



République Algérienne démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Blida 1

Faculté de Technologie

Département génie des procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Projet de fin d'étude en vue de l'obtention de diplôme professionnel
en Pharmacie Industrielle

Développement galénique d'un nouveau médicament
générique CO-EXVAL® comprimé pelliculé

Soutenu par :

Tareb Abderrahim

Menad Abderrahmane

Encadré par :

Dr. Ait Mesbah

Année universitaire 2022/2023

Remerciements

Tout d'abord, je remercie « Allah », le tout puissant qui m'a donné la force, le courage et la patience tout au long de la réalisation de ce modeste travail pour le mener à terme.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude et mon profond respect à mon encadreur Dr. Z.AIT MESBAH pour avoir dirigé ce travail, pour ses conseils et critiques constructifs, ses encouragements, sa modestie, sa générosité et surtout sa disponibilité et sa patience.

Aussi, j'adresse évidemment mes sincères remerciements à l'ensemble des membres de jury.

Je tiens à remercier sincèrement mon encadreur au niveau de l'industrie EL KENDI, Mr BENYAHIA Mahdi pour son aide, ainsi que toute l'équipe RD sans exception pour leurs écoutes, leurs disponibilités tout au long de la réalisation de mon stage, malgré leurs nombreuses tâches et responsabilités ; Sans eux ce modeste travail n'aurait jamais vu le jour.

Je remercie tous mes professeurs qui m'ont enseigné durant mes études au département de génie des procédés, en particulier M^{me} HADJ ZIANE pour ses efforts pour la continuité et l'aboutissement de ce programme de Master professionnelle

Je tiens à remercier toutes personnes qui ont participé à mon encadrement et tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu pour réaliser ce projet dans les meilleures conditions.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à l'être la plus chère a mon cœur, le rayons de soleil de ma vie, **ma maman** exemple de force, de générosité, de tendresse et de bonneté de cœur, qui m'a appris à garder le sourire même dans les moments difficiles, merci de m'avoir poussé et encouragé dans mes études, merci de m'avoir toujours soutenu et d'être la meilleure maman du monde.

Et vois à travers ce travail mon amour sincère et ma gratitude.

A **Mon père**, l'exemple même de la persévérance et du courage qui a pendant tous mes études m'a permis d'avancer sans jamais avoir d'obstacle sur mon chemin, étant petits je ne voyais pas cela mais à présent j'ai sus que les obstacles étaient bien présent mais que c'était toi qui me servais de bouclier et tu m'a toujours tenu la main pour ne jamais flancher, un grand merci a toi d'être une telle source de fierté un tel exemple de grandeur, que dieu te garde et te protège comme tu as bien sus me protéger.

A ma chère sœur **Lila** une seconde maman que j'ai toujours eu à mes côtés celle qui m'a tout donner et m'a toujours soutenu et qui a toujours crus en moi-même quand moi-même je n'y croyais plu, t'a toujours été un exemple à suivre depuis mon tout jeune âge, j'espère être a mon tour le phare qui guidera tes enfants **Amina, Amine** et **Anis** dans leur parcours à eux comme tu l'as fait pour moi, je suis sûr que vous pouvez réussir tout ce que vous voulez de votre vie, je vous aime fort

A mes chères frères **Ahmed** et **Belkacem** merci d'avoir sus montrer l'exemple à votre petit frère, sans vous je ne serai pas l'homme que je suis aujourd'hui, c'est grâce a vous que j'ai appris et connus tant de choses merveilleuses dans ma vie, un grand merci a vous.

A belle-sœur **Maroua** merci d'avoir été présente pour moi durant ces dernières années tu m'as aidé comme si j'étais ton propre frère ça fait chaud au cœur merci pour toi, un gros bisou a ma petite nièce de 6 mois **Mélissa** que j'aime plus que tout, je suis sûre que tu vas accomplir d'énorme succès dans ta vie vu les parents que tu as je t'aime fort.

A ma chère fiancé **Feriel** je n'ai même pas les mots pour décrire ma gratitude, tu m'as apporté tellement que je ne peux compter. Tout l'or du monde ne m'apportera pas le bonheur que tu as encré en moi, à toi seule tu es la lumière que je suivrai toute ma vie sans me demander vers ou je vais, tant que c'est ta lumière je te suivrai jusqu'au bout du monde. Merci énormément de m'aider en tout ce que j'entreprends, merci d'être toujours présente pour moi, c'est grâce à toi que j'ai eu la force d'en arriver à là, mille fois merci d'être la personne que tu es, mille fois merci à ma belle-famille qui m'a accordé leur confiance dès le premier jour et m'ont traité comme un fils, merci pour tout.

A vous mes amis **Mohamed, Tarek, Raouf, El Bahi, khalil, Hacene** et **Walid** merci d'avoir toujours répondu présent pour moi vous étiez d'un soutien moral durant ce long chemin, mille merci chers amis

TAREB ABDERRAHIM

Dédicaces

Ce modeste travail est dédié spécialement à l'âme de mon père que dieu le garde dans son paradis. Tu resteras gravé dans mon cœur et que je ne t'oublierai jamais

À ma chère maman, ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance pour sa patience, son amour et ses sacrifices.

À vous, mes parents, je dis merci d'avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui. Aucune dédicace ne pourra exprimer mes respects, mes considérations et ma grande admiration pour vous.

À chère sœur Khadidja, et mes frères Othman et Mohamed, que je le sais ma réussite est très importante à leurs yeux, que dieu vous garde pour moi.

À mon ami intime Hilal, vous êtes pour moi un frère plus qu'un ami.

À mes amis Mohamed, Samir, Youcef et Farid pour leurs encouragement et leurs soutiens À tous mes collègues de travail, plus particulièrement Fathi et Mouhamed

Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

MENAD ABDERRAHMANE

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Résumé

Introduction	1
Chapitre 1 : Recherches bibliographiques	4
II. Dénomination et classification des médicaments	4
a. Nom chimique :	4
b. Dénomination commune internationale (DCI) :	4
c. Nom commercial	4
III. Composition d'un médicament	5
1. Principe actif :	5
2. Excipients :	5
IV. Différents types de médicament.	5
1. Médicament princeps :	5
2. Médicament générique :	5
3. Comparaison entre la molécule mère et le médicament générique.	5
V. Dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché	6
VI. Développement d'un médicament générique.	6
VII. Différentes formes de médicament.	8
1. Définition du comprimé	9
2. Les différentes formes de comprimés.	9
3. Excipients utilisés dans le comprimé.	10
4. Avantages et inconvénients de la forme comprimée :	13
5. Procédé de fabrication du comprimé.	13
6. Contrôle qualité des comprimés.	18
7. Problèmes rencontrés lors de la production des comprimés.	21
Chapitre 2 : Matériel et méthodes	28
I. Introduction.....	28
II. Matériel.....	28
III. Méthodes	28
1. Présentation du produit de référence.....	28
2. Pré-formulation du générique CO-EXVAL 5/160/25mg.	29

3.	Etape1 : Préparation de la phase interne.	33
4.	Etape2 : Préparation de la phase externe.....	33
5.	Partie 3: Compression.	34
6.	Étape 4: Pelliculage	34
IV.	Paramètres influençant la dissolution du CO-EXVAL (5/160/25) mg.	35
1.	Modifications réalisées sur la formulation.	36
2.	Contrôle qualité du générique CO-EXVAL (5/160/25)mg.	36
3.	Contrôles effectués sur le comprimé.....	39
4.	Résistance à la rupture des comprimés (dureté) :	40
V.	Contrôles physico-chimiques.....	41
1.	Test d'identification et de dosage des principes actifs dans la poudre (pré mélange) et le comprimé (dosage moyen et dosage unitaire).	41
2.	Préparation de l'échantillon : Cas de la poudre du pré mélange de CO-EXVAL.	42
3.	Préparation de l'échantillon : Cas du comprimé de C0-EXVAL (dosage moyen). ...	42
4.	Préparation de l'échantillon : Cas du comprimé de C0-EXVAL (dosage unitaire).	42
5.	Vérification du système chromatographique.....	43
6.	Test de dissolution des trois principes actifs dans la poudre (pré mélange) et le comprimé.....	45
VI.	Etude de la cinétique de dissolution.	48
1.	Méthode de comparaison.	49
2.	Critères d'acceptation.	49
3.	Profil de dissolution de l'Amlodipine:	50
	Chapitre 3 : Résultats et discussions	53
I.	Introduction.....	53
II.	Contrôles pharmaco-techniques	53
III.	Contrôles effectués sur les comprimés.	54
IV.	Contrôles physico-chimiques.....	56
1.	Identification et Dosage des principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide dans le pré mélange par HPLC.	56
2.	Dosage moyen des principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide dans le comprimé nu.	57
3.	Dosage moyen des principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide dans le comprimé pelliculé.....	57
4.	Dosage unitaire ou uniformité de teneur.	58
5.	Test de dissolution.	59
V.	Etude de la cinétique de dissolution.	59

Etude de la cinétique de dissolution du CO-EXVAL après modification.	62
Discussion :	66
Conclusion général	Error! Bookmark not defined.
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70
ANNEXE	74

Liste des tableaux :

Tableau I.1 Classification des différentes formes galéniques (Calop et al., 2012)	9
Tableau I.2 Ecart limites en fonction de la masse des comprimés (<i>PHARMACOPÉE EUROPEENNE 6 e EDITION</i> , s. d.).....	19
Tableau II.1 matériels utilisés pour l'étude.....	28
Tableau II.2 Caractéristiques des principes actifs du générique CO-EXVAL®(<i>PHARMACOPÉE EUROPEENNE 6 e EDITION</i> , s. d.)	29
Tableau II.3 Excipients du générique CO-EXVAL. (Rowe et al., 2009).....	31
Tableau II.4 : Les paramètres de réglage de l'appareil de pelliculage	35
Tableau II.5 : Modifications réalisées dans le procédé.....	36
Tableau II.6 : Echelle d'aptitude à l'écoulement.....	39
Tableau II.7 Conditions chromatographiques de l'analyse du CO-EXVAL.....	43
Tableau II.8 Gradient d'élution de la phase mobile	43
Tableau II.9 Conditions chromatographiques de le test de dissolution du CO-EXVAL	47
Tableau II.10 Gradient d'élution de la phase mobile	47
Tableau III.1: Résultats de l'analyse granulométrique du grain	53
Tableau III.2 Résultats du test de tassement des mélanges de grain	54
Tableau III.3 Résultats des tests de l'épaisseur, l'uniformité de masse et dureté des comprimés	55
Tableau III.4 Résultats du test de friabilité des comprimés	56
Tableau III.5 Résultats du dosage des 3 PA dans le pré mélange (Lot 1).....	56
Tableau III.6 Résultats du dosage moyen dans le comprimé nu (Lot 1)	57
Tableau III.7 Résultats du dosage moyen dans le comprimé pelliculé (Lot 1).....	58
Tableau III.8 : Résultats du dosage unitaire des comprimés nus (Lot 1).....	58
Tableau III.9 Résultats du test de dissolution du CO EXVAL (Lot 1)	59
Tableau III.10 Résultats du profile de dissolution de l'Amlodipine dans le générique et la référence (pH = 4.5)	60
Tableau III.11 : Résultats du profile de dissolution du Valsartan dans le générique et la référence (pH = 4.5)	61
Tableau III.12 Résultats du profile de dissolution de l' Hydrochlorothiazide dans le générique et la référence (pH = 4.5).....	61
Tableau III.13 facteurs de symétrie de : Amlodipine, Valsartan et Hydrochlorothiazide dans le milieu de dissolution tampon pH : 4.5.....	62

Tableau III.14 Résultats du profils de dissolution de l'Amlopidine dans le générique et la référence (pH = 4.5)	63
Tableau III.15 Résultats du profile de dissolution du Valsartan dans le générique et la référence (pH = 4.5)	64
Tableau III.16 Résultats du profile de dissolution de l' Hydrochlorothiazide dans le générique et la référence (pH = 4.5).....	65
Tableau III.17 les résultats des calcules des facteurs de symétrie pour chacun des principes actifs Amlodipine, Valsartan et Hydrochlorothiazide dans le milieu de dissolution tampon pH : 4.5.....	65

Liste des figures

Figure I.1 Les différents procédés de fabrication des comprimés.....	14
Figure I.2 Problèmes rencontrés en production.	21
Figure I.3 : Les effets du collage des comprimés observés lors de la fabrication.....	22
Figure I.4 Laminage observé sur un comprimé	23
Figure I.5 Piquetage dans un logo d'un comprimé	23
Figure I.6 Ebrèchement d'un comprimé	24
Figure II.1 Procédé de formulation des comprimés CO-EXVAL®	32
Figure II.2 Dissolu-test (Electrolab).....	45
Figure III.1 Histogramme de la répartition granulométrique du grain.....	53
Figure III.2 Graphe du profile de dissolution de l'Amlodipine dans le générique et la référence au pH = 4.5.....	60
Figure III.3 : graphe de profile de dissolution du principe actif Valsartan pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 4.5.....	61
Figure III.4 graphe de profile de dissolution du principe actif Hydrochlorothiazide pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 4.5.....	62
Figure III.5 graphe de profile de dissolution du principe actif Amlodipine pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH 4.5.....	63
Figure III.6 graphe de profile de dissolution du principe actif Valsartan pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 4.5	64
Figure III.7 graphe de profile de dissolution du principe actif Hydrochlorothiazide pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 4.5.....	65

Liste des abréviations

°C : Degré Celsius

µm : Micromètre

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARA II : Antagoniste de la rénine angiotensine II

Cp : Comprimé

DCI : Dénomination Commune International

DMIM : Direction de Marketing et d'Information Médical

ECH : Echantillon

g /mol : gramme par mole

g : Gramme

H/CPS

HCTZ : Hydrochlorothiazide

HPLC : Chromatographie Liquide a Haute Performance

IC : Indice de Compressibilité

IH : Indice de Hausner

L : Litre

Max : maximum

Mg : magnésium

Mg : milligramme

Min : minimum

ml = Millilitre

Mm : millimètre

N : NEWTON

nm : Nanomètre

No° : numéro

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PEG : Polyéthylène-glycols

pH : Potentiel Hydrogène

PVP : Polyvidone ou Povidone

Q : Quantité

RD : Recherche et Développement

RPM : Rotation Par Minute

RSD : écart type relatif

STD : standard

Tr/Min : Tour par Minute

USP : United States Pharmacopéa

UV : Ultra Violet

V : volume

Résumé

L'objectif de ce présent travail est le développement galénique et analytique d'un médicament générique, CO-Exval® sous forme de comprimés pelliculés, à base d'Amlodipine, Valsartan et de l'Hydrochlorothiazide (principes actifs) dosés à 5/160/25 mg au sein du laboratoire pharmaceutique « El KENDI ». La validation du procédé de fabrication a été effectuée successivement sur le mélange pulvérulent, la granulation sèche, la compression et enfin l'enrobage des comprimés. Le contrôle qualité des intermédiaires de production et des produits semi-finis ont été effectués selon des normes de la pharmacopée

Américaine l'USP. A cet effet, des tests pharmaco-techniques, physico-chimiques et biopharmaceutiques ont montré des résultats satisfaisants et conforme aux spécifications exigées par la pharmacopée Américaine. Les tests biopharmaceutiques ont montré une libération du principe actif régulière et en continu en similarité avec le produit de référence Exforge HCT® avec des taux supérieurs à 80 % au bout de 30min pour l'Hydrochlorothiazide et le Valsartan et un taux supérieur à 75% au bout de 45 minutes pour l'Amlodipine, ce qui répond aux normes exigées. Le médicament générique CO-Exval® 5/160/25mg a été développé avec succès, selon un procédé galénique et des techniques analytiques et biopharmaceutiques fiables et reproductibles.

Mots clés : Générique, développement, pharmacopée, tests biopharmaceutiques, procédé, galénique, analytique.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو التطوير الجالينوسي والتحليلي لعقار عام في شكل أقراص مغلفة COEXVAL، بناءً على أملوديبين وفالسارتان وهيدروكلوروثيازيد (المكونات النشطة) 25 / 160/5 mg التي تم تناولها في المختبر الصيدلاني "الكندي". تم التحقق من صحة عملية التصنيع على التوالي على خليط المسحوق، التحبيب الجاف، الضغط وأخيراً طلاء الأقراص. تم تنفيذ مراقبة جودة المنتجات الوسيطة ونصف المصنعة وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأمريكية. تحقيقاً لهذه الغاية، أظهرت الاختبارات الفنية الصيدلانية والفيزيائية والكيميائية والبيولوجية الصيدلانية نتائج مرضية وتتوافق مع المواصفات المطلوبة من قبل دستور الأدوية الأمريكي. أظهرت الاختبارات الصيدلانية الحيوية إطلاقاً منتظماً ومستمرًا للمكون الفعال المشابه للمنتج المرجعي بمعدلات أعلى من 80% بعد 30 دقيقة لهيدروكلوروثيازيد وفالسارتان ومعدل أعلى من 75% بعد 45 دقيقة لأملوديبين، والذي يلبي المعايير المطلوبة. تم تطوير العقار العام COEXVAL 25 / 160/5 mg بنجاح، باستخدام عملية جالينيك وتقنيات تحليلية وصيدلانية حيوية موثوقة وقابلة للتكرار.

الكلمات الرئيسية: دواء عام ، تطوير ، دستور الأدوية ، اختبارات الأدوية الحيوية ، عملية ، جاليني ، تحليلي

Abstract

The objective of the present work is the galenic and analytical development of a generic drug, CO-Exval® in the form of film-coated tablets, based on Amlodipine, Valsartan and Hydrochlorothiazide (active ingredients) dosed at 5/160/25 mg at the "El KENDI" pharmaceutical laboratory. The manufacturing process was validated successively on powder mixing, dry granulation, compression and tablet coating. Quality control of production intermediates and semi-finished products was carried out in accordance with USP pharmacopoeia standards.

