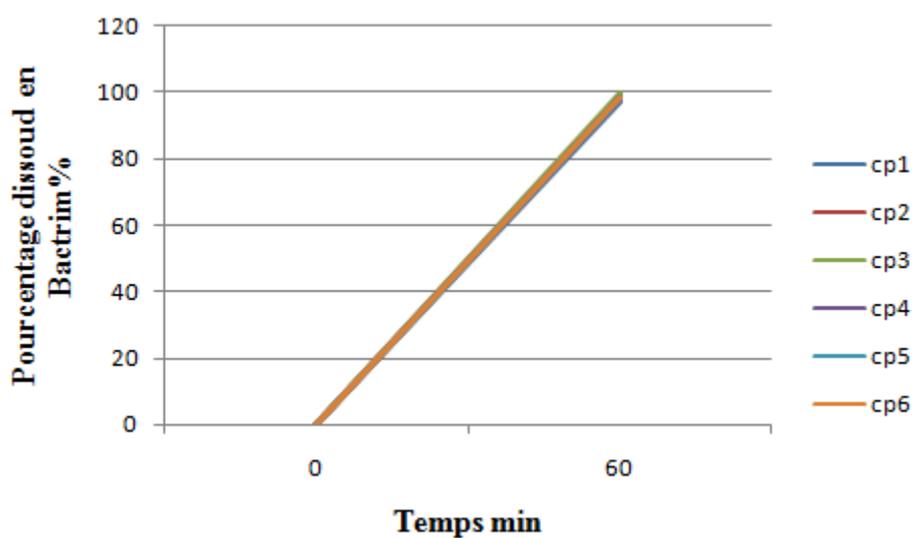


Figure V.4 : Profils de dissolution du sulfa/trim par les 6 Cp de Bactrim® en fonction du temps.

V.3.8.2.2. Interprétation et comparaison :

D'après les résultats du tableau présentant le pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp de Bactrim® dans le test de dissolution sur 6 Comprimés examinés (tableau V.13), nous avons constaté qu'au bout de 60 minutes, tous les comprimés ont leur pourcentage de Bactrim dissout supérieur à 80%. On conclut en se référant à la PE-2014 et à la méthode interne de Sidal que les Cp de Bactrim satisfont au test de dissolution.

D'après les résultats du contrôle de test de dissolution (figures V.1 et figure V.2) et d'après les valeurs de l'écart type et le coefficient de variation relatif au pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp des deux spécialités médicamenteuse. on conclut que les valeurs sont mieux dispersées autour de la moyenne et de façon homogène pour le Bactrim que pour Primazol. De plus on remarque une analogie entre les deux profils de dissolution des deux médicaments générique et princeps

V.4 . Discussion générale :

Tableau V.16 : Résumé des résultats du produit fini Primazol® et Bactrim®.

Analyses effectuées	Résultats		Norme
	Primazol® (Générique)	Bactrim® (Princeps)	
Masse moyenne	502,41mg	505,5mg	Générique : [484,5 ; 535,5] ; Princeps : [455,87 ; 557,17].
Uniformité de masse	503,40mg	506,52mg	Générique : [478,23 ; 528,57] ; Princeps : [455,87 ; 557,17].
Friabilité	0,26%	0,60%	≤ 1%.
Le temps de désagrégation	6min 14s	4min 5s	≤15 min.
Dureté	7,16 Kp	7,94 Kp	6 Kp < DR < 9 Kp.
Dissolution	91,84%	91,84%	≥70%.

L'étude réalisée consiste à contrôler et comparer la qualité du produit fini du médicament générique Primazol et sa spécialité de référence Bactrim, les résultats obtenus ont montré :

- ✓ **Sur le plan pharmacotechnique :** le test de la masse moyenne, l'uniformité de masse, la friabilité, la dureté et le temps de désagrégation ont donné des résultats conformes aux normes exigées par la pharmacopée et la méthode interne de Sidal.
- ✓ **Sur le plan physicochimique :** le dosage des deux principes actifs sulfaméthoxazole et triméthoprime ont donné des résultats conformes exigés par la réglementation.
- ✓ **Sur le profil 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 de contrôle de dissolution ont montré une similarité des profils de dissolution des deux spécialités pharmaceutiques générique et princeps.

A l'issue des résultats obtenus, on peut conclure que le générique Primazol® est équivalent du point de vue pharmaceutique et pharmacotechnique à sa spécialité Bactrim®, et de plus, les résultats du test de dissolution et dosage unitaire confirment l'équivalence en terme d'efficacité thérapeutique.