USP standards. Pharmaco-technical, physico-chemical and biopharmaceutical tests showed satisfactory results, in line with USP specifications. The biopharmaceutical tests showed a regular and continuous release of the active ingredient, similar to that of the reference product Exforge HCT®, with rates of over 80% after 30 minutes for Hydrochlorothiazide and Valsartan, and over 75% after 45 minutes for Amlodipine, which meets the required standards. Generic CO-Exval® 5/160/25mg has been successfully developed using a galenic process and reliable, reproducible analytical and biopharmaceutical techniques.

Key words: generic drug, development, pharmacopoeia, biopharmaceutical testing, process, galenic, analytical.

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION GENERALE :

Le médicament est l'un des produits de consommation humaine le plus délicat, sa conception, sa fabrication et sa commercialisation doivent répondre à des normes strictes et des exigences de qualité de sorte que son utilisation ne comporte aucun risque pour la santé des patients. La mise au point d'un médicament est un long parcours. Ce dernier est un processus qui nécessite de suivre une démarche ordonnée et logique. La finalité du développement est de pouvoir passer sans trop de difficulté de lots d'essais, réalisés à l'échelle du laboratoire, à des lots industriels, afin de produire industriellement et en routine le médicament en vue de sa commercialisation¹. Dans le cas du développement d'un générique, la démarche du développement est réduite car elle repose presque exclusivement sur le développement galénique et analytique. En effet, il s'agit de mettre en forme une substance active déjà commercialisée. Le développement est alors constamment guidé par des études comparatives avec la spécialité déjà présente sur le marché, appelée spécialité de référence. Le développement galénique vise, par les différentes études réalisées, à permettre la transition entre les étapes de mise au point, d'optimisation et la réalisation de la forme pharmaceutique définitive. Les formes pharmaceutiques les plus utilisées et génériques aujourd'hui sont les formes solides, loin devant les formes liquides et les formes semi solides. Parmi ces formes solides, les plus utilisées sont les comprimés, qui représentent aujourd'hui environ la moitié des médicaments administrés à l'homme. Ce qui leur donne la grande part de développement par l'industrie pharmaceutique. Le but de ce travail est de réaliser les étapes du développement galénique, biopharmaceutique et analytique d'un comprimé générique, le Co-Exval®, comprimé pelliculé, à base de l'Amlodipine, Valsartan et de l'Hydrochlorothiazide (principes actifs) dosés à 5/160/25 mg, au sein du laboratoire pharmaceutique « El KENDI ». Dans cette optique, ce mémoire est structuré en trois chapitres :

Le premier chapitre regroupe des généralités et des notions de base sur le médicament, la conception et le développement d'un médicament générique, les principaux éléments de la technologie des comprimés ainsi que les différentes étapes de contrôles qualité auxquels sont soumis les comprimés.

Le deuxième chapitre est consacré à la présentation du matériel et l'ensemble des méthodes utilisés pour la formulation galénique et la caractérisation pharmaco-technique et biopharmaceutique des différents essais réalisés.

Le troisième chapitre renferme la présentation et les discussions des tous les résultats obtenus au cours de ce présent travail.

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre 1 : Recherches bibliographies

I. Définition du médicament

Le médicament est une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. (Article L. 5111-1 du CSP)

II. Dénomination et classification des médicaments

On distingue plusieurs noms pour un médicament :

a. Nom chimique :

Le nom chimique (ou scientifique) correspond à celui de la substance qui compose le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs. (Garnier et al., 2009)

b. Dénomination commune internationale (DCI) :

La Dénomination Commune Internationale (DCI) est attribuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et non choisie par le fabricant. Elle est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit. La DCI n'appartient à personne, elle doit être prononçable par toutes les langues et c'est elle qui permet d'identifier une substance dans tous les pays. (Moulin & Coquerel, 2002)

c. Nom commercial (CBIP, 2016) :

Le nom commercial, qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique, en revanche, est choisi par le producteur du médicament lors de la mise sur le marché du produit. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. Elle pourra différer d'un pays à un autre.

Nous pouvons définir la classification des médicaments de différentes manières :

- ✓ Classement selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques,
- ✓ Classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme,
- ✓ Classes thérapeutiques selon les pathologies traitées comme la cardiologie, cancérologie, dermatologie, gastro-entérologie, gynécologie, immunologie, infectiologie, neurologie, pneumologie, rhumatologie, psychiatrie et ophtalmologie.

À l'intérieur de chaque classe thérapeutique, nous retrouvons plusieurs classes pharmacologiques comme par exemple parmi les anti-infectieux, nous distinguons les antibiotiques, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux et les antiseptiques.

III. Composition d'un médicament

1. Principe actif :

C'est une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de plusieurs études de la part de chimistes, toxicologues et pharmacologues. Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates...etc. Le choix se fait selon le mode d'administration et des considérations de stabilité et de biodisponibilité (vitesse d'absorption et quantité absorbée).(Le Hir et al., 2009)

2. Excipients :

Les excipients sont des ingrédients pharmacologiquement inertes ajoutés intentionnellement à un produit pharmaceutique pour divers rôles fonctionnels, tels que l'augmentation du volume ou de la taille de la forme de dosage, la désintégration des formes de dosage solides, la liaison des particules, la lubrification pendant le traitement, le masquage du goût ou la modification de la libération du médicament. Les excipients jouent un rôle central dans la conception et le développement des formes de dosage. La sélection des excipients est vitale dans la conception d'un produit pharmaceutique de qualité et repose non seulement sur leur fonctionnalité, mais aussi sur la compatibilité entre le médicament et les excipients. (Narang et al., 2017)

IV. Différents types de médicament.

1. Médicament princeps :

C'est un médicament incorporant pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. C'est un médicament original et dont la conception ainsi que la commercialisation ne sont autorisées que par le détenteur du brevet (de cette substance active), et ce généralement pendant une durée de 20 ans. De même, ce médicament doit subir des essais cliniques avant l'obtention d'une autorisation de mise sur marché (AMM) (Aiache et al., 2001)

2. Médicament générique :

Le nom générique d'un médicament est l'équivalent chimique d'un médicament de marque dont le brevet a expiré. Le fabricant original d'un médicament peut produire et vendre le médicament pour un brevet de 20 ans, mais une fois le brevet expiré, d'autres fabricants peuvent produire et vendre le médicament. Ces fabricants utilisent un nom générique ou générique de marque, qui est généralement une version abrégée du nom chimique. Le nom de marque est connu sous le nom de commerce ou de marque déposée. Le fabricant d'origine peut donner au médicament découvert n'importe quel nom susceptible d'en stimuler la vente du médicament.(Roy, 2011)

3. Comparaison entre la molécule mère et le médicament générique. (GACHOUT, 2018)

Le générique doit respecter de nombreuses conditions :

3.1.La molécule active :

c'est-à-dire celle qui donne son efficacité au médicament, doit être l'exacte copie de celle du médicament d'origine. Elle doit également être présente exactement dans la même quantité.

3.2.Les excipients :

eux, peuvent être différents. Ce sont toutes les substances qui "entourent" la molécule active pour en faire un médicament. Ils servent en quelque sorte de véhicule. La substance active se trouve parfois en très petite quantité dans un médicament, il est donc impossible de l'administrer seule : on y ajoute des substances inertes, qui permettent de mettre en forme ce médicament et donc de le véhiculer jusqu'au site d'action (l'endroit à soigner).

V. Dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.(Jordan, 2014)

Les éléments essentiels exigés dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché AMM du médicament princeps et d'un générique

Module 1 : dossier administratif : Présentation du médicament ; identification du nom, les substances actives, forme pharmaceutique, voie d'administration et le dosage

Module 2 : Résumé de qualité clinique et non clinique : caractérisation, contrôle de la substance active, normes ou substances de références, conditionnement et système de fermeture et stabilité

Module 3 : Informations chimique, pharmaceutique et biologique : présente les rapports sur la forme chimique, de fabrication et de contrôle du produit inclus dans le dossier d'enregistrement.

Module 4 : Rapports non cliniques : présente les rapports non cliniques inclus dans le dossier

Module 5 : Rapport d'études cliniques : présente les rapports cliniques inclus dans le dossier d'enregistrement. Le dossier d'enregistrement présente les rapports cliniques inclus dans le dossier d'enregistrement.

VI. Développement d'un médicament générique. (GERUS et al., 1998)

Le développement galénique d'un médicament a pour but l'élaboration d'un médicament à partir de substances actives, avec les meilleures garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Il consiste à rechercher l'adéquation optimale entre les caractéristiques des substances actives et celles de la forme à élaborer, grâce à des substances auxiliaires sélectionnées pour satisfaire, du mieux possible, à de multiples contraintes.

Avant d'entreprendre la mise au point d'une formulation d'un médicament, il est nécessaire de rassembler un certain nombre de données préalables qui constitueront les bases du

développement et guident les choix ultérieurs ; ce sont les études d'orientation et de préformulation. Pour chaque médicament générique, une étude de marché est réalisée par la Direction de Marketing et d'Informations Médicale (DMIM) avant de procéder à son développement pharmaceutique.

1. Planification de la conception : (Cavatur et al., 2008)

Sélection de la gamme des produits à développer.

Mise en place d'une équipe projet de développement d'un médicament générique.

1.1.Conception :

C'est l'ensemble des opérations aboutissant à la définition d'une formule et de procédés des opérations. (Halbert, 2009):

Cette étape est composée :

- ✓ Étude de faisabilité : Etude de projet sur le plan scientifique et technologique.
- ✓ Préformulation :
- ✓ Réalisation d'une recherche bibliographique.
- ✓ Établissement d'une fiche technique du produit.
- ✓ Caractérisation technique du produit de référence.
- ✓ Caractérisation technique des matières premières entrant dans la composition du produit à développer.
- ✓ Formulation : En utilisant une planification expérimentale.
- ✓ Choix d'une formule (qualitative et quantitative).
- ✓ Choix d'un procédé de fabrication.

Les travaux de formulation sont effectués au laboratoire de recherche et de développement galénique en étroite relation avec les laboratoires de contrôle. Le procédé de fabrication doit être choisi en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel disponible. Chaque option dans le procédé de fabrication et de contrôle est à fixer en tenant compte des répercussions éventuelles sur l'homogénéité des lots, sur la stabilité du médicament et sur la biodisponibilité du principe actif.

1.2.Développement :

C'est l'industrialisation du produit de conception. Cette étape est composée de deux transpositions, transposition d'échelle pilote et transposition d'échelle industrielle.

La validation des résultats obtenus par le prototype élaboré à l'échelle laboratoire est réalisée sur trois (03) lots pilotes et trois (03) lots industriels.

1.3.Demande de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une demande d'AMM. Cette dernière est délivrée par les autorités compétentes du domaine. Le fabricant dépose auprès de ces autorités un dossier complet regroupant tous les éléments collectés au cours des phases d'expérimentation et d'essais. Ce dossier sera évalué par des experts selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Le dossier comprend différents rapports de développement, galénique, analytique, pharmaco-toxicologique et microbiologique. (Le Hir et al., 2009)

Production : C'est la production du médicament générique développé au niveau des unités de production. La production du médicament à grande échelle permettra de servir les prescriptions médicales.(Le Hir et al., 2009)

Marketing : C'est l'étape de promotion et d'informations médicales du produit développé et ce par le biais des délégués médicaux de la Direction de Marketing et d'Informations Médicale (DMIM). (Seiller & Martini, 1996)

Commercialisation : La dernière étape est celle de la commercialisation du produit développé par les unités de commercialisation. Cette étape s'accompagne d'une campagne publicitaire de lancement et d'une grande information auprès des médecins, pharmaciens et autres membres de professionnels de la santé.(Seiller & Martini, 1996)

VII. Différentes formes de médicament.

Les formes pharmaceutiques d'un médicament sont classées selon la voie d'administration utilisée. Il existe plusieurs voies d'administration qui présente toutes des avantages et des inconvénients. (Calop et al., 2012) Les principales voies d'administration sont réparties dans le tableau ci-dessous.

Tableau I.1 Classification des différentes formes galéniques (Calop et al., 2012)

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

1. Définition du comprimé

Selon la pharmacopée européenne, les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs, additionnés d'excipients tels que les diluants, désagrégeant et lubrifiants qui peuvent modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif. Ils sont obtenus par compression d'un volume constant de particules (*PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6 e EDITION, s. d.*)

2. Les différentes formes de comprimés. (Le Hir et al., 2009):

Les comprimés sont destinés à être absorbés par la voie orale; Certains sont avalés directement avec de l'eau, d'autres sont dissouts dans l'eau (comprimés effervescents) ou placés directement sous la langue en vue d'y exercer une action locale et permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux) ou placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore introduits sous la peau (comprimés d'implantation) (Talbert, s. d.).

Les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en (Le Hir et al., 2009) :

- ✓ Comprimés non enrobés.
- ✓ Comprimés enrobés (pelliculés).
- ✓ Comprimés spéciaux (à libération modifiée ou gastro-résistants).

2.1. Les comprimés non enrobés :

Ce sont les comprimés à couche unique et à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement.

Les comprimés à couche unique résultent d'une seule compression et les comprimés à couches multiples de compression successives exercées sur des ensembles différents de particules.

Examiné à la loupe, un comprimé non enrobé présente une texture relativement homogène dans le cas de comprimé à couche unique ou stratifiée pour le comprimé à couche multiples.

2.2. Les comprimés enrobés :

Ce sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires et colorants.

Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince le comprimé est dit pelliculé.

Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent coloré et il peut être poli ; Examiné à la loupe, leur section présente un noyau entouré d'une ou de plusieurs couches continues de texture différente.

2.3. Comprimés gastro-résistants

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant, ou dans certains cas en recouvrant les comprimés d'une enveloppe gastro-résistants (comprimés entériques). Les comprimés recouverts d'un enrobage gastro-résistant répondent à la définition des comprimés enrobés.

2.4. Comprimés à libération modifiée :

Ce sont des comprimés enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle.

3. Excipients utilisés dans le comprimé. (Le Hir et al., 2009)

Le concept traditionnel de l'excipient a connu une évolution importante d'une simple charge à un constituant essentiel de la formulation.

La qualité des médicaments est déterminée non seulement par la substance active mais aussi par la performance des autres constituants. Leurs propriétés physicochimiques agissent principalement sur trois axes :

- In vivo : ils définissent le temps de la transition gastro-intestinale ;

- Au niveau du processus de fabrication : ils sont indispensables pour la mise en forme galénique ;
- Pendant le stockage : ils assurent la conservation.

Le développement rapide des facteurs scientifiques, réglementaires et économiques a introduit un nouvel intérêt pour le rôle et la fonctionnalité des excipients. Plus d'un millier de matières premières, disponibles à partir d'une multitude de sources, sont utilisées aujourd'hui dans l'industrie pharmaceutique. Leurs structures chimiques varient de petites molécules complexes naturelles à des molécules synthétiques qui sont généralement des polymères.

La sélection des excipients se base sur deux critères déterminants de la qualité d'un médicament, la stabilité et la biodisponibilité de la substance active. Ils remplissent d'importantes fonctions en particulier dans le cas des formes posologiques solides

3.1. Classification et rôle des excipients utilisés dans le comprimé.

Les excipients, selon leur rôle dans la forme galénique sont utilisés à des teneurs massiques différentes qui dépendent à la fois de la famille à laquelle ils appartiennent et de leur nature chimique. (ABBAS D, 2010) Ils sont classés suivant leurs fonctions dans la préparation solide (Rowe et al., 2009) :

a- Diluants (20% - 90%) : Ce sont des poudres généralement inertes, ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour la préparation de comprimés.

A titre d'exemple, on cite :

- ✓ Les sucres : lactose, mannitol, saccharose ;
- ✓ Les sels : phosphate dicalcique, tricalcique, sulfate de calcium, carbonate de calcium, chlorure de sodium ;
- ✓ L'amidon natif ;
- ✓ La cellulose microcristalline.

b- Liants ou agglutinants (5% - 10%) : Certains jouent un rôle au niveau de la compression directe tel que la cellulose microcristalline, et d'autres sont utilisés pour la granulation humide tel que les dérivés vinyliques comme la polyvidone ou povidone (PVP).

On trouve entre autres les dérivés cellulosiques, les amidons, les polyéthylène-glycols (PEG), les dérivés glycéridiques (D-glucose, maltose, sorbitol), les protéines (gélatine) et les gommes.

c- Désagrégeants ou délitants (0,5% - 10%) : Ils accélèrent la désintégration du comprimé en fragments, dispersant ainsi une certaine quantité du principe actif dans le milieu physiologique. Ils agissent selon divers procédés, par gonflement, par dissolution ou par réaction chimique. On cite comme exemple, la crospovidone et la Corscarmellose carboxyméthylamidon sodique.

d- Lubrifiants (0,5% - 15%) : Ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

- ✓ Ils influencent les propriétés rhéologiques des granulés et les opérations de compression ;
- ✓ Ils améliorent la fluidité du grain en favorisant l'alimentation régulière de la chambre de compression et promouvant les propriétés rhéologiques du mélange, c'est le cas de la silice ;
- ✓ Ils diminuent les problèmes de collage au niveau des poinçons de la matrice de compression en réduisant l'électricité statique de certaines poudres. C'est le pouvoir antiadhérent ou antistatique, exemple du talc ;
- ✓ Ils réduisent la friction entre les particules durant la compression et diminuent les frottements, exemple du stéarate de magnésium.

Les lubrifiants les plus couramment utilisés sont le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, les dérivés glycériques, la paraffine solide, le polytétrafluoroéthylène, le talc, l'huile de ricin et de coton hydrogénée, le laurylsulfate de sodium et la silice pure colloïdale.

e- Adjuvants divers : Ils sont classés selon plusieurs familles :

- ✓ Les mouillants : compensent les propriétés hydrofuges de certains constituants ;
- ✓ Les substances tampons : ont pour rôle de protéger les principes actifs contre les variations du pH au cours de la conservation. Exemple, le citrate ou phosphate de calcium ;
- ✓ Les colorants : améliorent l'aspect du comprimé ;
- ✓ Les aromatisants et les édulcorants : atténuent les saveurs désagréables ;
- ✓ Les conservateurs : permettent la conservation du comprimé et augmentent ainsi sa durée de vie en retardant l'oxydation ou la photolyse du principe actif et des excipients ainsi que la prolifération microbienne. Ce sont essentiellement des antioxydants et antimicrobiens : acide citrique et acide ascorbique. On distingue aussi des agents opacifiants qui protègent les principes actifs photosensibles des rayonnements lumineux comme le dioxyde de titane.