Conclusion générale

Ce travail nous a permis de mettre le point sur toutes les méthodes de contrôle appliquée sur Primazol au niveau du laboratoire de contrôle qualité de Sidal, filiale Biotic (Gué de constantine) selon les méthodes de la Pharmacopée européenne 2014.

Les analyses réalisées sur le principe actif nous ont permis de vérifier l'identité, la qualité et la pureté des matières première avant d'entamer la formulation.

Le suivi de la fabrication nous a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de Primazol et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine de la formulation pharmaceutique.

Au cours de ce travail, nous avons réalisé une étude comparative entre le médicament générique Primazol fabriqué à Sidal et son médicament princeps Bactrim appartenant au laboratoire Roche. En se référant principalement à la pharmacopée européenne 2014, les essais ont montré que les comprimés du princeps et du générique sont de qualité satisfaisante.

Du point de vue pharmacotechnique, tous les résultats étaient conforme aux spécifications de la P.E en ce qui concerne les critère de qualité des comprimés (friabilité, dureté, uniformité de masse, désagrégation, dissolution..).

Le dosage précis des principes actifs dans les comprimés des deux spécialités médicamenteuses a révélé des résultats conformes aux exigences de la pharmacopée européenne 2014. Ces résultats en associations avec les résultats du test de dissolution qui ont révélés un pourcentage de 91,84% de Primazol et un pourcentage de 98.60% de Bactrim dissout en 60 min.

Cependant, en se basant essentiellement sur les résultats du test de dissolution, ainsi que les essais pharmacotechnique et le dosage, on peut conclure que notre médicament générique fabriqué au sein de Saisal satisfait aux critères de qualité et d'efficacité requise par similarité et analogie aux médicament princeps. Primazol représente une bonne alternative aux traitement des maladie infectieuse lorsqu'on le substitue au médicament princeps Bactrim.

A travers notre travail, on a pu démontré que les génériques fabriqués en Algérie par l'entreprise Sidal répondent aux normes les plus strictes en terme de qualité et permettant de garantir la mise sur le marché de médicaments sains et efficaces. Néanmoins, il faudra 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.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

[1] : HAAS, *Camille*, 2014. *L'automédication et la médication officinale, étude quantitatives des déterminants du choix des médicaments d'automédication : enquête par questionnaires au sein des départements de Loire-Atlantique et de Vendée en 2013*. thèse de doctorat. faculté de pharmacie : Université de Nantes.

[2] : PAPA N'DIACK, *Ndiaye*. 1999. *Contribution au contrôle de qualite des médicaments génériques de la pharmacie centrale du chu de fann*. Thèse de docteur en pharmacie. faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie : Universite Chikh Anta Diop. Dakar.

[3] : OUALI, O., IZEBBOUDJENE, R., 2010. *Contrôle physicochimique et toxicologique du générique GENTIX[®] 20 mg Et Etude de la bioéquivalence in vitro de GENTIX[®] 20 mg et de sa spécialité CIALIS[®] 20 mg*. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'Ingénieur d'Etat en Biologie. Faculté des Sciences Agro -Vétérinaires et Biologiques : Université Saad Dahleb . Blida.

[4] : *dictionnaire Vidal 2017*.

[5] : BOULAHLIB, *Nabil*, 2014. *Contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de l'Acide Folique(comprimé Zanitra[®] 5mg)*. Mémoire en vue d'obtention du diplôme de Master II en génie biologique. Faculté des sciences de la nature et de la vie : Université Blida I.

[6] : OUAZOUAZ, *Meryem*, 2014. *Etude d'un produit pharmaceutique, médicament générique à usage humain*. Thèse En vue de l'obtention d'un Diplôme de Doctorat en biochimie. Faculté des sciences, département de biochimie laboratoire de biochimie et de microbiologie appliqués. Université Badji Mokhtar .ANNABA.

[7] : TOGOLA, *Nouhoum* , 2009. *Etude de stabilité des comprimés sous blister de l'UMPP : Cas du Paracétamol[®] et du Chloramphenicol[®]*. Thèse En vue de l'obtention le grade de Docteur en Pharmacie. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie : Université de Bamako. Mali

[8] : ALIOUA, *Ayyoub*, 2012. *La revue annuelle qualité du produit*. Thèse en vue de l'obtention Doctorat en Pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie : Université Mohammed .V. Rabat.

[9] : KOISSI JOEL, *Franck*, 2008. *Contrôle de qualité des comprimés non enrobes cas d'un générique et d'un priceps de DOXYCYLINE[®]*. Thèse en vue de l'obtention Doctorat en pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie : Université Mohammed .V. Rabat.

[10] : **LEKHAL, A.A., ASSAD, F., 2012.** *Contrôle et sécurité d'un médicament générique RENIPRIL® 2,5mg et de son princeps TRIATEC® 2,5mg.* Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme d'Ingénieur d'Etat en Biologie. Faculté des Sciences Agronomiques –Vétérinaires et biologiques : Université Saad Dahlab. Blida.

[11] : **VO, Myriam, 2015.** *Les comprimés, une forme d'avenir.* Thèse en vue d'obtention diplôme d'état de docteur en pharmacie. Faculté de pharmacie : Université de Lorraine. France.

[12] : **E.MONTAGNAC.** Formes pharmaceutiques UE2.11.S1 2010-2011.

[13] : **MIRI, Faiza, 2014.** *Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie.* Mémoire pour l'obtention du Diplôme de master en pharmacie industrielle. Faculté de technologie : Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen.

[14] : **MARTINEZ, Caroline, 2014.** *Perception du médicament générique par les patients de Midi-Pyrénées.* Thèse en vue de l'obtention Doctorat en pharmacie. Faculté des sciences pharmaceutiques. : Université Toulouse III Paul Sabatier. France.

[15] : **OUNISSI, Ali, 2014 .** *Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL.* Mémoire de fin d'études pour l'obtention d'un Master en Pharmacie Industrielle. Faculté de technologie : Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen.

[16] : **HAJIB, Sara, 2015.** *Etude comparative des profils de dissolution du Paracétamol ; princeps et générique.* Mémoire de fin d'études pour l'obtention d'un Master Sciences et Techniques. Faculté des Sciences et Techniques : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Maroc,.

[17] : **QUILLON, Benoit, 2013.** *La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients en Isère.* Thèse en vue d'obtention diplôme d'état de docteur en pharmacie. Faculté de pharmacie de Grenoble : Université Joseph Fourier. France.

[18] : **Antibiotiques, 2007.** DCEM1 poly réel. M SOILLEUX . 12 p .

[19] : **Courvalin, P., Goldstein, F ., Philippon,A., Sirot, J., 1990.** *L'antibiogramme.* Paris: Maloine.

[20] : **D ,MOHAMMEDI.** *Classification et mode d'action des antibiotiques* [En ligne : www.sante.dz/aarn/classification.pdf] consulté 30 mai 2017.

[21] : ZIANE, H. Antibiotiques classification.[En ligne : www.samic-inf.com.], consulté 29 mai 2017.

[22] : DELIZY, Marina, Jennifer, 1990. *les sulfamides potentialises : revue bibliographique des utilisations chez les carnivores domestiques et les nouveaux animaux de compagnie*. Thèse pour l'obtention de doctorat vétérinaire. La faculté de médecine de Créteil : Université Paris. France.

[23] :sulfamide.[En ligne : <http://www.pharmaetude.com>], consulté 17 mai 2017.

[24] : BENZINEB, Mohammed, 2012. *Contribution à l'élaboration d'une nouvelle formulation de l'ibuprofène pour la compression directe*. Mémoire en vue de l'obtention de master II en pharmacie industrielle. Faculté de médecine : Université Abou BEKR BELKAID.

[25] : VIAULT, Caroline, 2006. *Développement galénique d'un médicament générique : de la pérformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate*. Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en pharmacie. Faculté de pharmacie : Université de NANTES. France.

[26] : 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 V de Rabat.

[27] : BOUDENDOUNA, Abed El Hakim, 2010. *Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée*. Thèse pour l'obtention de doctorat en science génie matériaux. Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse) : Université de Toulouse. France.

[28] : Référence interne de Sidal.

[29] : BOUDENDOUNA, Abed El Hakim, 2015. *Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée*. Thèse pour l'obtention du grade de docteur en sciences médicales. Faculté de médecine d'Alger, département de pharmacie : Université d'Alger Ben Yousef Ben Khedda. Alger.

[30] : ABBAS, Djamila, 2010. *Synthèses, étude physico-chimique, et performulation d'un dérive pyrido [3,2g] quinoléine triméthyle*. Thèse de doctorat en science chimique. Faculté de pharmacie : Université de Marseille. France.

[31] : HPLC Principe et appareillage, 2010. *Extrait du Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine - Académie de Rouen.*, : <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>.

[32] : **Wonnacott, H, J, 1995.** *statistique: Economies, Gestion, Sciences, Médecine.* 4^{ème} édition :
Ed. Economica.

ANNEXE

Annexe

I. Contrôle physicochimique

I. stéarate de magnésium

formule brute : $\text{Mg}(\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2)_2$

Tableau. I.1: les tests de contrôle physicochimique de stéarate de magnésium.