4. Avantages et inconvénients de la forme comprimée :

Les principaux avantages de la forme comprimée sont : (Le Hir et al., 2009)

- Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport,
- Dosage précis par unité de prise,
- Milieu sec et condensé favorable à une conservation,
- Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles,
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé,
- La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage,
- Les comprimés à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilité (principes actifs dans des couches différents) ou de libération prolongée.

Les principaux inconvénients sont : (PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6 e EDITION)

- Le comprimé constitue une forme concentrée. Si le délitement n'est pas rapidement assuré, le comprimé peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif.
- La mise au point du comprimé est délicate, si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif.
- Les principes liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés.
- Nécessite l'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.

5. Procédé de fabrication du comprimé.

La méthode de fabrication varie essentiellement des propriétés de comparabilité du mélange des ingrédients d'une formulation pharmaceutique et la dose du médicament à incorporer. Le comprimé, fabriqué par compression d'un volume constant de particules ou d'agrégats obtenus par méthode de granulation, doit satisfaire deux exigences, une cohésion suffisante entre les grains (dureté) et un délitement facile.

Les étapes de fabrication du comprimé sont présentées dans la figure suivante :

par la Figure 2.

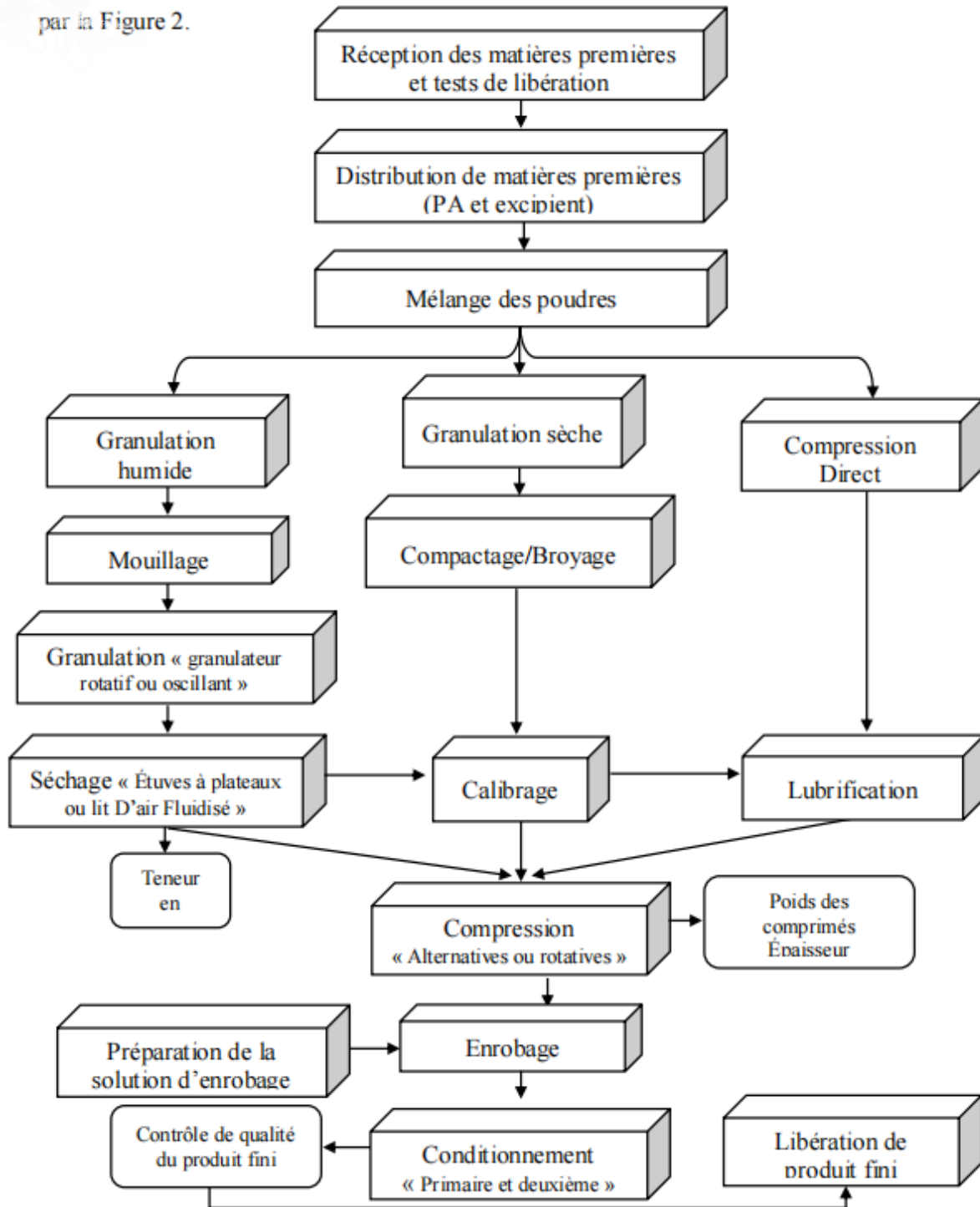


Figure I.1 Les différents procédés de fabrication des comprimés

5.1. La granulation (indirecte).

La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains. (Calan & Pungier, 2011) Elle a pour but de modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité afin d'assurer un bon écoulement du mélange dans la matrice et de minimiser la présence d'air entre les particules, qui pourrait gêner la compression. Par rapport à un simple mélange de poudre, le granulé présente un certain nombre d'avantages : (Coulibaly, 2008)

- ✓ Meilleure conservation de l'homogénéité.
- ✓ Plus grande densité.
- ✓ Facilité d'écoulement supérieur.
- ✓ Répartition plus homogène pour les doses volumétriques.
- ✓ Plus grande aptitude à la compression.
- ✓ Porosité supérieure facilitant la dissolution.
- ✓ Biodisponibilité.

Il existe deux modes de granulation, la granulation par voie humide et la granulation par voie sèche.

5.1.1. Granulation par voie humide :

La granulation humide consiste à mouiller le principe actif mélangé à des excipients à l'aide d'une solution pouvant contenir un agent liant. Ce mouillage provoque la formation de ponts liants, qui lient les particules de PA et éventuellement d'excipients. L'agent liant peut-être introduit, soit sous forme de poudre dans le mélange à granuler, soit il est dissous dans un liquide agglutinant. Elle est utilisée lorsque le principe actif supporte la chaleur et l'humidité (Khaberazi, 2011)

C'est une succession d'étapes unitaires dont le but va être de créer des agglomérats solides plus ou moins poreux, dont les propriétés physiques vont permettre d'assurer au mélange initial de poudres avec :

- ✓ Une meilleure homogénéité de répartition.
- ✓ Une stabilité de cette homogénéité.
- ✓ Une calibration de la taille des particules.
- ✓ Un écoulement optimal, sans démêlage (utile pour remplir les matrices de compression, les gélules ou les sachets).
- ✓ Une meilleure aptitude à la compression.
- ✓ Une meilleure cohésion des comprimés.

- ✓ Une plus grande densité apparente. (Le Hir et al., 2009)

Parmi les inconvénients de la granulation par voie humide :

- ✓ Nécessite un équipement supplémentaire souvent encombrant et coûteux.
- ✓ Nécessite des étapes de fabrication supplémentaires ce qui rend le processus plus lent.
- ✓ Problèmes de stabilité pour les produits thermolabiles et/ou sensibles à l'humidité.
- ✓ Perte de produits durant les différentes étapes, plus il y'a d'étapes dans la manipulation, plus il y'a un risque de pertes de matières.

Les étapes de la granulation par voie humide sont :

- ✓ **Humidification ou mouillage** : La poudre est humidifiée par un solvant de mouillage, additionné ou non d'un agent liant. Ceci est réalisé dans un mélangeur /granulateur. Il existe différents appareils permettant d'effectuer cette étape, par ajout de la solution directement dans le mélangeur, ou par pulvérisation. Où les liquides de mouillage utilisés sont les solvants et les liquides agglutinants. (Parikh, 1997)
- ✓ **Granulation proprement dite** : Cette étape consiste à laisser la masse humidifiée sous agitation pendant quelques minutes supplémentaires ce qui entraîne la formation du grain. Il existe deux types de granulateur, granulateur rotatif et le granulateur oscillant. (Levacher. E, 2016)
- ✓ **Séchage** : Cette étape permet de diminuer le taux d'humidité à une valeur adaptée pour éviter la dégradation du PA et permettre la mise en forme. Un taux minimal d'humidité est cependant nécessaire pour conserver les propriétés physiques de compressibilité. (Viault, 2006) Le granulé humide obtenu est séché soit dans des étuves à plateaux, des séchoirs à lit d'air fluidisé, des séchoirs à l'air libre ou des séchoirs in situ dans un mélangeur granulateur-sécheur. L'humidité du grain est régulièrement contrôlée tout au long du séchage, afin d'obtenir un grain final ayant l'humidité résiduelle souhaitée (Khaberazi, 2011)

5.2. Granulation par voie sèche : (Le Hir et al., 2009)

La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité, ni la température de séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est nécessaire, comme dans la granulation par voie humide, d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, mais ici sous forme de poudres sèches. La granulation par voie sèche comporte deux phases : la compression et le broyage-tamassage.

- Compression. Celle-ci est réalisée à l'aide de presses :
 - Presses à comprimer. Ce sont des machines à comprimer alternatives. On choisit pour cela des machines très puissantes capables de faire de gros comprimés très durs appelés « briquettes ». C'est la technique classique pour la voie sèche ;
 - Presses à cylindres. L'appareil utilisé ou compacteur comprend deux cylindres d'acier horizontaux, parallèles, mus par un moteur puissant et tournant en sens inverse. La poudre est amenée par une vis qui l'oblige à passer entre les deux cylindres qui la transforment en une plaque très dure. Le rendement du compactage est supérieur à celui du briquetage.
 - Broyage-tamissage. Les briquettes ou les plaques sont concassées et le grain obtenu tamisé. Le broyage est effectué avec des broyeurs.

5.3. La compression (directe).

La compression est l'opération qui consiste à transformer une poudre (compression directe), ou un grain (obtenu par granulation sèche ou humide) en comprimé par réduction du volume d'un lit de poudre, sous l'effet de la force de compression, pour obtenir un système cohésif.

Cette réduction du volume de poudre commence par chasser l'air interarticulaires, puis d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et donc de faciliter les liaisons interarticulaires qui permettront l'agglomération des particules pour former un comprimé. (Levacher E, 2016)

5.4. Enrobage des comprimés.

L'origine de l'enrobage des formes solides date de plusieurs siècles. Le pelliculage ou enrobage est un procédé industrialisé consistant à appliquer une couche de liquide ou de poudre sur la surface d'un produit de base afin de lui conférer des propriétés particulières, la difficulté étant d'obtenir un enrobage uniforme.

Il peut être défini comme un procédé permettant de déposer sur un support solide une mince pellicule de film à base de polymère. L'épaisseur de ce film est généralement comprise entre 20 et 100 µm. (Dubald, 2016)

5.5. Intérêt de l'enrobage.

L'enrobage est utilisé pour résoudre différents problèmes (PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6^e EDITION.) :

- Suppression des caractères organoleptiques désagréables : masquage de saveurs amères ou de mauvaises odeurs.

- Amélioration de l'aspect esthétique de la forme pharmaceutique et possibilité de conserver des caractéristiques macroscopiques telles que les gravures et la barrette de sécabilité.
- Réduction de poussières de la forme pharmaceutique et protection contre les salissures qui pourraient provenir d'un principe actif coloré.
- Protection des principes actifs fragiles vis-à-vis des conditions physico-chimiques extérieures défavorables (lumière, photolyse, oxygène, humidité).
- Résolution de problèmes d'incompatibilité entre principes actifs grâce à une séparation physique par un enrobage.
- Amélioration de propriétés mécaniques de la forme pharmaceutique afin de prévenir toute détérioration physique au cours du conditionnement et du transport.
- Modification des profils de libération des principes actifs à partir de leurs supports (formes entériques ou gastro-résistantes à libération différée, formes à libération ralentie, répétée, prolongée et contrôlée).

6. Contrôle qualité des comprimés.

La Pharmacopée Européenne impose des contrôles tout au long de la production, pour assurer la qualité des médicaments. Avant le début de la fabrication, des tests d'identification sont réalisés sur les matières premières. En cours de compression, des contrôles sont également réalisés dans chaque étape du procédé de fabrication.

A- Essais sur les matières premières.

Ces essais portent essentiellement sur :

- ✓ Le contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants.
- ✓ La vérification des propriétés physiques et mécaniques en particulier la forme cristalline et la granulométrie des poudres, répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré. (Le Hir et al., 2009)

B- Essais en cours de fabrication.

Des prélèvements sont réalisés à différentes étapes du procédé de fabrication pour réaliser les tests.

C- Essais sur le grain :

- ✓ Vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai (Vidal, 2009),

- ✓ Aptitude à l'écoulement de la poudre, évaluée par différentes techniques (Mesures statistiques Mesures quasistatistiques et Mesures dynamiques) (Wehrlé, 2012)
- ✓ Dosage de l'humidité résiduelle : La faible humidité résiduelle est une caractéristique des comprimés dont le taux optimum varie en général de 4% à 6% et permet une bonne conservation c'est-à-dire une stabilité du PA au cours du stockage. (Le Hir et al., 2009)

D- Essais sur les comprimés lors de la compression (Le Hir et al., 2009):

- ✓ **La dureté** : l'essai est réalisé sur 10 comprimés ; L'appareil est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. Cet essai permet de fixer la force exercée par les poinçons en cours de fabrication. La dureté exprime la force (en NEWTON) nécessaire pour briser un comprimé.
- ✓ **La masse** : Le poids moyen d'un échantillon de quelques comprimés est vérifié, dix par exemple directement sur la comprimeuse. Cette masse doit figurer dans un intervalle de limites fixées au départ. Dans le cas des fabrications de lots importants, il y a intérêt à utiliser des cartes de contrôle.

E- Essais sur le produit fini : les essais suivants sont effectués au laboratoire de contrôle sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés. En général, ces essais sont faits avant le conditionnement des comprimés.

- ✓ **Uniformité de masse** : cet essai consiste à peser individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le Tableau n °I.2 ci dessous.

Tableau I.2 Ecarts limites en fonction de la masse des comprimés (*PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6 e EDITION*, s. d.)

Masse moyenne	Ecarts limites
$m \leq 80\text{mg}$	10%
$80\text{mg} < m < 250$	7,5%
$m \geq 250\text{mg}$	5%

- ✓ **Friabilité** : L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix à vingt comprimés exactement pesés avant et après essai selon la monographie de la Pharmacopée Européenne. La perte en masse doit être inférieure à 1%. Si le comprimé présente une surface endommagée ou bien des signes d'abrasion ou de rupture, survenus sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition, le comprimé est dit friable.

Ce test est réalisé dans un tambour d'un diamètre intérieur de 283mm à 291mm et d'une profondeur de 36mm à 40 mm, en polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies, et produisant le moins possible d'électricité statique. L'une des faces du tambour est amovible. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une projection curviligne de rayon intérieur de 75,5mm à 85,5 mm, le diamètre extérieur de l'anneau central est de 24,5mm à 25,5 mm. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres (PHARMACOPÉE EUROPÉENNE, 2006). Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être minimale sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation. (Le Hir et al., 2009)

La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale est calculée par la formule suivante : (Le Hir et al., 2009)

$$\text{Friabilité (\%)} = \frac{P_0 - P_1}{P_0} \times 100$$

P₀ : Poids des 10 comprimés avant le test.

P₁ : Poids des 10 comprimés après le test.

- ✓ **Vitesse de dissolution** : La dissolution est une opération consistant à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Conduit à une préparation homogène. Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de libération du principe actif à partir du comprimé. Il consiste à placer six comprimés au fond de récipients contenant un bain de dissolution maintenu à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. (PHARMACOPÉE EUROPÉENNE, 2006)

La monographie de la Pharmacopée Européenne propose quatre procédés :

- Appareil à palette tournante.
- Appareil à panier tournant.
- Appareil à piston.
- Cellule à flux continu
- ✓ **Uniformité de teneur** : L'essai d'uniformité de teneur des préparations uni-doses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance (s) active(s) des unités

composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon. Dans le cas des comprimés, la préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne.

L'essai est non satisfaisant si la teneur individuelle de plus d'une unité est en dehors de ces limites ou si la teneur d'une unité est en dehors de 75% - 125% (dans ce cas, l'essai est refait sur un prélèvement de 20 autres unités et aucun nouveau cas de dépassement parmi les 30 ne doit être révélé). (PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6^e EDITION, s. d.)

7. Problèmes rencontrés lors de la production des comprimés.

La forme comprimée est la forme pharmaceutique la plus utilisée dans le monde, Les formes solides orales représentent plusieurs avantages :

Elles sont beaucoup moins coûteuses que les formulations liquides, une facilité de fabrication, la commodité de stockage et de manipulation, une faible incidence des problèmes de stabilité et une meilleure observance du traitement par les patients grâce à la facilité d'administration et enfin une meilleure transportabilité.

Néanmoins, plusieurs problèmes sont rencontrés lors la fabrication des comprimés ; ils peuvent être mineurs (ex. aspect non conforme) ou majeurs (propriétés intrinsèques altérées). (Shah et al., 2019)

7.1. Problèmes liés à l'outillage (matériel de production).

Les problèmes les plus courants rencontrés dans la fabrication des comprimés et qui sont liés au matériel de production sont présentés dans la Figure 2. (Roy, 2011)

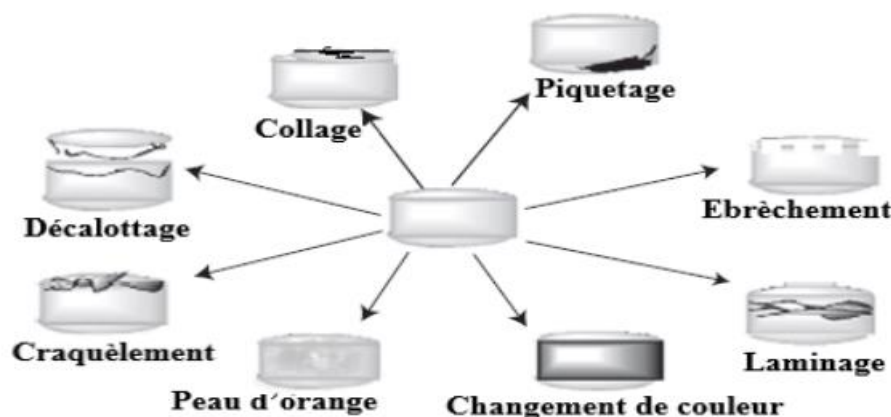


Figure I.2 Problèmes rencontrés en production.