Test		Norme
Caractères Organoleptiques	Aspect et couleur Solubilité dans : Eau R Ethanol	Poudre blanche très fine, légère, onctueuse au touché. Pratiquement insoluble Pratiquement insoluble
Identification	Réaction de magnésium	Il se forme un précipité cristallin blanc.
Essais limites	Alcalinité ou l'acidité Chlorure Sulfate perte à la dessiccation	$\leq 0,5$ ml d'acide chlorhydrique à 0,01 M $\leq 0,01$ % $\leq 0,5$ % ≤ 06 %.
Dosage	Teneur en magnésium	4 à 5 %

II. Résultats

II.1 stéarate de magnésium

Tableau. II.2 : les Résultats de contrôle physicochimique de stéarate de magnésium.

Test		Normes	résultats
Caractères Organoleptiques	Aspect et couleur	Poudre blanche très fine, légère, onctueuse au touché	Conforme
	Solubilité dans : Eau R Ethanol	-Pratiquement insoluble -Pratiquement insoluble	
Identification	Réaction de magnésium	Il se forme un précipité cristallin blanc.	
Essais limites	Acidité ou alcalinité	D'HCl à 0,1 M ou d'NaOH 0,1M	0,3ml
	Chlorure	≤ 0,5 ml	Conforme conforme 0,77%
	Sulfate	≤ 0,1 %	
	Perte à la dessiccation	≤ 1,0 %	
		≤ 06 %.	
Dosage	Teneur en magnésium	4 à 5 %	4,30

Les calculs :

a.Perte à la dessiccation :

$$\%Pd = \frac{(Ta+Pi)-Pf}{Pi} * 100$$

$$\%Pd = - * 100$$

$$=0,77\%$$

.Résultat de contrôle de qualité des matières premières :

.1.Sulfaméthoxazole :

Les calculs :

a.Perte à la dessiccation :

$$\%Pd = \frac{(Ta+Pi)-Pf}{Pi} * 100$$

$$\%Pd = \frac{(33.9270+1.0067)-34.9323}{1.0067} * 100$$

$$=0.14\%$$

b.Cendres sulfuriques :

$$\%C_s = \frac{P_f - T}{P_i} * 100$$

$$\%C_s = \frac{19.8059 - 19.8055}{1.0026} * 100$$

$$= 0.04\%$$

c.Dosage :

$$dosage \% = \frac{(V_e - V_t) * 0.1 * 25.33 * 1.06}{P_{sulfa} * (100 - P_d)} * 100$$

$$dosage \% = \frac{(7.7 - 0.2) * 0.1 * 25.33 * 1.06}{2.004 * (100 - 0.14)} * 100$$

$$= 100.62\%$$

triméthoprime :

.Les calculs :

a.Perte à la dessiccation :

$$\%P_d = \frac{(T_a + P_i) - P_f}{P_i} * 100$$

$$\%P_d = \frac{(69.8773 - 1.0084 + 1.0067) - 70.8841}{1.0084} * 100$$

$$= 0.16\%$$

b.Cendres sulfuriques :

$$\%C_s = \frac{P_f - T}{P_i} * 100$$

$$\%C_s = \frac{20.1725 - 20.1715}{1.0026} * 100$$

$$= 0.09\%$$

c.Dosage :

$$dosage \% = \frac{(V_e - V_t) * 0.1 * 25.33 * 1.06}{P_{trim} * (100 - P_d)} * 100$$

$$dosage \% = \frac{8.6 * 0.1 * 29.03}{0.2507 * (100 - 0.16)} * 100$$

$$= 99.47\%$$

. Résultat de contrôle de qualité des grains :

.Les calculs :

a.La teneur de sulfaméthoxazole :

$$T(\text{mg/Cp})_{\text{sulfa}} = \frac{\text{Se sulfa} \cdot \text{Pt sulfa} \cdot \text{MM théorique} \cdot \text{Te sulfa}}{\text{St sulfa} \cdot \text{Pe} \cdot \text{Dosage théorique}}$$

AN :

$$T(\text{mg/Cp})_{\text{sulfa}} = \frac{4127445 \cdot 81.5 \cdot 510 \cdot 100.5}{4386980 \cdot 100.3 \cdot 400}$$
$$= 97.52\%$$

b.La teneur de triméthoprime :

$$T(\text{mg/Cp})_{\text{trim}} = \frac{\text{Se trim} \cdot \text{Pt trim} \cdot \text{MM théorique} \cdot \text{Te trim}}{\text{St trim} \cdot \text{Pe} \cdot \text{Dosage théorique}}$$

AN :

$$T(\text{mg/Cp})_{\text{trim}} = \frac{238350 \cdot 17.6 \cdot 510 \cdot 100.06}{346565 \cdot 100.3 \cdot 80}$$
$$= 96.35\%$$