- a) **Le collage** : Il désigne toutes les zones où se produit une adhérence indésirable du produit au poinçon comme représenté par la Figure 3 Les comprimés étant fabriqués à

plusieurs reprises dans une station de poinçons, le problème s'aggrave à mesure que de plus en plus de matière est ajoutée à celle déjà collée.

Ce phénomène est un problème important en production. La mise hors service d'une machine à comprimés pendant plusieurs heures pour nettoyer les poinçons est un processus très coûteux, tout comme la perte de comprimés dont l'aspect est inacceptable. (Chattoraj et al., 2018)



Figure I.3 : Les effets du collage des comprimés observés lors de la fabrication

- b) Le décalottage:** Il est défini comme la séparation de la partie supérieure ou inférieure de la courbure du comprimé de son corps, soit partiellement ou complètement et peut entraîner une défaillance catastrophique de ce dernier. Ce phénomène peut se produire lorsque le comprimé est éjecté de la matrice, ou lors d'une manipulation ultérieure ou d'un test de dureté. Le décalottage des comprimés peut être influencé par les propriétés des matières premières entrant dans la formulation, les conditions du procédé et la forme de l'outillage. (Qiu et al., 2017)
- c) Le laminage :** C'est un problème industriel courant et correspond à une rupture du comprimé dans un ou plusieurs plans parallèles à la surface et passant par la bande de ce dernier comme représenté par la Figure 4 Il existe différents types de laminage :
- Le type 1 correspond à une rupture multiple causée par l'emprisonnement d'air.
 - Le type 2 se produit en raison des contraintes de cisaillement qui se développent lorsque le comprimé sort de la matrice.
 - Le type 3, limité aux comprimés convexes, est dû à une contrainte de traction se développant au centre du comprimé à la fin du déchargement et se propageant vers la bande. (Mazel & Tchoreloff, 2022)

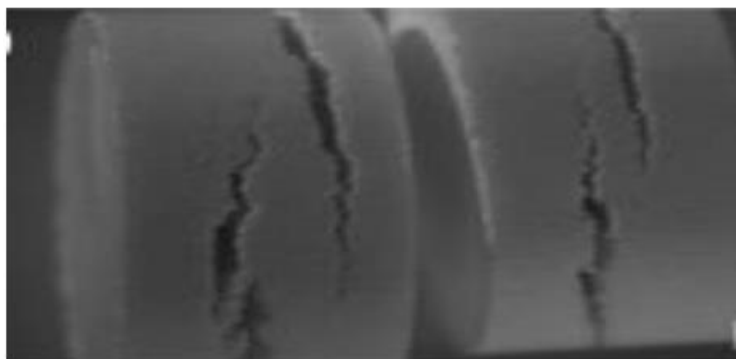


Figure I.4 Laminage observé sur un comprimé

d) Piquetage :

Le piquetage est un granulé comprimé adhérant aux motifs en relief de la face du poinçon ; Il est souvent observé pour les comprimés avec un gaufrage fin, généralement lié à l'embossage de l'outil et se produit principalement dans les zones du logo, où la conception de ces détails géométriques devient importante (exemple de la Figure 5). (Chattoraj et al., 2018)

Ce genre de problème peut être traité par les solutions suivantes : (Nyamweya, 2019)

- Logo ou lettrage bien conçu, même si la taille des comprimés peut être augmentée par une reformulation ;
- Ajout d'un agent de polissage dans la formule, comme la silice colloïdale ;
- Utilisation d'un liant supplémentaire pour augmenter la cohésion des granulés et ainsi provoquer une diminution de l'adhérence ;
- Placage des faces du poinçon avec un matériau à base de chrome pour obtenir des faces lisses non adhérentes ;
- Éviter les granulés humides.

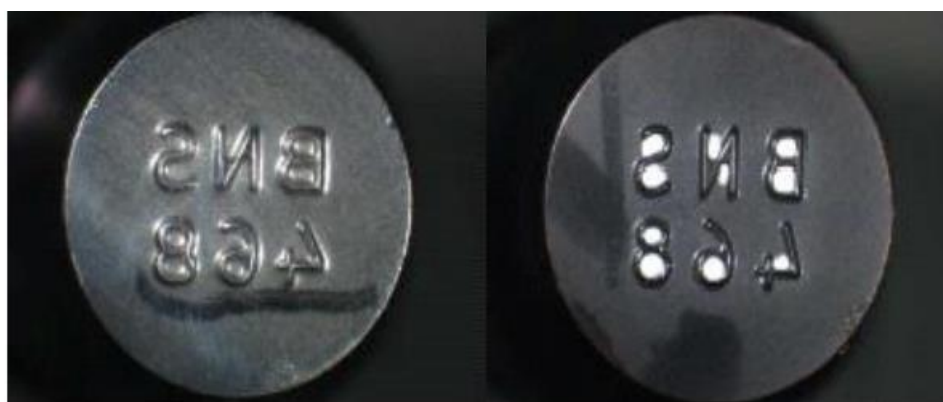


Figure I.5 Piquetage dans un logo d'un comprimé

e) **Ebrèchement (Fragmentation) :**

Parfois il arrive que l'on constate, à la sortie de la presse ou lors de manipulations ultérieures comme l'enrobage, que de petits éclats manquent sur les bords des comprimés comme le montre la Figure 4.

Ce défaut est décrit comme un "Ebrèchement " et, outre les défauts évidents de formulation, peut être causé par les conditions de compression qui rendent les comprimés trop mous (faible résistance mécanique) ou trop cassants.

Les poinçons avec une concavité trop profonde, des réglages de machine incorrects, en particulier une plaque d'éjection trop haute, une manipulation trop brutale des comprimés après leur sortie de la presse peuvent être des facteurs supplémentaires.



Figure I.6 Ebrèchement d'un comprimé

7.2. Problèmes liés à la dissolution.

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme. La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. (Le Hir et al., 2009)

Plusieurs facteurs peuvent influencer ce paramètre et modifier ainsi le profil de dissolution du comprimé, ils peuvent être liés directement à la molécule active, à la formulation ou au procédé.

a- Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la molécule active.

Il faut distinguer les facteurs qui interviennent sur la solubilité du principe actif et ceux qui modifient sa vitesse de dissolution.

b- Facteurs qui influencent la solubilité.

- **Nature chimique de la molécule :** Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, isopropanol, propanol, éthanol, méthanol, acide formique, eau), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (hexane, benzène, toluène, chloroforme, diéthyléther) (Le Hir et al., 2009).

- **pH du milieu de dissolution:** Dans un milieu aqueux la solubilité d'une molécule est fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Généralement la solubilité aqueuse est directement proportionnelle au nombre de liaisons hydrogène qui peuvent être formées avec les molécules d'eau (Furlanetto et al., 2003). Les composés ionisables présentent une grande solubilité dans un milieu aqueux que les composés non ionisables. En conséquence, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux, les bases faibles se dissolvent plus lentement au pH basique tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement au pH basique(Waterbeemd et al., 2003).
 - **Température :** La solubilité d'une molécule augmente avec la température. En général, une température de $37 \pm 0,5$ °C est toujours maintenue fixe au cours de la dissolution des médicaments(Quattrocchi et al., 2009; Troy, 2005).
 - **Polymorphisme :** Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines(Bauer et al., 2002). Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline.(Le Hir et al., 2009).
- c- Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution.**
- **Taille des particules et la surface de contact :** La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. Ainsi, la forme géométrique d'une particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution (Paradkar, 2008).
 - **Vitesse d'agitation :** L'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface (Troy, 2005).
 - **Viscosité du milieu de dissolution :** La viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion (Le Hir et al., 2009 ; Troy, 2005).
 - **Tension superficielle :** Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant(Le Hir et al., 2009)
- d- Facteurs liés aux processus de fabrication.**

- **La méthode de granulation** : La vitesse de dissolution des substances peu solubles augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe, la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même (Paradkar ,2008).
- **La compression** : La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté (Paradkar ,2008).

Matériels et Méthodes

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

I. Introduction.

Cette présente étude a été réalisée au niveau de l'industrie pharmaceutique El-Kendi (Sidi Abdallah Rahmania–Alger) et précisément du site de production à l'échelle Pilote et le laboratoire analytique. Elle s'inscrit parmi les activités de recherche et développement des médicaments génériques similaires.

L'objectif principal de l'étude porte sur le développement galénique et analytique du produit générique CO-EXVAL®, comprimé enrobé à base des trois principes actifs, Amlodipine, Valsartan et Hydrochlorothiazide à (5/160/25) mg respectivement.

Le travail a été structuré comme suit :

- Étude de préformulation qui consiste à caractériser les principes actifs et les excipients utilisés dans le développement galénique.
- Développement galénique relatif aux étapes de formulation laboratoire des comprimés CO-EXVAL®.
- Contrôles physicochimiques, pharmacotechniques et biopharmaceutiques des intermédiaires de production et du produit semi fini.

II. Matériel.

Pour la réalisation de l'étude, nous avons résumé l'ensemble des matières utilisés dans le tableau suivant :

Tableau II.1 matériels utilisés pour l'étude

Matériels formulation galénique	Matériels contrôle qualité
<ul style="list-style-type: none">✓ Tamis (RETSCH)✓ Granulateur à pale (Yenchen)✓ Mélangeur-malaxeur (Yenchen)✓ Comprimeuse rotative (Rotab)✓ Agitateur (IKA)✓ Friabilimètre (Electrolab)✓ Duromètre (Pharma-Test)✓ Appareil de désagrégation–délitement (Electrolab)	<ul style="list-style-type: none">✓ Balance analytique de précision (Radwag)✓ Chromatographe liquide à haute performance, HPLC (Waters e2695)✓ Dissolutest (Electrolab)✓ pH-mètre (Mettler Toledo)

III. Méthodes

1. Présentation du produit de référence.

Le produit de référence de notre générique **CO-EXVAL** est **l'EXFORGE HCT®**, un comprimé pelliculé fabriqué par les laboratoires **NOVARTIS** - France; c'est un

antihypertenseur indiqué pour le Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'Amlodipine, du Valsartan et de l'Hydrochlorothiazide (HCTZ), pris soit sous forme de trois composants seuls, soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul. On prescrit en premier lieu pour un traitement optimal (premier palier) l'association d'un inhibiteur calcique (Amlodipine) + (antagoniste de la rénine angiotensine "ARA II" (Valsartan) ou bien Valsartan + un diurétique (Hydrochlorothiazide) et dans le cas d'une hypertension résistante de la part du patient on prescrit l'association Amlodipine Valsartan Hydrochlorothiazide (second palier) si ça s'avère insuffisant on ajoute un autre comprimé " bêta bloquant" (palier trois).

Principes actifs :

Valsartan (DCI) 160 mg

Amlodipine Besylate (DCI) 5 mg

Hydrochlorothiazide (DCI) 25 mg

Excipients :

Cellulose Microcristalline, cropovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, solution de pelliculage (hypromellose, macrogol 4000, Talc, dioxyde de titane(E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer orange (E172).

2. Pré-formulation du générique CO-EXVAL 5/160/25mg.

L'étude de pré-formulation, basée sur une recherche bibliographique approfondie, permet l'établissement d'une fiche technique du produit à développer CO-EXVAL® dosé à 5/160/25mg.

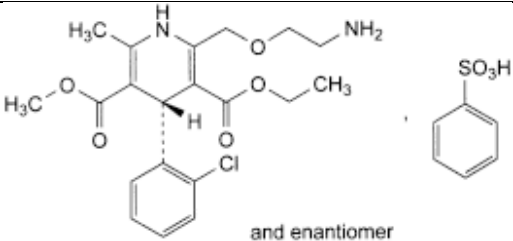
Cette phase consiste à analyser le produit de référence EXFORGE HCT® selon l'USP . Pour définir les caractéristiques techniques des matières premières entrant dans la composition du produit à développer. (Pharmacopeia, 2007)

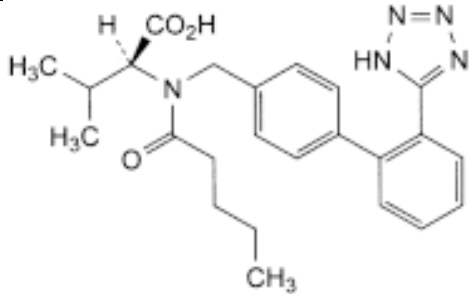
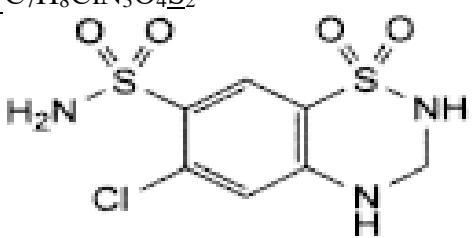
2.1.Choix des principes actifs.

Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines, ou sous forme de dérivés tels que sel, ester, hydrates..., le choix sera fonction du mode et forme d'administration, la stabilité et la solubilité.

Les principales caractéristiques des principes actif sont résumées dans le Tableau.

Tableau II.2 Caractéristiques des principes actifs du générique CO-EXVAL®(PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6 e EDITION, s. d.)

Amlodipine besylate	
Nom chimique	3-Ethyl 5-methyl (4RS) -2-[(2-aminoethoxy) methyl] -4-(2-chlorophenyl) -6-methyl-1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulfonate.
Formule chimique	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ .C ₆ H ₆ O ₃ S
Structure chimique	 <p style="text-align: right;">and enantiomer</p>
Poids moléculaire	567.1

Aspect	Poudre blanche à sensiblement blanche.
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol
Température de fusion	203°C
Classe thérapeutique	Un Inhibiteur Calcique
Identification par HPLC	Le temps de rétention de pic du principe actifs est le même temps de rétention que le standard de référence
Valsartan	
Nom chimique	acide (<i>S</i>)-3-méthyl-2-(<i>N</i> -{[2'-(2 <i>H</i> -1,2,3,4-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl}pentanamido)butanoïque
Formule chimique	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃
Structure chimique	 <p>The chemical structure of Valsartan is shown. It features a central biphenyl ring system. One phenyl ring is substituted at the 4-position with a pentanamido group (-NH-CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃). The other phenyl ring is substituted at the 2-position with a 1,2,3,4-tetrazol-5-yl group (-N=N-NH-). The pentanamido group is further substituted at the 3-position with a methyl group (-CH₃) and a butanoic acid group (-CH₂-CH₂-CH₂-CO₂H) attached to the nitrogen atom.</p>
Poids moléculaire	435,519 g/mol
Aspect	Poudre cristalline, blanche à sensiblement Blanche.
Solubilité	Soluble dans le méthanol et l'éthanol ; peu Soluble dans l'eau.
Température de fusion	105°C
Classe thérapeutique	Un Antagoniste de la rénine Angiotensine
Identification par HPLC	Le temps de rétention de pic du principe actifs est le même temps de rétention que le standard de référence
Hydrochlorothiazide	
Nom chimique	6-Chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide
Formule chimique	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
Structure chimique	 <p>The chemical structure of Hydrochlorothiazide is shown. It consists of a benzothiadiazine ring system. The benzene ring is substituted at the 6-position with a chlorine atom (-Cl) and at the 7-position with a sulfonamide group (-SO₂NH₂). The thiazidine ring is substituted at the 2-position with a sulfonamide group (-SO₂NH-).</p>
Poids moléculaire	297,739 g/mol
Aspect	Poudre blanche à sensiblement blanche.
Solubilité	Soluble dans le méthanol et l'éthanol ; peu Soluble dans l'eau
Température de fusion	274°C
Classe thérapeutique	Un Diurétique
Identification par HPLC	Le temps de rétention de pic du principe actifs est le même temps de rétention que le standard de référence

2.2. Choix des excipients :

Les excipients sont choisis généralement en fonction des critères : (Le Hir et al., 2009)

- ✓ Inertie vis-à-vis des PA, des matériaux de conditionnement et de l'organisme (innocuité parfaite) ;
- ✓ Faisabilité pharmaco-technique ;
- ✓ Stabilité du principe actif dans la forme galénique en tenant compte des considérations économiques

Pour la formulation du générique CO-EXVAL, et en se basant sur les excipients utilisés dans la référence Exforge HCT, les excipients de base sélectionnés, leurs rôles et leurs limites d'utilisation sont résumés dans le Tableau ci-dessous.

Tableau II.3 Excipients du générique CO-EXVAL. (Rowe et al., 2009)

Excipients	Rôle	Limite d'utilisation (%)
Crospovidone	Désintégrant	(2 à 5)
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	(0,25 à 5)
Aerosil	Agent épaississant	(2 à 10)
Cellulose microcristalline	Diluant	(20 à 90)

2.3. Choix du procédé de formulation.

L'objectif principal d'une formulation est l'obtention d'un mélange homogène avec de bonnes caractéristiques permettant d'aboutir à des comprimés à profil de dissolution, semblable à celui du médicament de référence

Le choix des excipients a permis de sélectionner le procédé de la compression directe et la propriété d'hygroscopie du principe actif Valsartan a orienté le procédé vers la granulation par voie sèche.

Différents essais de formulation ont été réalisés au niveau du laboratoire de développement dans le but de définir les pourcentages en excipients nécessaires et des tests pharmaco-technique et physico-chimiques sont réalisés au niveau du laboratoire d'analyse et les résultats sont comparés à ceux de la référence.

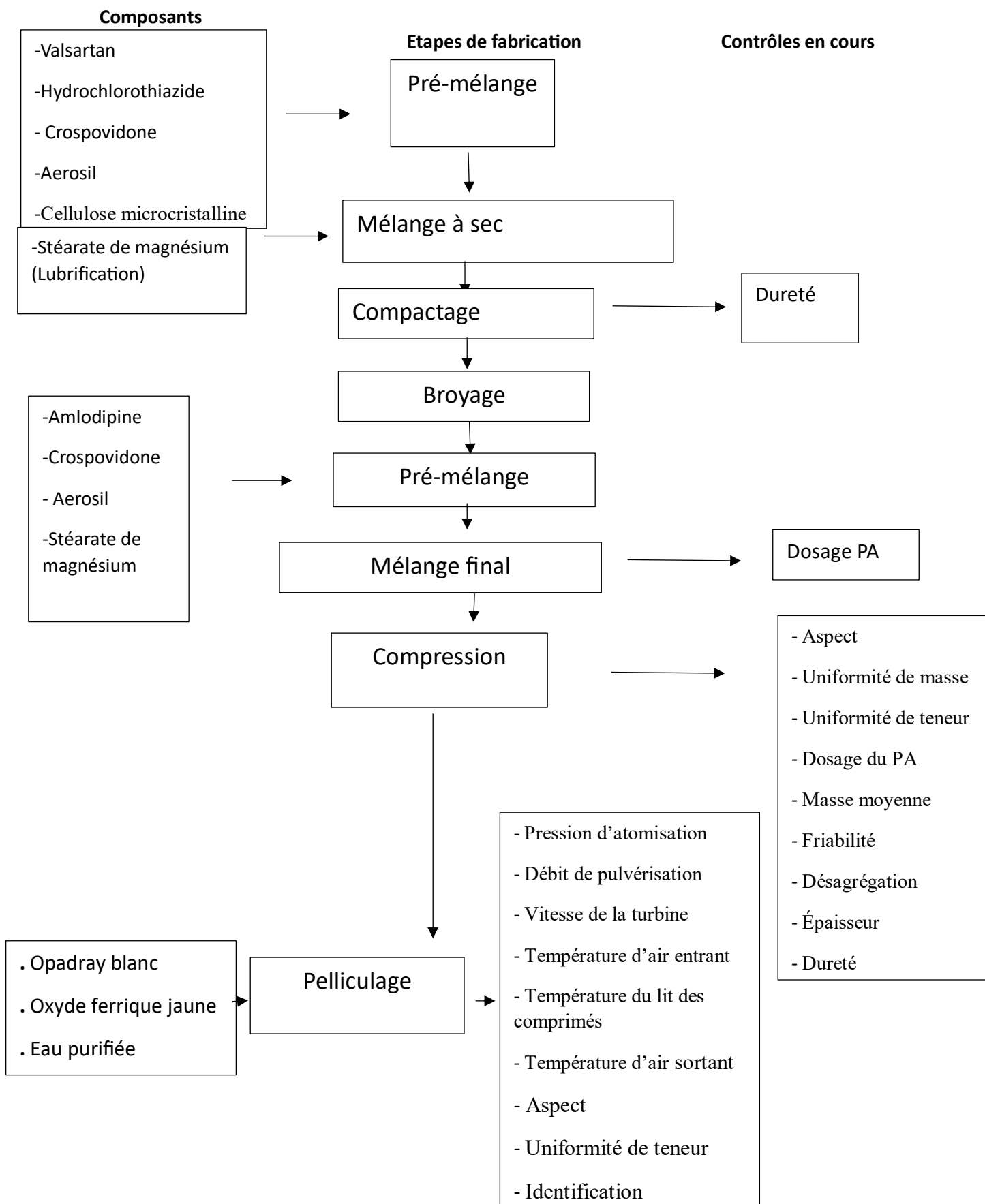
2.4. Choix du procédé de formulation.

L'objectif principal d'une formulation est l'obtention d'un mélange homogène avec de bonnes caractéristiques permettant d'aboutir à des comprimés à profil de dissolution, semblable à celui du médicament de référence

Le choix des excipients a permis de sélectionner le procédé de la compression directe et la propriété d'hygroscopie du principe actif Valsartan a orienté le procédé vers la granulation par voie sèche.

Différents essais de formulation ont été réalisés au niveau du laboratoire de développement dans le but de définir les % en excipients nécessaires et des tests pharmaco-technique et physico-chimiques sont réalisés au niveau du laboratoire d'analyse et les résultats sont comparés à ceux de la référence.

Ainsi, les étapes générales du procédé de formulation du générique CO-EXVAL et les tests correspondants sont décrits dans le logigramme présenté par la Figure II.2. (Rowe et al., 2009)



Les étapes du procédé sont décrites comme suit :

3. Etape1 : Préparation de la phase interne.

a. Pesée et Pré-mélange

Peser les matières premières, Valsartan, Hydrochlorothiazide et excipients selon les quantités mentionnées dans la formule (Mélange à sec).

Mélanger dans un mélangeur à double cône jusqu'à assurer une bonne homogénéité puis ajouter le stéarate de magnésium (lubrifiant).

b. Tamisage (granulation sèche)

Le tamisage des matières premières a été réalisé avec un tamis de 60mesh, le retenu est broyé avec un broyeur à grille de 0.8 micromètre puis repassé de nouveau dans le tamiseur ;

L'opération est répétée jusqu'à ce que toute la poudre passe sur le tamis de 60 mesh.

c. Compactage.

Mettre le mélange de poudre obtenue petit à petit dans un compacteur afin d'obtenir des comprimés compacts, faire l'essai de la dureté lors de cette opération pour s'assurer de la conformité des comprimés à l'intervalle, 120N à 180N selon le dossier technique EL kendi

d. Broyage.

Dès que le premier compactage est terminé, passer au broyage dans une broyeuse à grille de 2mm, ce qui permet d'obtenir une poudre qui est repassée dans un tamis 60 mesh.

Le retenu est remis dans la broyeuse à grille de 0.8mm et l'opération est répétée jusqu'à ce que toute la poudre passe à travers le tamis 60 mesh.

La poudre obtenue est mélangée dans un mélangeur à double cône pour s'assurer de la bonne homogénéité du pré-mélange. Peser le pré-mélange obtenu.

4. Etape2 : Préparation de la phase externe.

Ajouter au pré-mélange le 3^{ième} principe actif à savoir l'Amlodipine avec trois autres excipients aux quantités mentionnées dans la formule.

Mélanger le tout dans le mélangeur à double cône pour assurer la bonne homogénéité du mélange final.

Prélèvement : Réaliser des prélèvements de poudre (Blend) sur trois niveaux, la partie haute (Top) du mélangeur à double cône, la partie milieu (middle) et la partie basse (Bottom). Les prélèvements sont ensuite dirigés vers le laboratoire de R et D afin de réaliser le test de dosage des principes actifs et s'assurer de l'homogénéité du mélange.

5. Partie 3 : Compression.

La compression est lancée une fois que les résultats de dosage des trois principes actifs dans le mélange de poudre final sont conformes.

- Le grain est comprimé sur une machine rotative : mettre le granulé dans une trémie D'alimentation ;

- Régler la comprimeuse en contrôlant :

- La vitesse de la machine à 4800 H/CPS ;

- Poids unitaire moyen $400\text{mg} \pm 5\%$ (380-420) mg (sur 10 comprimés) ;

- Dureté 140-160N.

- Transférer les comprimés nus obtenus dans des sacs en polyéthylène

Au cours de la compression, trois prélèvements sont réalisés, au début, au milieu et à la fin de la compression.

Ces prélèvements sont ensuite dirigés vers le laboratoire de R et D pour réaliser une série de tests sur les comprimés et qui sont :

Aspect

Uniformité de masse

Uniformité de teneur

Dosage des PA

Masse moyenne

Friabilité

Désagrégation

Dissolution

Épaisseur

Dureté

6. Étape 4 : Pelliculage

Préparation de la solution de pelliculage

- ✓ Placer l'hélice au centre et aussi près du fond du récipient que possible,
- ✓ Agiter l'eau jusqu'à formation d'un tourbillon sans introduire trop d'air dans le liquide,
- ✓ Introduire rapidement et régulièrement la quantité d'Opadry dans le vortex, à vitesse constante pendant 4 à 6 min, en évitant que la poudre flotte à la surface du liquide, Augmenter la vitesse d'agitation de manière à maintenir le tourbillon si nécessaire ;
- ✓ Réduire la vitesse d'agitation, afin d'éliminer le tourbillon, et agiter pendant 45 minutes jusqu'à l'obtention d'une solution homogène,

✓ Filtrer la solution à travers un filtre en nylon de 75 µm.

- Régler les paramètres de pelliculage comme le montre le tableau N° II.4 ci-dessous

Tableau II.4 : Les paramètres de réglage de l'appareil de pelliculage

1. Vitesse de la turbine	(8 – 10) tr/min
2. Température du noyau	(40 – 45) °C
3. Gains de masse des comprimés nus	(2,0-3,0) %
4. Spray	Singulier

- Fixer la buse de pulvérisation directement et commencer l'alimentation avec de l'air chaud
- Mettre les comprimés nus dans la cuve d'enrobage et ajuster la vitesse de rotation des comprimés
- Effectuer le pelliculage à une température spécifique jusqu'à l'obtention du poids désiré ;
- Sécher les comprimés dans la cuve pendant 5 à 10 minutes à une faible rotation à la même température ;
- Faire des prélèvements pour la mesure du poids, - Poids unitaire moyen 412mg±5% (392-432) mg (sur 10 comprimés) ;

IV. Paramètres influençant la dissolution du CO-EXVAL (5/160/25) mg.

Pendant les essais de développement galénique, un problème de dissolution a été rencontré. En effet, le test a donné des résultats conformes pour les deux principes actifs Hydrochlorothiazide, Valsartan avec un facteur de similarité avec le produit de référence « F2 » $\geq 50\%$ mais des valeurs faibles pour l'Amlodipine. Selon les exigences de la pharmacopée Américaine référence $F2 < 50\%$.

Pour arriver au résultat escompté, plusieurs modifications ont été effectuées dans le procédé comme indiquées dans le Tableau N° II.5 ci-dessus et sur la formulation.

Tableau II.5 : Modifications réalisées dans le procédé

Essai 1 (avant modification)	Essai 2 (après modification)
<p>Etapes.</p> <p>1-Tamissage : avec 20 mesh Valsartan + HCTZ + Crospov + Avicel Mélangeur manuel 2 minutes</p> <p>2-tamissage. Aerosil : 30 mesh Stearate de Mg : 60 mesh Mélanger pendant 2 minutes</p> <p>3-Compactage : poinçon 16mm rond Dureté : 90-100N</p> <p>4-broyage. Ika : 2.0mm Tamissage 35 mesh (500 microns)</p> <p>5-tamissage. Amlodipine + Crospov : 30 mesh Mélange 2 minutes</p> <p>6-tamissage. Aerosil: 30 mesh Stearate de Mg: 60 mesh Compression : dureté 140-160N</p>	<p>Etapes</p> <p>1-Tamissage : avec 20 mesh Valsartan + HCTZ + Crospov+ Avicel Mélangeur manuel 2 minutes</p> <p>2-tamissage. Aerosil : 30 mesh Stearate de Mg : 60 mesh Mélanger 2 minutes</p> <p>3-Compactage : poinçon 10mm rond Dureté : 120-180N</p> <p>4-broyage. Ika : 2.0mm Tamissage 60 mesh (250 microns)</p> <p>5-tamissage. Amlodipine + Crospov : 30 mesh Mélange 2 minutes</p> <p>6-tamissage. Aerosil : 30 mesh Stearate de Mg : 60 mesh Compression : dureté 140-160N</p>

1. Modifications réalisées sur la formulation.

Sur la formulation, l'ajustement a été réalisé uniquement l'augmentation du pourcentage du Crospovidone de 2% dans la formule.

2. Contrôle qualité du générique CO-EXVAL (5/160/25) mg.

Afin d'évaluer la qualité du générique CO-EXVAL , plusieurs analyses ont été réalisées sur le produit en cours de fabrication et sur le produit fini; nous avons suivi pour cela, la monographie de la pharmacopée USP et les résultats ont été comparés à ceux du produit de référence.

Ces tests se font selon l'USP sur nos trois lots comme suit :

Dureté :

-durant le compactage

-durant la compression

Test de dosage :

-Sur le mélange final en (Haut, Milieu, Bas)

-sur les comprimés nus (début, milieu, fin)

-sur les comprimés pelliculés (début, milieu, fin)

Test de dissolution :

-sur les comprimés nus (début, milieu, fin)

Test d'uniformité :

-sur les comprimés nus (début, milieu, fin)

2.1. Contrôles pharmaco-techniques

Les contrôles pharmacotechniques occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments. Ils ont été réalisés sur le grain et le comprimé.

2.2. Contrôles effectués sur le grain

Les tests pharmaco-techniques réalisés sur le grain se résument à :

2.2.1. Analyse granulométrique :

L'analyse granulométrique a pour but de déterminer quantitativement la distribution des particules de la poudre par classes de diamètres des tamis. Une série de six tamis superposés de différents calibres a été utilisée

La quantité de résidus sur chaque tamis utilisé a été calculée.

2.2.2. Test de tassement :

L'étude du tassement des poudres se fait sous très faible contrainte de manière à analyser l'aptitude de la poudre à se réarranger. La mesure du volume en fonction du tassement est effectuée à l'aide d'une éprouvette graduée de 250ml ; 100 grammes de poudre versée dans l'éprouvette subissent des vibrations d'amplitude standardisée. L'appareillage utilisé est constitué de :

-Appareil de tassement pouvant provoquer 250 ± 15 chutes/min d'une hauteur de $3 \pm 0,2$ mm.

Le support de l'éprouvette, avec son dispositif de fixation, a une masse de 450 ± 5 g.

-Eprouvette graduée de 250 ml, dont la masse est de 220 ± 40 g.

- Mode opératoire

L'aptitude au tassement se fait en laissant s'écouler la poudre dans l'éprouvette qui subit des mouvements verticaux. Plusieurs mesures sont faites :

- Volume apparent avant tassement ou volume vrac : V_0 en ml
- Volume apparent après 10 tassements : V_{10} en ml
- Volume apparent après 500 tassements : V_{500} en ml
- Volume apparent après 1250 tassements : V_{1250} en ml
- Aptitude au tassement : $V_{10} - V_{500}$ en ml

La compressibilité est déterminée à partir de la perte de volume apparent d'une masse de poudre placée dans une éprouvette soumise à une série de chocs ou à des vibrations. Cette propriété peut être évaluée à l'aide de deux indices : l'indice de compressibilité (**Eq.1**) et l'indice d'Hausner (**Eq.2**).

Indice de compressibilité :

$$IC = \frac{(V_0 - V_f)}{V_0} \times 100 \quad (\text{Eq.1})$$

Indice de Hausner :

$$IH = \frac{V_0}{V_f} \quad (\text{Eq. 2})$$

Avec :

V_0 = volume apparent avant tassements (volume en vrac)

V_f = Volume apparent après 500 tassements

En se référant à la Pharmacopée Européenne, la mesure du changement de volume résultant du tassement est parfois remplacée ou complétée par celle du taux de consolidation. L'échelle d'aptitude à l'écoulement généralement acceptée pour l'indice de compressibilité et l'indice de Hausner est présentée dans le **Tableau N° II.7**.

Tableau II.7 : Echelle d'aptitude à l'écoulement

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

3. Contrôles effectués sur le comprimé

En ce qui concerne le comprimé, les tests réalisés se résument à :

- a. Aspect :** Un examen visuel est effectué sur les comprimés nus et pelliculés ; la surface doit être lisse et brillante

- b. Contrôle des dimensions (épaisseur et diamètre) :** Ce test est important, car seule la constance des dimensions autorise un conditionnement automatique. Il s'effectue à l'aide d'un pied à coulisse sur 10 comprimés prélevés au début, milieu et fin du procédé de fabrication.

- c. Uniformité de masse :** L'essai d'uniformité de masse des comprimés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés d'un même lot.

Mode opératoire :

Peser individuellement, vingt (20) comprimés prélevés au hasard du lot contrôlé et déterminer leur masse moyenne à l'aide d'une balance de précision

3.1. Friabilité :

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

Mode opératoire :

Prélever 10 comprimés et les peser avec précision.

Placer les comprimés dans le tambour de l'appareil du test de friabilité.

Procéder à 100 rotations puis récupérer les comprimés.

Éliminer les poussières et vérifier qu'aucun comprimé n'est fêlé, fissuré ou cassé.

Peser les comprimés de nouveau (avec précision).

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse, et calculée en pourcentage de la masse initiale des comprimés prélevés. La perte de masse maximale considérée comme acceptable doit être $\leq 1.0\%$.

4. Résistance à la rupture des comprimés (dureté) :

Le test de dureté permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations aux étapes de production ultérieures. La détermination de la dureté d'un comprimé se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement.

Mode opératoire :

Prélever 10 comprimés, mesurer leur diamètre à l'aide d'un duromètre.

Placer un comprimé dans l'appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe ;

Introduire la valeur du diamètre du comprimé dans la mémoire de l'appareil et lancer la mesure de la force nécessaire pour provoquer la rupture du comprimé.

Noter la force exercée au moment de la rupture.

Éliminer tout débris de comprimé entre les mâchoires de l'appareil avant chaque nouvelle détermination.

V. Contrôles physico-chimiques

Le contrôle physico-chimique a porté sur la poudre du pré mélange et sur les comprimés CO-EXVAL (5/160/25) mg ; des tests relatifs à l'identification, la détermination de teneur (dosage) des trois principes actifs ainsi que la dissolution de ces derniers ont été réalisés conformément aux méthodes décrites dans la monographie de la pharmacopée USP (2021).

1. Test d'identification et de dosage des principes actifs dans la poudre (pré mélange) et le comprimé (dosage moyen et dosage unitaire).

La méthode utilisée est la chromatographie liquide à haute performance HPLC. Nous avons utilisé le mode opératoire suivant :

1.1.Préparation de la phase mobile :

Il s'agit d'un système à gradient d'élution avec deux phase mobile A et B.