. Résultats du contrôle de qualité du produit fini

.Masse moyenne :

.Les calculs :

1 .Calcul de la masse moyenne pour Primazol®et Bactrim® :

$$\text{Primazol } \textcircled{\text{R}} : MM = \frac{\sum_{i=1}^{10} (\text{pc})}{10} = 502.41 \text{mg}$$

$$\text{Bactrim} \textcircled{\text{R}} : MM = \frac{\sum_{i=1}^{10} (\text{pc})}{10} = 505.5 \text{mg}$$

.uniformité de masse

.Les calculs :

1 .Calcul de la masse moyenne pour Primazol®et Bactrim® :

- **Primazol®** : $MM = \frac{\sum_{i=1}^{10}(pc)}{10} = 503,40\text{mg}$
- **Bactrim®** : $MM = \frac{\sum_{i=1}^{10}(pc)}{10} = 509,52\text{mg}$

2. L'écart type :

- **Primazol®** : $\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - X)^2}{n}}$
=1,740
- **Bactrim®** : $\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - X)^2}{n}}$
=0,0005

3. Coefficient de variation :

- **Primazol®** : $CV = (\sigma / X) \times 100$
= $(1.740 / 503.40) \times 100$
=0,345%
- **Bactrim®** : $CV = (\sigma / X) \times 100$
= $(0,0005 / 509,52) \times 100$
= $9,81 \times 10^{-5}$

.Calcul d'uniformité de masse :

- **Primazol®**
➤ **Pour 5%**

On a la masse moyenne 503,40mg d'où : $UM = \frac{503,40 \times 5}{100} = 25.17$

Donc on a [503,4-25,17 ; 503,4+25,17]

Uniformité de masse est [478,23 ; 528,57]

- **Pour 10%**

$$UM = \frac{530,40 \times 10}{100} = 50,34$$

Donc on a [503,40-50,34; 503.34+50,34]

Uniformité de masse est [453,06; 553,74]

- **Bactrim®**
➤ **Pour 5%**

On a la masse moyenne 506,52mg d'où : $UM = \frac{506,52 \times 5}{100} = 25,32$;

Donc on a [506,52-25,32 ; 506,52+25,32] ;

Uniformité de masse est [481,2 ; 531,84].

➤ **Pour 10%**

On a la masse moyenne 506,52mg d'où : $UM = \frac{506,52 \times 10}{100} = 50,65$;

Donc on a [506,52-50,65 ; 506,52+50,65] ;

Uniformité de masse est [455,87;557,17].

Test de Friabilité :

.Calculs :

Primazol® :

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

$$\text{AN : } F = \frac{(6535 - 6518)}{6535} * 100$$

$$= 0,26\%$$

Bactrim® :

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

$$\text{AN : } F = \frac{(6558 - 6540)}{6558} * 100$$

$$= 0,60\%$$

Dosage unitaire :

Calculs :

a. On calcule la teneur de trim en mg :

surface de solution témoin : 9761,9335

$$X_{\text{trimethoprime}}(\text{mg}) = \frac{\text{Se trim} \cdot \text{Pe trim} \cdot \text{PM}}{\text{St trim} \cdot \text{Pe} \cdot 80}$$

AN :

$$X_{\text{trimethoprime}}(\text{mg}) = \frac{788729 \cdot 80.2 \cdot 502.71}{9761 \cdot 498.2 \cdot 80}$$
$$= 81,74 \text{mg}$$

b. on calcule le pourcentage de dosage de trim :

$$80 \text{mg} \longrightarrow 100\%$$

$$81,47 \text{mg} \longrightarrow x\%$$

AN :

$$x\% = \frac{81.47 \cdot 100}{80}$$
$$= 102,17\%$$

.Test de dissolution :

. Les calculs :

Surface de témoin :

sulfa : 1204959

trim : 874111

➤ **Sulfaméthoxazole :**

Dosage de PA en mg

$$X_{\text{sulfaméthoxazole}}(\text{mg/Cp}) = \frac{\text{Se sulfa} \cdot \text{Pt sulfa} \cdot 1 \cdot 900 \cdot \text{Te}}{\text{St sulfa} \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100}$$

$$\text{AN : } X_{\text{sulfaméthoxazole}}(\text{mg/Cp}) = \frac{1204955 \cdot 81.3 \cdot 1 \cdot 900 \cdot 100,5}{4643124 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100}$$
$$= 381,67 \text{mg}$$