Solution A : mélanger 50 ml d'acétonitrile avec 950 ml d'eau purifiée et 1 ml d'acide phosphorique ; Filtrer le mélange sous vide. Sur millipore avec un filtre à 0.45µm.

Solution B : Mélange 950 ml d'acétonitrile avec 50 ml d'eau purifiée avec 1 ml d'acide phosphorique ; Filtrer le mélange sous vide. Sur millipore avec un filtre à 0.45µm.

1.2.Préparation du diluant :

Mélanger 500 ml d'acétonitrile avec 500 ml d'eau purifiée ensuite

On ajoute 0.1% d'acide phosphorique : (qui est 1000 ml d'eau purifié mélangé à 1ml d'acide phosphorique (1000 :1))

1.3.Préparation de la solution standard Valsartan (0.64mg/ml):

Peser 0.64mg de Valsartan SDT et diluer dans 100ml de diluant. Mettre dans un bain à ultrasons pour assurer la dissolution complète du composé.

1.4.Préparation de la solution standard Hydrochlorothiazide (0.25mg/ml):

Peser 0.25mg d'hydrochlorothiazide STD et diluer dans 100ml de diluant. Mettre dans un bain à ultrasons pour assurer la dissolution complète du composé.

1.5.Préparation de la solution standard d'AMLODIPINE (1.4mg/ml):

Peser 70mg d'Amlodipine STD et diluer dans 100ml de diluant. Mettre dans un bain à ultrasons pour assurer la dissolution complète du composé.

1.6.Préparation de la solution standard CO-EXVAL (5/160/25) mg :

Prélever dans une fiole de 50 ml, 5 ml de la solution STD Valsartan, 5 ml de STD Hydrochlorothiazide et 5ml de STD Amlodipine, compléter au trait de jauge avec le diluant ; bien mélanger et filtrer avec un filtre 0.45 µm.

2. Préparation de l'échantillon : Cas de la poudre du pré mélange de CO-EXVAL.

Mettre 2g du pré mélange (équivalent à la masse de 5 comprimés) dans une fiole de 250 ml. Ajouter 10 ml de la solution d'acide phosphorique à 0.1% et mettre dans l'ultrasons quelques minutes, ajouter 10 ml d'acétonitrile et mélanger délicatement puis 150 ml du diluant et mettre de nouveau à l'ultrasons pendant 20 minutes. Compléter au volume avec le diluant et bien mélanger.

Faire les dilutions dans le diluant de (2/100) ml/ml pour le Valsartan (échA), (5/100) ml/ml pour l'Hydrochlorothiazide (échB) et utiliser la solution directement dans le cas de l'Amlodipine (échC). Filtrer les solutions dans un filtre RC 0.45µm.

3. Préparation de l'échantillon : Cas du comprimé de C0-EXVAL (dosage moyen).

Peser 5 comprimés de CO-EXVAL et les mettre dans une fiole de 250 ml. Procéder comme c'est indiqué dans la préparation de l'échantillon : cas du pré mélange.

4. Préparation de l'échantillon : Cas du comprimé de C0-EXVAL (dosage unitaire).

L'essai d'uniformité de dosage des comprimées permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulé, en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir un même dosage de PA pour l'ensemble des comprimés d'un même lot ; l'essai est exigé dans l'USP et s'applique sur 10 comprimés.

Pour la réalisation du dosage unitaire, peser un comprimé et le mettre dans une fiole jaugée de 50 ml ; Ajouter 2mL de la solution d'acide phosphorique à 0.1% pour désintégrer le comprimé, placer au bain ultrasons pendant 5 minutes puis ajouter 2ml d'acétonitrile ; Mélanger légèrement, ajouter 30 mL de diluant, remettre à l'ultrasons pendant 30 min et compléter au trait de jauge avec le diluant. Bien agiter pour obtenir une solution de 0.1 mg/ml d'Amlodipine, 3.2 mg/ml de Valsartan et 0.5mg/ml d'Hydrochlorothiazide.

Faire les dilutions de (2/100) ml/ml pour le Valsartan (échA), (5/100) ml/ml pour l'Hydrochlorothiazide (échB) et utiliser la solution directement dans le cas de l'Amlodipine (échC). Filtrer les solutions dans un filtre RC 0.45µm.

Conditions chromatographiques : Elles sont résumées dans les Tableau II.8 Et II.9 Ci-dessous.

Tableau II.8 Conditions chromatographiques de l'analyse du CO-EXVAL

Mode	LC
Détecteur	UV 225 nm
Colonne	ACE C18 (150*4.6) mm
Température de la colonne	40°C
Température de l'auto sampler	20°C
Débit	1.5 ml/min
Volume d'injection	10 microlitres
Temps d'exécution	15 min

Tableau II.9 Gradient d'élution de la phase mobile

Time (min)	Solution A (%)	Solution B (%)
0	95	5
3	50	50
6	40	60
10	5	95
10.01	95	5
15	95	5

5. Vérification du système chromatographique

La méthode d'analyse du comprimé CO-EXVAL étant pharmacopée, il n'est pas nécessaire de vérifier sa fiabilité mais il est important de vérifier l'adéquation ou la stabilité de la réponse du système.

Cette vérification se résume à faire des injections répétitives du même standard (en général 5 injections) et d'analyser les écarts soit du temps de rétention ou des surfaces des pics chromatographiques par le calcul des déviations standards RSD.

5.1. Analyse chromatographique.

Mettre les différentes solutions standards STD et échantillon (pré mélange ou comprimé pour le dosage moyen et dosage unitaire) dans des flacons (vials) pour HPLC et lancer l'analyse selon la séquence et les conditions mentionnées dans les tableaux II.8 et II.9.

Calculs des teneurs des principes actifs Valsartan, Amlodipine et hydrochlorothiazide.

Dans le pré mélange.

$$\text{Résultat} = \frac{r_u \times c_s}{r_s \times c_u} \times 100$$

r_u : réponse du pic du PA dans la solution échantillon

r_s : réponse du pic du PA dans la solution standard

C_s : Concentration du PA selon USP dans la solution standard

C_u : Concentration du PA dans la solution échantillon (mg/mL)

Dans le comprimé (dosage unitaire)

$$\text{résultat \%} = \frac{A_s \times W_{std} \times DF_s \times P}{A_{std} \times DF_{std} \times LC}$$

A_s = air du pic du PA dans la solution échantillon

A_{std} : air moyen du pic du PA dans la solution standard

W_{std} : Masse moyenne du PA dans la solution standard

P = Pureté du PA standard

DF_s = Facteur de dilution de la solution échantillon

DF_{std} = Facteur de dilution de la solution standard

LC = quantité de PA connu par comprimé

6. Test de dissolution des trois principes actifs dans la poudre (pré mélange) et le comprimé.

La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives, la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration) suivie de la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu).

Le dissolu test, représenté par la Figure 8 est un appareil utilisé pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques orales solide ; les pharmacopées préconisent deux types de dissolu-test, l'appareil à palette tournante et l'appareil à panier tournant qui est plus adapté aux formes orales solides à libération immédiate.



Figure II.2 Dissolu-test (Electrolab)

Ce test permet de déterminer la quantité cumulée de principe actif dissout en fonction du temps et pour évaluer celle des trois principes actifs du C0 EXVAL, nous avons utilisé la méthode HPLC et nous avons procédé comme suit :

a. Préparation du milieu de dissolution.

Dissoudre 170g de phosphate monobasique de potassium et 22.5g d'hydroxyde de sodium dans 25000 ml d'eau purifiée ; Vérifier le pH qui doit être de 6.8 ± 0.05 .

b. Préparation de la solution tampon (buffer).

Mettre 7ml de triéthylamine dans 1000ml d'eau purifiée ; Ajuster le pH à 3.0 avec l'acide phosphorique.

c. Préparation de la phase mobile.

Solution A: Préparer 1 litre de solution en mélangeant 100 ml d'acétonitrile avec 900 ml de solution tampon. Filtrer sous millipores avec des filtres à 0.45 μ m.

Solution B: Préparer 1 litre de solution en mélangeant 900 ml d'acétonitrile avec 100 ml de solution tampon. Filtrer sous millipores avec des filtres à 0.45 μ m.

- **Préparation du standard A :**

Mettre 77 mg d'Amlodipine dans une fiole de 200 ml, ajouter 20 ml de méthanol, laisser 5 minutes dans le bain ultrasons puis compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution.

- **Préparation du standard B :** Mettre 69.5 mg d'hydrochlorothiazide dans une fiole de 100 ml, ajouter 10 ml de méthanol, laisser 5 minutes dans le bain ultrasons puis compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution.

- **Préparation du standard C :** Mettre 178 mg de valsartan dans une fiole de 50 ml, ajouter 30 ml de méthanol, laisser 5 minutes dans le bain ultrasons puis compléter au trait de jauge avec du méthanol.

d. Préparation de la solution standard CO-EXVAL(5/160/25) mg:

Prélever dans une fiole de 100ml, 2 ml du standard 1 (Amlodipine), 2 ml du standard B (Hydrochlorothiazide) et 5 ml du standard C (Valsartan) et compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution ; Filtrer la solution avec un filtre RC 0.45 µm et la placer dans deux vials pour HPLC.

- **Conditions et mode opératoire du test de dissolution.**

Volume : 900 ml du milieu de dissolution

Nombre de récipient cylindrique : 6 récipients cylindriques

Appareil utilisé: Agitateur à palette

Vitesse : 50 RPM

Température : 37°C (température corps humain)

Temps de dissolution: Valsartan et hydrochlorothiazide : 30 min et Amlodipine : 45 min

Les échantillons (sous forme de comprimé) sont placés dans le milieu de dissolution et soumis à une agitation constante pendant 30 minutes; les premiers prélèvements de 10ml sont effectués dans chaque récipient à l'aide d'une seringue ; Les échantillons sont filtrés sur filtre RC 0.45 µm puis introduits dans 6 vials pour HPLC.

Un deuxième prélèvement de 10ml a lieu à 45 minutes (soit 15 minutes après les premiers prélèvements) dans chaque récipient à l'aide d'une seringue, Les échantillons sont filtrés sur filtre RC 0.45 µm puis introduits dans 6 vials pour HPLC.

Placer les vials (au total 14) dans l'injecteur automatique du chromatographe HPLC et lancer l'analyse en suivant la séquence et les conditions chromatographiques mentionnées dans les Tableaux II.10 et II.11

Tableau II.10 Conditions chromatographiques de le test de dissolution du CO-EXVAL

Mode	LC
Détecteur	UV 237 nm
Colonne	4.6-mm* 15cm
Température de la colonne	50°C
Température de l'auto sampler	10°C
Débit	1.5 ml/min
Volume d'injection	20 µl
Temps d'exécution	15 min

Tableau II.11 Gradient d'élution de la phase mobile

Temps (min)	Solution A (%)	Solution B (%)
0	90	10
7	30	70
8	90	10
15	90	10

Avant de lancer les injections des solutions standards et échantillons, il est nécessaire de vérifier la stabilité du système.

E. Calcul des taux de dissolution des différents principes actifs dans le générique CO EXVAL

Pour déterminer les taux de dissolution pour chaque PA, nous avons utilisé les formules de calcul suivantes :

Pour le Valsartan

$$\text{Résultat} = \frac{r_u \times C_s \times V \times 1}{r_s \times L2} \times 100$$

r_u : réponse du pic du Valsartan de la solution d'échantillon

r_s : réponse du pic du Valsartan de la solution standard

V : volume de milieu de dissolution, 900 mL

C_s : Concentration du Valsartan RS selon USP dans la solution standard

L₂ : allégation de l'étiquette du Valsartan (mg/comprimé)

Pour l'Hydrochlorothiazide

$$Résultat = \frac{r_u \times C_s \times V \times 1}{r_s \times L_3} \times 100$$

r_u : réponse du pic de l'Hydrochlorothiazide de la solution d'échantillon

r_s : réponse du pic de l'Hydrochlorothiazide de la solution standard

V : volume de milieu de dissolution, 900 mL

C_s : Concentration de l'Hydrochlorothiazide RS selon USP dans la solution standard

L₃ : allégation de l'étiquette du Valsartan (mg/comprimé)

Pour l'Amlodipine

$$Résultat = \frac{r_u \times C_s \times V \times Mr_1 \times 1}{r_s \times Mr_2 \times L_1} \times 100$$

r_u : réponse du pic d'Amlodipine de la solution d'échantillon

r_s : réponse du pic d'Amlodipine de la solution standard

V : volume de milieu de dissolution, 900 mL

C_s : Concentration de l'Amlodipine Bésylate selon USP dans la solution standard

M_{r1} : masse molaire D'Amlodipine 408.88g/mol

M_{r2} : masse molaire d'Amlodipine Bésylate, 567.05g/mol

L₁ : allégation de l'étiquette de l'Amlodipine (mg/comprimé)

Critères d'acceptation : (Tolérance)

Q = 80% pour Valsartan

Q = 80% pour Hydrochlorothiazide

Q = 75% pour Amlodipine

VI. Etude de la cinétique de dissolution.

Dans notre étude, nous avons effectué une comparaison des profils de dissolution entre notre générique CO-EXVAL et la référence EXOFORGE selon les recommandations de l'USP pour évaluer leur similitude. Ceci ne signifie pas une bioéquivalence qui nécessite le passage aux

études cliniques.

La cinétique de dissolution a été évaluée sur 12 comprimés du princeps et 12 comprimés du générique, généralement, sur cinq points de prélèvement.

Les milieux étudiés sont :

- ✓ Le milieu acide (pH = 1.2 et pH = 4.5) : pour simuler le fluide gastrique
- ✓ Tampon pH = 6.8 pour simuler le fluide intestinal
- ✓ Mais aussi les milieux de dissolution adéquats pour chaque principe actif.

1. Méthode de comparaison.

La méthode utilisée est celle des modèles indépendants ; elle nécessite des points de prélèvement identique pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles des deux profils. Ces deux facteurs sont, le facteur de différence F1 et le facteur de similarité F2, qui ont été adoptés par les organismes de réglementation, et ont été inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution.

Le facteur de différence F1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps.

F1 peut être déterminé par l'équation:

$$F1 = 100 \sum_{i=1}^m \frac{Ri - Ti}{Ri}$$

m= nombre de point dans le temps

Ri= pourcentage dissout de la référence au temps i (Princeps)

Ti = pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i (Générique)

Le facteur de différence F2 mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes, il peut être déterminé par l'équation suivante:

$$F2 = 50 \log(100(1 + 1/m \sum_{i=1}^m ((Ri - Ti)^2)))$$

2. Critères d'acceptation.

Les moyennes des 12 unités pour la compression :

- Un prélèvement minimum de trois points de temps (zéro exclu)
- Le RSD% doit être $\leq 20\%$ pour le premier prélèvement (10 min)
- Le RSD% doit être $\leq 10\%$ pour les autres points (15, 15 et 20min)

le temps de prélèvement de 15 min doit toujours être présent dans l'étude de la cinétique de dissolution car:

- Si 85% du principe actif est libéré en moins au prélèvement de 15 min pour les deux produits (générique et princeps), les profils sont considérés similaires et on s'affranchira dans ce cas de prendre en évidence la valeur F2 c'est le cas d'une libération absolu « full release ». Sinon dans le cas contraire le facteur de similitude F2 est calculé.

La norme pour le facteur de similitude est de 50-100%.

- Si $F2 \geq 50\%$, il sera conclu que le profil de dissolution du produit testé est similaire à celui du produit de référence.
- Si $F2 < 50$, il sera conclu que le profil de dissolution du produit testé est non similaire à celui du produit de référence.

3. Profile de dissolution de l'Amlodipine :

A. Mode opératoire :

A.1. Préparation du tampon (buffer) : Dissoudre 2.72g de phosphate monobasique de potassium dans 1000ml d'eau purifiée, ajuster le pH à 2.4 ± 0.05 avec une solution d'hydroxyde de sodium.

Diluant : 1mg de tween 80 dans la solution tampon (buffer)

A.2. Préparation de la phase mobile :

Pour préparer 1L de la **solution A** : Mélanger 50 ml d'acétonitrile avec 950 ml d'eau purifiée et 1 ml d'acide phosphorique ; Filtrer la solution.

Pour préparer 1L de la **solution B** : Mélanger 950 ml d'acétonitrile avec 50 ml d'eau purifiée avec 1 ml d'acide phosphorique ; Filtrer la solution.

B. Préparation des tampons (milieu de dissolution).

Nous avons travaillé dans différents milieux de dissolution (milieu pH = 1.2, tampon acétate pH = 4.5; tampon phosphate pH = 6.8)

Milieu pH 1.2: Mélanger 212.5ml de HCL dans 25000 ml d'eau purifiée et ajuster le pH à 1.2 ± 0.05

Milieu pH 4.5: Dissoudre 74.75g d'acétate de sodium et 40.6ml d'acide acétique dans 2500ml d'eau purifiée ; Ajuster le pH à 4.5 ± 0.05

Milieu pH 6.8: Dissoudre 170g de phosphate monobasique de potassium avec 22.5g d'hydroxyde de sodium dans 25000 ml d'eau purifiée ; Ajuster le pH à 6.8 ± 0.05 .

B.1. Préparation de la solution standard A : Peser 77mg d'amlodipine dans une fiole de 200 ml et ajouter 20 ml de méthanol, laisser 5 minutes dans l'ultrasons puis compléter au trait de jauge avec le diluant.

B.2. Préparation de la solution standard B : Peser 69.5mg d'hydrochlorothiazide dans une fiole de 100 ml et ajouter 10 ml de méthanol, laisser 5 minutes dans l'ultrasons puis compléter au trait de jauge avec le diluant.

B.3. Préparation de la solution standard C : Peser 178 mg de valsartan dans une fiole de 50 ml et ajouter 30 ml de méthanol, laisser 5 minutes dans l'ultrasons puis compléter au trait de jauge avec du méthanol.