➤ **Triméthoprime :**

Dosage de PA en mg :

$$Y_{\text{triméthoprime}}(\text{mg/Cp}) = \frac{\text{Se trim} \cdot \text{Pt trim} \cdot 1 \cdot 900 \cdot \text{Te}}{\text{St trim} \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100}$$

$$\text{AN : } Y_{\text{triméthoprime}}(\text{mg/Cp}) = \frac{874111 \cdot 17,6 \cdot 1 \cdot 900 \cdot 100,06}{347490 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100}$$

$$= 79,73 \text{ mg}$$

Le pourcentage des deux PA

$$(X+Y) / 480 \cdot 100$$

$$\text{AN : } (381,67 + 79,73) / 480 \cdot 100$$

$$= 96,12\%$$

V.3.8.2. Résultats du pourcentage des PA (sulfa et trim) dissous par les Cp de Bactrim ®

les calculs :

Surface de témoin :

sulfa : 12049599

trim : 874111

➤ Sulfaméthoxazole

Dosage de PA en mg :

$$X_{\text{sulfaméthoxazole}}(\text{mg/Cp}) = \frac{Se_{\text{sulfa}} \cdot Pt_{\text{sulfa}} \cdot 1 \cdot 900 \cdot Te}{St_{\text{sulfa}} \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100}$$

$$\text{AN : } X_{\text{sulfaméthoxazole}}(\text{mg/Cp}) = \frac{12419397 \cdot 81,3 \cdot 1 \cdot 900 \cdot 100,5}{4689008 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100}$$

$$= 389,53 \text{ mg}$$

➤ Triméthoprime

Dosage de PA en mg :

$$Y_{\text{triméthoprime}}(\text{mg/Cp}) = \frac{Se_{\text{trim}} \cdot Pt_{\text{trim}} \cdot 1 \cdot 900 \cdot Te}{St_{\text{trim}} \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100}$$

$$\text{AN : } Y_{\text{triméthoprime}}(\text{mg/Cp}) = \frac{874111 \cdot 17,6 \cdot 1 \cdot 900 \cdot 100,06}{347490 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100}$$

$$= 77,06 \text{ mg}$$

Le pourcentage des deux PA :

$$(X+Y) / 480 * 100$$

$$AN : (389.53 + 77,06) / 480 * 100$$

$$= 97.21\%$$

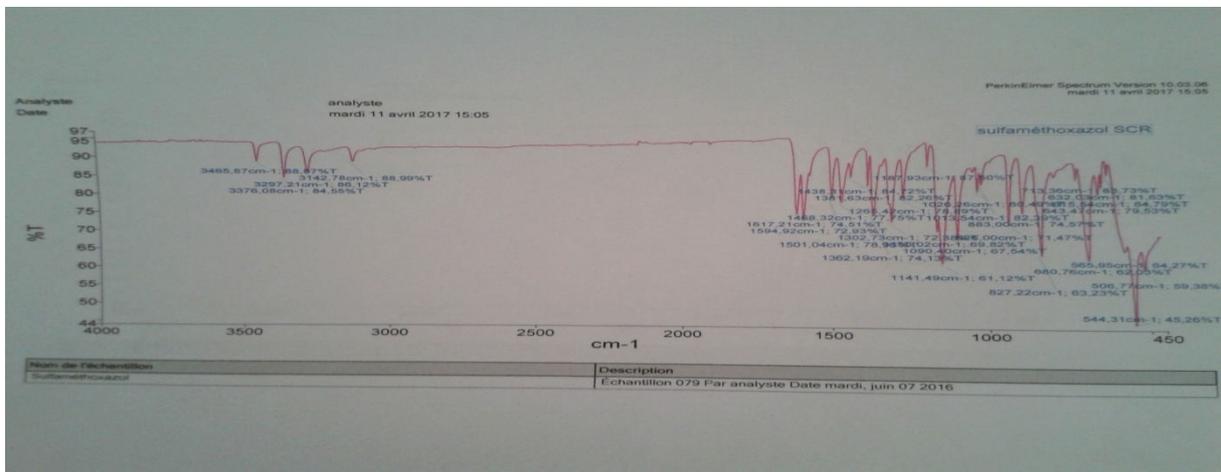


Figure II.1 : spectre IR de sulfaméthoxazole(essai).