C. Préparation de la solution standard CO-EXVAL (5/160/25) mg :

Prélever dans une fiole de 100ml, 2 ml du standard A (Amlodipine), 2 ml du standard B (Hydrochlorothiazide) et 5 ml du standard C (Valsartan) et compléter au trait de jauge avec le milieu de dissolution ; Filtrer la solution avec un filtre RC 0.45 μm et la placer dans deux vials pour HPLC.

C.1. Préparation du milieu de dissolution.

Volume : 900 ml (milieu de dissolution)

Nombre de récipient : 12 récipients

Appareil d'agitation : palette

Temps : 60 minutes

Température : $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (température du corps humain).

C.2. Préparation des échantillons.

Le test est réalisé sur 12 comprimés de CO-EXVAL 5/15/25mg et 12 comprimés EXFORGE (pour chaque milieu de dissolution).

Placer un comprimé dans chacun des 12 vases de dissolution qui contiennent 900 ml de solution tampon.

Faire des prélèvements aux temps 15 min, 30 min, 45 min et 60 min de chaque vase.

Filtrer à travers un filtre RC 0.45 μm et mettre dans les vials pour HPLC.

Résultats et discussion

Chapitre 3 : Résultats et discussions

I. Introduction.

Le présent travail, réalisé à El Kendi, porte sur le suivi des étapes de développement du générique **CO-EXVAL 5/160/25 mg** et des différents contrôles pharmaco-techniques et physico-chimiques réalisés afin de confirmer sa qualité aux normes de la pharmacopée américaine USP. Dans cette partie seront présentés tous les résultats et leur discussion.

II. Contrôles pharmaco-techniques

Ils ont été réalisés sur le grain et les comprimés

Contrôles effectués sur le grain

a. Analyse granulométrique

Les résultats obtenus de l'analyse granulométrique du grain sont représentés dans le Tableau III.1 et la Figure III.1 suivantes.

Tableau III.1: Résultats de l'analyse granulométrique du grain

Ouverture des mailles (mesh)	Refus sur tamis (%)	Refus cumulé (%)
20	5.5	5,5
30	15.6	21.1
60	76.4	97.5
120	2.5	100.0

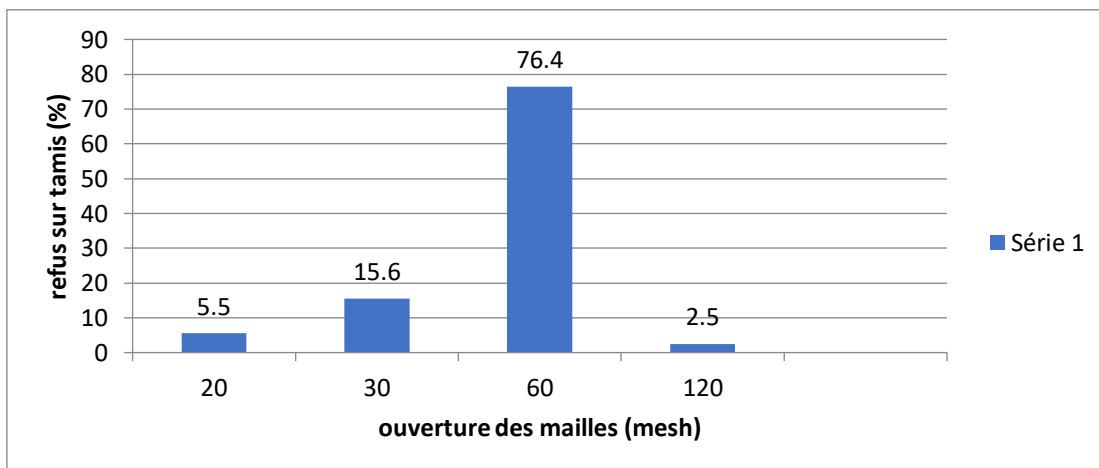


Figure III.1 Histogramme de la répartition granulométrique du grain

L'analyse granulométrique du grain, effectuée sur un échantillon de 100g, montre une répartition granulométrique homogène, avec un grain reparti majoritairement à 60 mesh (250 μ m) avec un taux de 76.4%.

Les histogrammes de la Figure III.1 forment une répartition gaussienne en forme de cloche.

Ainsi, la granulation a permis d'homogénéiser la forme et la dimension du grain permettant d'obtenir ainsi un bon écoulement de ce dernier dans la trémie d'alimentation lors de l'opération de compression et une variation de poids uniforme.

b. Test de tassement

Les résultats du mélange de grain sont représentés dans le Tableau III.2 suivant.

Tableau III.2 Résultats du test de tassement des mélanges de grain

Paramètres	Résultats
V0	110
V10	101
V500	90
V10-V500	11
I _c	20
I _H	1.25

Lors du test de tassement, la valeur de (V₁₀ – V₅₀₀) est inférieure à 20ml, ce qui indique que le mélange de grain présente un bon tassement. (PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6^e EDITION, s. d.)

Par ailleurs, les valeurs trouvées des indices sont compris entre $16 < I_c < 20$ et $1,19 < I_H < 1,25$, ce qui indique que le mélange de grain a une aptitude d'écoulement assez bonne, selon les normes de la Pharmacopée Européenne.

Ces résultats satisfaisants des tests réalisés sur le grain permettent le passage à l'étape suivante qui est la compression.

III. Contrôles effectués sur les comprimés.

Avant de passer à l'enrobage, plusieurs tests sont réalisés sur le comprimé nu et sont résumés comme suit :

Aspect.

Les comprimés du générique CO-EXVAL® à 5/160/25 mg, obtenus lors du développement, sont jaunes, sans défauts visuels, sans ébrèchement, sans collage ni. Ils sont donc semblables au princeps

Les résultats obtenus montrent que l'aspect du comprimé est conforme aux indications exigées dans le dossier interne d'El Kendi.

Contrôle de l'épaisseur, l'uniformité de masse et la dureté.

Ces trois tests ont été réalisés sur 20 comprimés prélevés au hasard et les résultats sont regroupés dans le Tableau III.3.

Tableau III.3 Résultats des tests de l'épaisseur, l'uniformité de masse et dureté des comprimés

Comprimé N°	Epaisseur (mm)	Uniformité de masse (mg)	Dureté (N)
1	6.48	410	125
2	6.51	405	120
3	6.54	395	135
4	6.49	412	141
5	6.52	398	130
6	6.51	430	140
7	6.53	420	125
8	6.48	410	120
9	6.53	416	126
10	6.52	395	145
11	6.53	415	125
12	6.47	398	131
13	6.51	410	140
14	6.54	406	130
15	6.49	397	135
16	6.51	410	125
17	6.54	412	133
18	6.48	410	142
19	6.53	395	150
20	6.54	415	137
Moyenne	6.51	407,95	132 N
Min	6.47	395	120 N
Max	6.54	430	150 N
Intervalle de conformité	6.51± 0.22	(392-432)	(120-180) N

Discussion des résultats :

- L'épaisseur moyenne des comprimés obtenue avec l'écart type (ou variance) sont de 6.51 ± 0.22 mm. Cette faible valeur de variance indique une bonne uniformité des comprimés et la valeur maximale obtenue qui est de 6.54 mm reste inférieure aux limites définies dans le dossier interne d'El Kendi ($\leq 6.51 \pm 0.22$)
- Les résultats de la masse moyenne des comprimés, ainsi que la masse minimale et la masse maximale se trouvent dans l'intervalle exigé dans le dossier interne d'El Kendi ce qui indique la bonne homogénéité es comprimés.
- Les résultats du test de la dureté effectué sur le comprimé montrent que la valeur moyenne se situe dans l'intervalle exigé par la pharmacopée USP.

Friabilité des comprimés.

Les valeurs des mesures de la friabilité effectuées sur 10 comprimés sont représentées dans le Tableau III.4.

Tableau III.4 Résultats du test de friabilité des comprimés

Paramètre	Résultats
Poids initial de comprimé (Pi) (mg)	4108.5
Poids final de comprimé (Pf) (mg)	4104.2
Friabilité (%)	1
Normes (%)	≤1

- La friabilité des échantillons de comprimés prélevés au hasard est inférieure aux normes exigées par la Pharmacopée Américaine Les comprimés sont donc bien conformes et peuvent par conséquent résister à toutes les opérations d'enrobage, de conditionnement et de transport.

IV. Contrôles physico-chimiques.

Ils ont été réalisés sur le pré mélange et le comprimé.

1. Identification et dosage des principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide dans le pré mélange par HPLC.

Afin de s'assurer de l'homogénéité du grain avant compression, il est nécessaire de déterminer les teneurs des trois PA dans le pré mélange et la méthode utilisée est l'HPLC.

Les chromatogrammes obtenus, représentés par les figures (voir en annexe) montre que les temps de rétention des pics de Valsartan, l'Amlodipine et l'Hydrochlorothiazide de la solution échantillon sont identiques à ceux des standards correspondants ce qui confirme le test d'identification

A partir des analyses d'HPLC, nous avons déterminé les teneurs des 3 PA dans le pré mélange (3 Lots) et les résultats sont résumés dans le Tableau III.5 ci-dessus et les Tableaux 1 et 2 (en annexe).

Tableau III.5 Résultats du dosage des 3 PA dans le pré mélange (Lot 1)

Prélèvements		Teneur (%)		
		Valsartan	Amlodipine	Hydrochlorothiazide
Haut	Echantillon 1	95.9	106.1	98.0
	Echantillon 2	98.4	107.3	97.1
Milieu	Echantillon 1	97.4	100.7	97.2
	Echantillon 2	96.6	103.8	96.5
Bas	Echantillon 1	95.7	101.3	95.2
	Echantillon 2	100.6	100.7	97.4
Contenu moyen (%)		97.4	103.3	96.5
Minimum (%)		95.7	100.7	95.2
Maximum (%)		100.6	107.3	98.0
Ecart type		1.8	2.9	0.9
RSD %		1.9	2.8	1.0
Spécifications (%)		92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

Les résultats de dosage des 3 PA des 3 lots de validation analysés sont tous conformes aux limites d'acceptation définies par l'USP et les faibles coefficients de variation (< 5%) démontre une bonne homogénéité du pré mélange et permet le passage à l'étape de compression.

2. Dosage moyen des principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide dans le comprimé nu.

Après la compression, l'analyse par HPLC de comprimés nus prélevés au hasard, a donné les résultats résumés dans le Tableau III.6 ci-dessus et les Tableau 3 et 4 (En annexe).

Tableau III.6 Résultats du dosage moyen dans le comprimé nu (Lot 1)

Prélèvements		Teneur (%)		
		Valsartan	Amlodipine	Hydrochlorothiazide
Haut	Echantillon 1	99.0	102.4	98.4
	Echantillon 2	99.5	102.2	98.1
Milieu	Echantillon 1	100.8	103.4	100.0
	Echantillon 2	101.2	103.6	98.3
Bas	Echantillon 1	101.2	103.9	100.0
	Echantillon 2	100.0	102.6	101.0
Contenu moyen (%)		100.3	103.0	99.3
Minimum (%)		99.0	102.2	98.1
Maximum (%)		101.2	103.9	101.0
Ecart type		0.9	0.7	1.2
RSD %		0.9	0.7	1.2
Spécifications (%)		92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

- Les résultats des pourcentages des trois principes actifs, pour les 3 Lots de validation, se trouvent tous dans l'intervalle d'acceptation défini dans le dossier interne d'El Kendi (**92.5-107.5%**) ce qui démontre la conformité des comprimés ;
- Par ailleurs, les faibles valeurs des RSD trouvées (<< 5%) traduisent la bonne homogénéité des 3 PA dans le lot.

Ces résultats satisfaisants obtenus pour le comprimé nu permettent le passage à l'étape suivante : le Pelliculage.

3. Dosage moyen des principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide dans le comprimé pelliculé.

La même méthode a été utilisée pour l'analyse des comprimés pelliculés pour déterminer la teneur des trois principes actifs et les résultats obtenus (sur 3 Lots) sont reportés dans le Tableau III.7 Suivant et les Tableau 5 et 6 en annexe.

Tableau III.7 Résultats du dosage moyen dans le comprimé pelliculé (Lot 1)

Les résultats démontrent la conformité des comprimés pelliculés et l'homogénéité du lot.

Prélèvements		Teneur (%)		
		Valsartan	Amlodipine	Hydrochlorothiazide
Haut	Echantillon 1	103.0	100.4	100.5
	Echantillon 2	102.2	99.7	97.7
Milieu	Echantillon 1	102.6	100.4	100.4
	Echantillon 2	103.0	101.0	100.3
Bas	Echantillon 1	103.2	101.5	101.6
	Echantillon 2	104.3	100.2	102.0
Contenu moyen (%)		103.0	100.5	100.4
Minimum (%)		102.2	99.7	97.7
Maximum (%)		104.3	101.5	102.0
Ecart type		0.7	0.6	1.5
RSD %		0.7	0.6	1.5
Spécifications (%)		92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

4. Dosage unitaire ou uniformité de teneur.

Ce test est réalisé sur le comprimé pelliculé, son but est de confirmer que les quantités des trois principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide par comprimé sont conformes aux limites exigées.

Nous avons appliqué la même méthode HPLC mais sur 10 comprimés pris individuellement ; Les résultats obtenus (sur 3 Lots) sont reportés dans le Tableau III.8 Suivant et les Tableau 7 et 8 en annexe.

Tableau III.8 : Résultats du dosage unitaire des comprimés nus (Lot 1)

Nom du produit	Co-Exval (160/5/25) mg		
Spécification	Valeur d'acceptation AV < 15%		
PA	Valsartan	Amlodipine	HCTZ
Comprimé No°			
1	104.2	103.4	100.6
2	103.6	103.6	104.1
3	100.4	101.6	99.4
4	106.4	104.2	104.7
5	98.5	101.4	99.3
6	99.1	98.1	97.3
7	105.0	103.0	103.2
8	103.1	104.2	101.9
9	98.4	100.1	98.2
10	103.3	102.7	100.1
Moyenne (%)	102.2	102.2	100.9
Minimum (%)	98.4	98.1	97.3
Maximum (%)	106.4	104.2	104.7
AV (%)	7.6	5.4	6.0

Spécification	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5
----------------------	---------------------	---------------------	---------------------

Tous les résultats du tableau montrent la conformité de la teneur des 3 PA par comprimé (dosage unitaire) et les faibles valeurs des (AV < 15%) confirment leur bonne homogénéité dans les comprimés.

5. Test de dissolution.

Le test de dissolution a été réalisé sur le comprimé pelliculé ; La méthode utilisée est l'HPLC et les résultats obtenus sur les 3 Lots de validation sont résumés dans le Tableau III.9. Et les Tableaux 9 et 10 En annexe.

Tableau III.9 Résultats du test de dissolution du CO EXVAL (Lot 1)

Nom du produit	Co-Exval (5/160/25) mg		
Description	Hydrochlorothiazide	Amlodipine	Valsartan
Spécification	Q=80%	Q=75%	Q=80%
Essais	Résultats		
1	94	100	97
2	96	97	99
3	96	97	99
4	98	100	101
5	95	95	98
6	97	98	100
Contenu moyen (%)	96	98	99
Minimum (%)	94	95	97
Maximum (%)	98	100	101

Les résultats obtenus du test montrent des taux de dissolution conformes aux normes d'acceptation définies dans la pharmacopée USP et qui sont ($\geq 75\%$ (après 45min) pour l'Amlodipine) et ($\geq 80\%$ (après 30min) pour le Valsartan et l'Hydrochlorothiazide pour les 3 lots de validation.

V. Etude de la cinétique de dissolution.

Tous les tests réalisés sur le générique CO-EXVAL, que ce soit pharmaco-technique ou physico-chimique, ont donné des résultats très satisfaisants, conformes aux normes des pharmacopées et dossier interne d'El Kendi.

Mais ceci reste incomplet sans la vérification du profil de dissolution de notre générique par rapport à celui de la référence EXFORGE HCT.