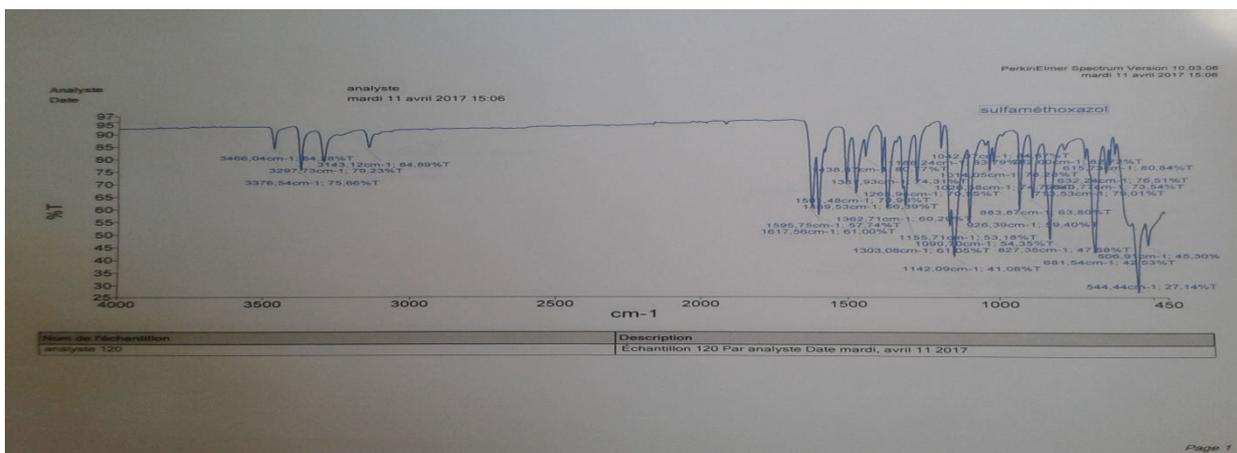


Figure II.2 : spectre IR de sulfaméthoxazole(témoin).

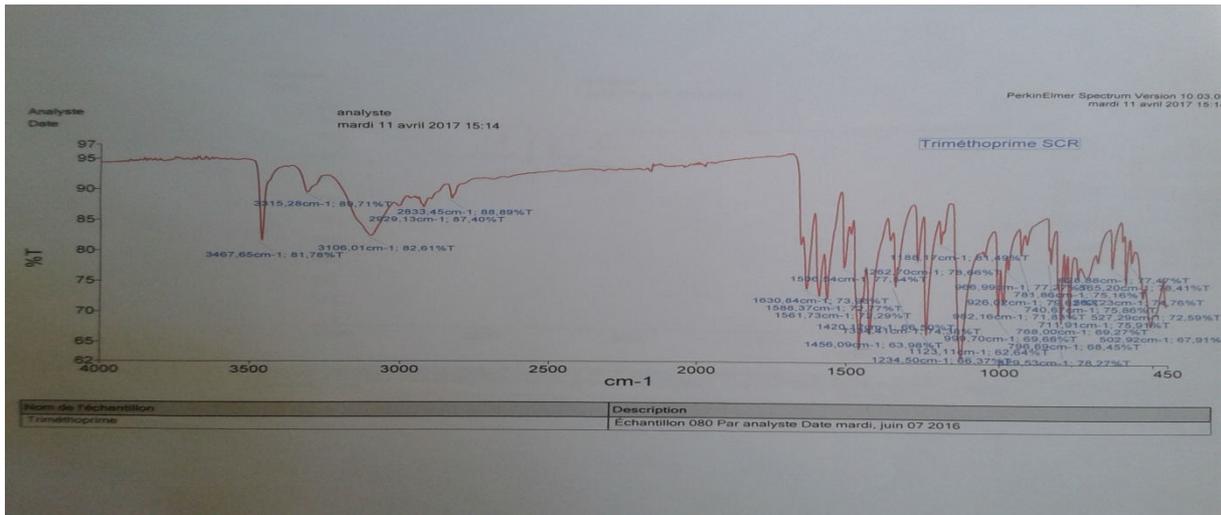


Figure II.3 : spectre IR de triméthoprime(essai)

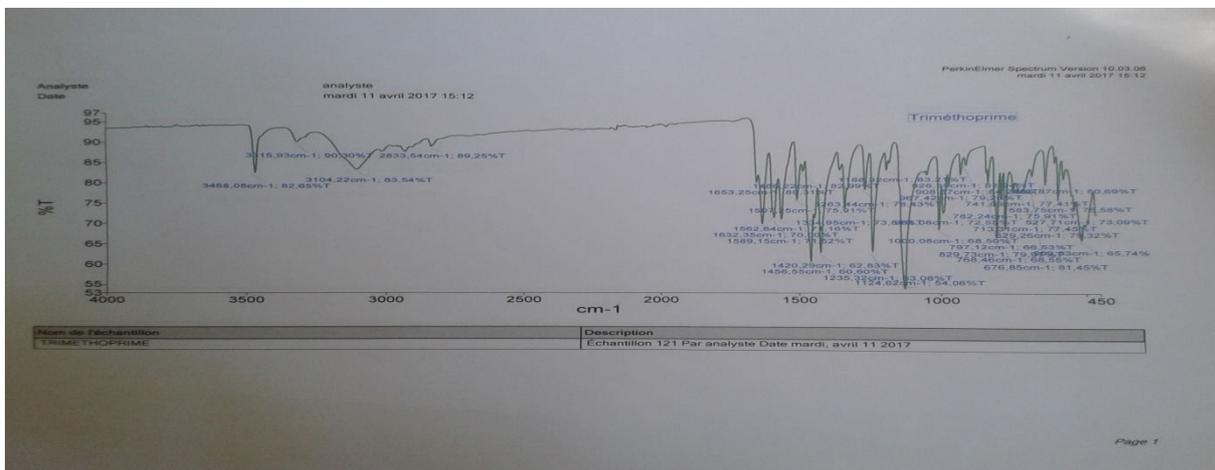


Figure II.4 : spectre IR de triméthoprime(témoin).

RÉSUMÉ

Primazol®400mg/80mg, est un médicament générique présenté sous forme de comprimés dont la spécialité de référence est Bactrim®. Il est fabriqué au sein de Sidal, filiale Biotic (Gué de Constantine). Il est composé de deux principes actifs à savoir, Sulfaméthoxazole et Triméthoprime. L'objectif de ce travail a été de faire le point sur les différents essais concernant le contrôle de la qualité des comprimés et de se familiariser à ces essais en les appliquant, pour contrôler la qualité d'un générique et d'un princeps de Sulfaméthoxazole /Triméthoprime.

Après avoir suivi les étapes de fabrication du médicament Primazol® au niveau de l'unité saidal. Notre travail a été focalisé sur le contrôle de qualité physico-chimique et pharmaceutique (dureté, friabilité, uniformité de masse, désagrégation, dissolution) des deux spécialité générique et princeps .

En se référant principalement à la pharmacopée 2014, Les résultats du contrôle obtenus ont montré que les comprimés du princeps et du générique de Sulfaméthoxazole /Triméthoprime sont de qualité satisfaisante. La comparaison des profils de dissolution du générique et princeps a montré leurs équivalence.

Mots clés : Primazol, Bactrim, Sulfaméthoxazole, Triméthoprime, essai pharmaceutique, contrôle de qualité.

SUMMARY

Primazol®400mg / 80mg, is a generic medicine in the form of tablets, the reference product of which is Bactrim®. It is manufactured within Sidal, a subsidiary of Biotic (Gué de Constantine). It is composed of two active ingredients namely, Sulfamethoxazole and Trimethoprim.

The objective of this work was to take stock of the various tests on the quality control of tablets and to familiarize themselves with these tests in order to control the quality of a generic and a reference medicine of sulfamethoxazole / Trimethoprim.

After following the manufacturing steps of the drug Primazol® at the level of the saidal unit. Our work has focused on physicochemical and pharmaceutical quality control (hardness, friability, mass uniformity, disaggregation, dissolution) of the two generic and princeps specialties.

Referring mainly to Pharmacopoeia 2014, the results of the control obtained showed that the tablets of the princeps and the generic of Sulfamethoxazole / Trimethoprim are of satisfactory quality. The comparison of the dissolution profiles of the generic and princeps showed their equivalence.

Key words: Primazol, Bactrim, Sulfamethoxazole, Trimethoprim, pharmaceutical testing, quality control.

ملخص

بريمازول 400 ملغ - 80 ملغ ، والادوية الجنيسة هي في شكل أقراص التي تشير إلى المنتج هو باكتريم . يتم تصنيعها في صيدال فرع بيوتيك (عوي قسنطينة) . وهي تتألف من اثنين العناصر النشطة وهي السلفاميثوكسازول وميثوبريم .

وكان الهدف من هذا العمل لتقييم مختلف الاختبارات لمراقبة الجودة من أقراص وتصيح مألوفة مع هذه الاختبارات من قبل تطبيق للسيطرة على نوعية عامة والمنشئ السلفاميثوكسازول / ميثوبريم . بعد إتباع الخطوات التصنيع ومراقبة جودة حبوب بريمازول في وحدة صيدال . وقدتركز عملنا على السيطرة الفيزيائية والكيميائية و الصيدلانية الفنية (صلابة، تفتيت، و توحيد المحتوى ، والتفكك، وانحلال في المختبر) كل من المنشئ والتخصص عام. يشير أساسا إلى دستور الأدوية وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها رصد أن حبة من المنشئ و التخصص العام والسلفاميثوكسازول / ميثوبريم هي من نوعية مرضية. وأظهرت المقارنة بين ملامح حل عام والمنشئ معادلتها.

كلمات البحث

بريمازول، باكتريم، السلفاميثوكسازول، ميثوبريم، الصيدلانية الفنية، ضبط الجودة.