Les résultats de l'étude de la cinétique de dissolution sont reportés dans les Tableaux du tableau III.10 au tableau III.17

1. Les résultats de profil de dissolution dans le milieu tampon pH 4.5 :

Tableau III.10 Résultats du profil de dissolution de l'Amlodipine dans le générique et la référence (pH = 4.5)

Milieu de dissolution pH = 4.5				
PA	Amlodipine			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité %	RSD %	Quantité %	RSD %
10	23	7.8	36	3.2
15	38	3.9	52	2.9
30	58	1.7	68	1.1
45	74	1.7	80	2.3
60	83	0.6	86	1.3

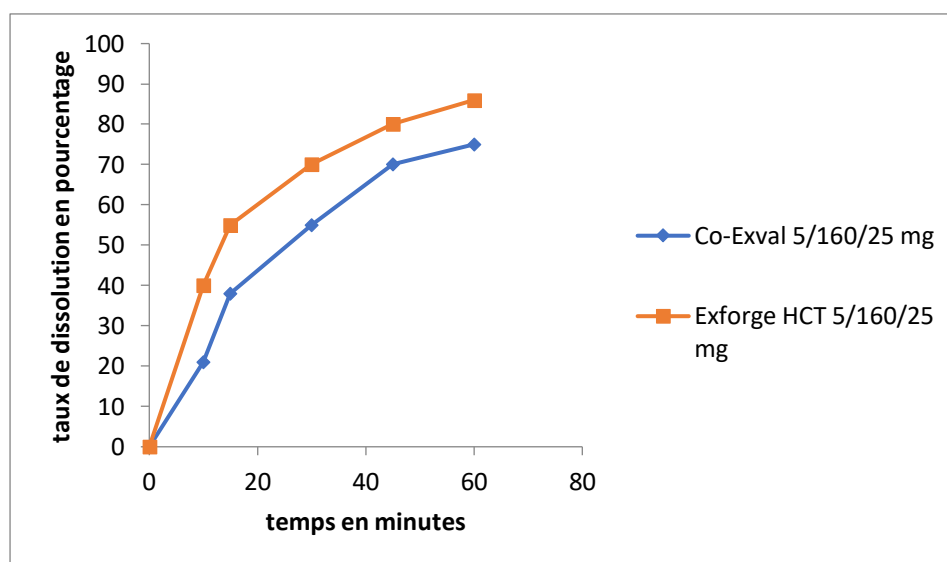


Figure III.2 Graphe du profil de dissolution de l'Amlodipine dans le générique et la référence au pH = 4.5

Milieu de dissolution pH : 4.5				
PA	Valsartan			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité Moyenne %	RSD %
10	37.50	1.40	40.10	1.20
15	57.79	2.13	58.64	1.52
30	70.50	1.25	72.12	1.38
45	79.60	1.55	82.90	0.73
60	84.13	1.17	87.31	0.99

Tableau III.11 : Résultats du profile de dissolution du Valsartan dans le générique et la référence (pH = 4.5)

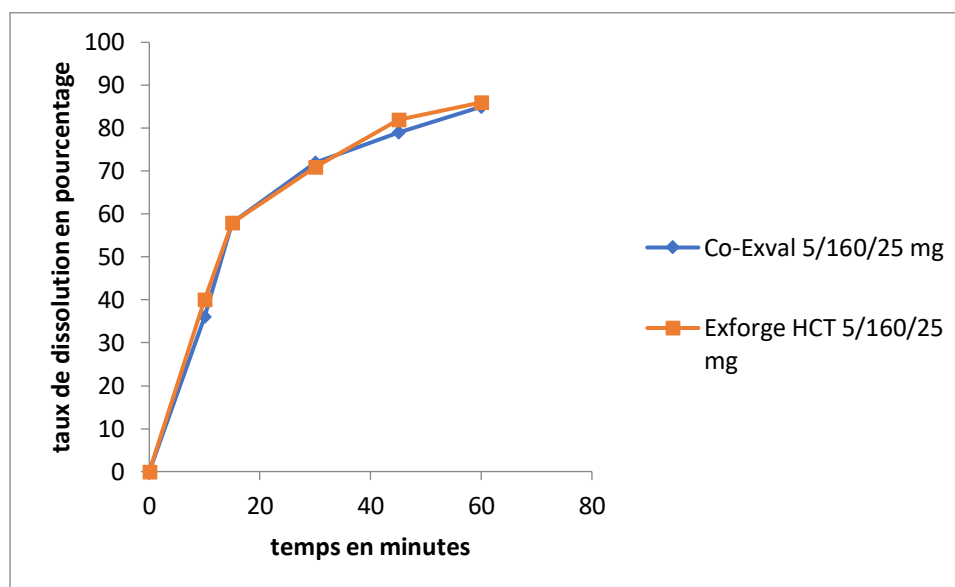


Figure III.3 : graphe de profile de dissolution du principe actif Valsartan pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 4.5

Tableau III.12 Résultats du profile de dissolution de l'Hydrochlorothiazide dans le générique et la référence (pH = 4.5)

Milieu de dissolution pH : 4.5				
PA	Hydrochlorothiazide			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité moyenne %	RSD %
10	64.29	0.40	66.80	0.50
15	81.32	0.54	82.38	0.40
30	83.56	0.26	85.28	0.54
45	84.50	0.43	87.40	0.18
60	87.00	0.37	87.67	0.49

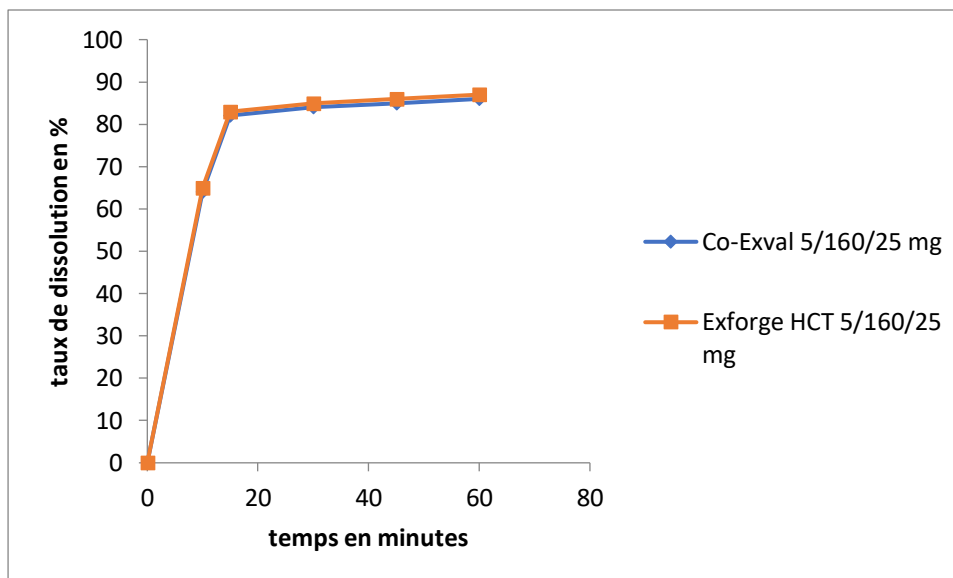


Figure III.4 graphe de profil de dissolution du principe actif Hydrochlorothiazide pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 4.5

2. Calcul du facteur de similitude F2 et de différence F1 :

Tableau III.13 facteurs de similitude et de différence de : Amlodipine, Valsartan et Hydrochlorothiazide dans le milieu de dissolution tampon pH : 4.5

Principe actif	F2 (%)	F1(%)
Amlodipine	45.3	9.45
Valsartan	71.88	2.30
Hydrochlorothiazide	81.21	1.30
Normes (USP)	≥ 50	≥10

Discussion :

Une bonne similarité est observée pour les deux principes actifs Valsartan et Hydrochlorothiazide dans le générique C0 EXVAL et le princeps EXGORGE HCT avec des coefficients de similitude qui sont >> à 50%.

Dans le cas de l'Amlodipine, le coefficient reste légèrement inférieur à la norme (< 50%), un risque de non similarité de notre générique au princeps peut être posé ; c'est pour cela que, des légères modifications ont été apportées à la formule et au procédé afin de remédier à ce problème

Etude de la cinétique de dissolution du CO-EXVAL après modification.

Afin d'augmenter la dissolution de l'Amlodipine et d'obtenir un profil similaire à celui de la référence, nous avons augmenté le pourcentage de Crospovidone et diminuer la

taille des particules après nous avons refait notre étude cinétique et les résultats obtenus sont résumés dans les Tableaux III.14, III.15 et III.16 ainsi que les Figures III.5, III.6 et III.7 ; Pour pH 4.5 ainsi que pour le reste des pH (en annexe) dans les tableaux 11, 12 et 13 Et figures 1, 2 et 3.

Les résultats de profil de dissolution dans le milieu tampon après modification pH :4.5

Tableau III.14 Résultats du profil de dissolution de l'Amlopidine dans le générique et la référence (pH = 4.5)

Milieu de dissolution pH : 4.5				
PA	Amlodipine			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité moyenne %	RSD %
10	36	2.6	40	1.7
15	45	2.3	50	1.6
30	63	1.1	67	1.2
45	74	1.3	77	1.0
60	82	1.1	82	1.1

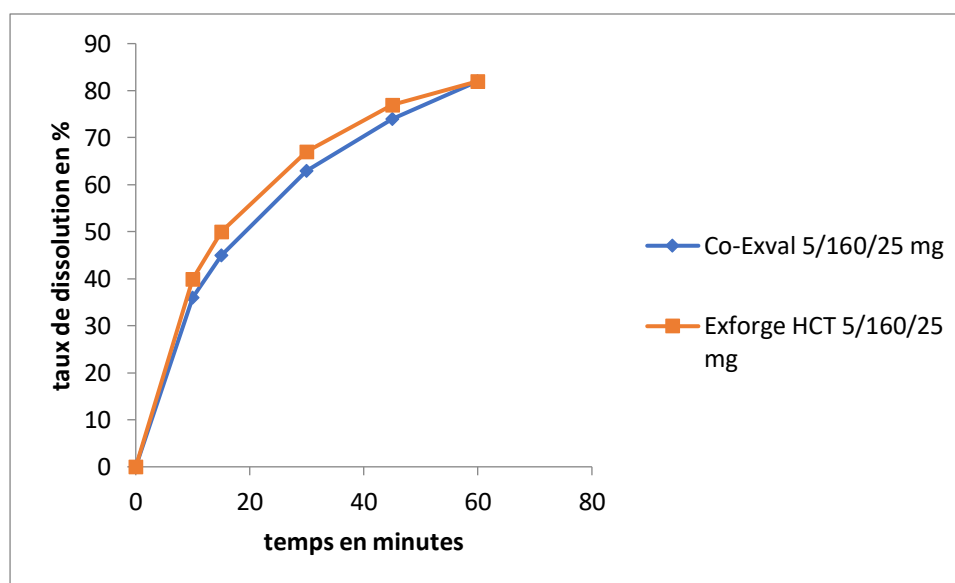


Figure III.5 graphe de profil de dissolution du principe actif Amlodipine pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH 4.5

Tableau III.15 Résultats du profil de dissolution du Valsartan dans le générique et la référence (pH = 4.5)

Milieu de dissolution pH : 4.5				
PA	Valsartan			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité Moyenne %	RSD %
10	36.88	1.10	42.19	1.35
15	57.79	2.13	59.64	1.52
30	70.50	1.25	72.12	1.38
45	80.45	1.55	81.70	0.73
60	86.13	1.17	88.65	0.99

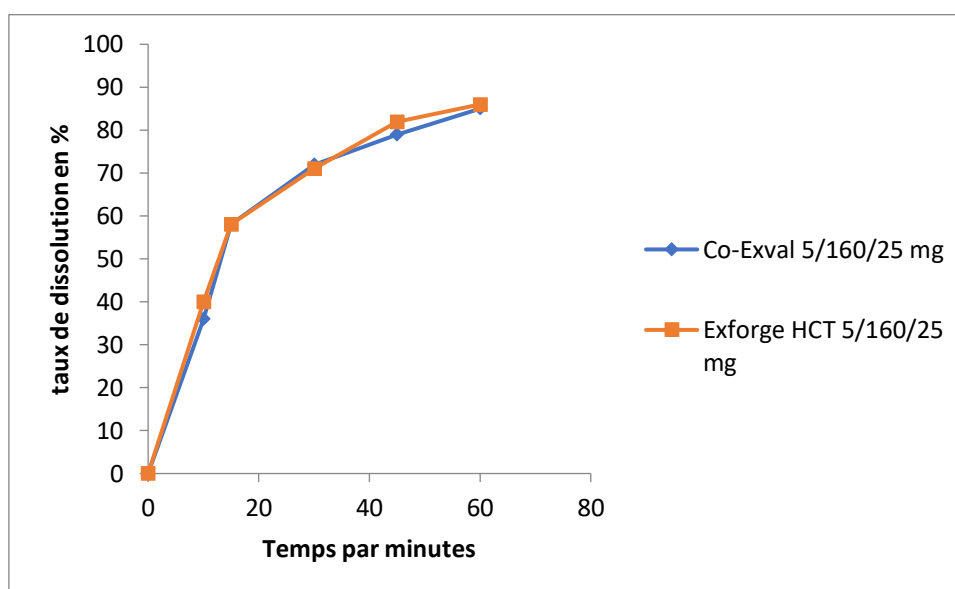


Figure III.6 graphe de profil de dissolution du principe actif Valsartan pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 4.5

Milieu de dissolution pH : 4.5				
PA	Hydrochlorothiazide			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité moyenne %	RSD %
10	66.20	0.30	68.20	0.35
15	82.33	0.54	82.41	0.40

30	84.01	0.26	85.85	0.54
45	85.52	0.43	86.42	0.18
60	87.50	0.37	88.69	0.49

Tableau III.16 Résultats du profil de dissolution de l'Hydrochlorothiazide dans le générique et la référence (pH = 4.5)

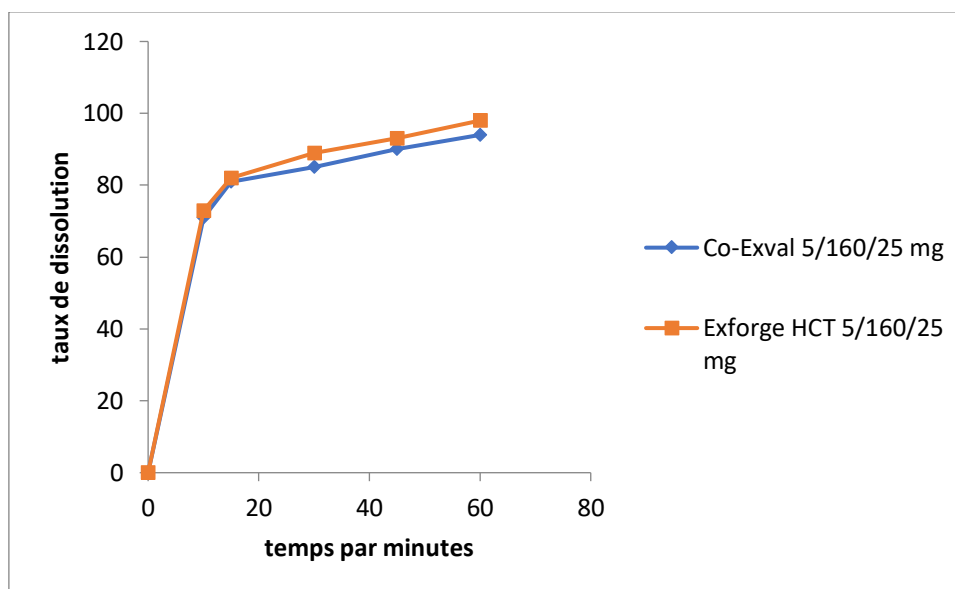


Figure III.7 graphe de profil de dissolution du principe actif Hydrochlorothiazide pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 4.5

Calcul de facteur de similitude F2 et de différence F1 :

Tableau III.17 les résultats des calculs des facteurs de similitude et de différence pour chacun des principes actifs Amlodipine, Valsartan et Hydrochlorothiazide dans le milieu de dissolution tampon pH : 4.5

Principe actif	F2 (%)	F1(%)
Amlodipine	72.00	3.20
Valsartan	75.48	2.60
Hydrochlorothiazide	83.10	1.25
Normes (USP)	≥ 50	≥10

Discussion :

Après les petites modifications sur le procédé de fabrication ainsi que sur la formule de notre produit Co-Exval, notre objectif été d'avoir des résultats similaires entre notre produit de formulation et celui du produit de référence dans le cadre de la cinétique de dissolution pour les trois substance actives au différent profils

En changeant la dureté du comprimé ainsi que la taille des particules vu que quand la taille de la poudre est petite la surface spécifique augmente et par conséquent la vitesse de dissolution augmente onc on a une meilleure dissolution. (Paradkar, 2008)

On a aussi augmenté la quantité de l'excipient « Crospovidone » dans la phase externe de notre procédé, ce dernier joue un rôle d'un désintégrant mais aussi celui d'un agent de dissolution dans les comprimés insoluble dans l'eau, il s'agit d'une augmentation de 2% a la quantité initiale, sans pour autant que cette augmentation n'influence la limite d'utilisation qui est de 2 à 5% selon le handbook des excipients.(Rowe et al., 2009), sachant que l'Amlodipine est peu soluble dans l'eau le Crospovidone à jouer un rôle important pour éliminer ce problème.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude, nous nous sommes intéressées à la formulation galénique et le contrôle qualité d'un médicament générique sous forme de comprimés pelliculés, le Co-Exval®, à base d'Amlodipine, Valsartan et de l'Hydrochlorothiazide (principes actifs) dosés à 5/160/25 mg. Dans un premier temps, la mise au point du procédé de fabrication comportant la validation des paramètres galénique du mélange pulvérulent, de la granulation par voie sèche, de la compression sur une machine rotative et enfin de l'enrobage des comprimés a été réalisé. Par la suite, le contrôle qualité des intermédiaires de production et du produit semi-fini a été effectué selon les normes de la Pharmacopée Américaine. L'ensemble des procédures de contrôle qualité ont été validées afin de confirmer la fiabilité des résultats obtenus. Ainsi, des contrôles pharmaco-techniques, physico-chimiques et biopharmaceutiques sur le mélange pulvérulent et les comprimés ont été réalisés.

Les résultats obtenus par les contrôles pharmaco-techniques effectués sur le grain tels que l'analyse granulométrique ont montré une répartition granulométrique homogène, avec un grain reparti majoritairement à 250µm, à un taux de 76.4%, et un taux de poudre fine de 2.5%. Le test de tassement indique que le mélange pulvérulent présente un bon tassement et une aptitude d'écoulement assez bonne. Les comprimés obtenus quant à eux ont présenté un aspect homogène, sans décallotage ni défauts, avec une épaisseur moyenne de 6,5mm et un poids moyen de 407,95 mg. Le test de friabilité a montré des comprimés résistants à toutes les opérations d'enrobage, de conditionnement et de transport, et présentant une dureté moyenne de 132N

Le dosage du principe actif par HPLC dans le mélange pulvérulent et les comprimés indique une parfaite homogénéité dans la répartition des principes actifs dans les intermédiaires et les comprimés et des teneurs en principe actif entre 92.5-107.5%

Enfin, le contrôle biopharmaceutique a permis d'étudier la quantité et la vitesse de dissolution du principe actif contenu dans les comprimés dans un milieu gastro-intestinal. Les résultats montrent une libération du principe actif régulière et en continu avec des taux de dissolution $\geq 80\%$ au bout de 30 minutes pour le Valsartan et l'Hydrochlorothiazide ainsi qu'un taux de dissolution $\geq 75\%$ pour l'Amlodipine au bout de 45 minutes. En conclusion, le médicament générique Co-Exval® a été développé avec succès et présente des résultats conformes aux spécifications et répondant aux exigences de la Pharmacopée Américaine. Afin de compléter cette étude, il est nécessaire d'effectuer:

- Une étude de la cinétique de dissolution in vitro approfondie des comprimés.

-Une modélisation des profils de dissolution.

-Une étude comparative du générique Co-Exval® avec son princeps Exforge HCT®.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABBAS D., Thèse de doctorat, Synthèse, étude physicochimique et préformulation d'un dérivé pyrido [3,2g] quinoleine triméthyle, Faculté de pharmacie de Marseille, 2010.
- Aiache, J.-M., Aiache, S., & Renoux, R. (2001). *Initiation à la connaissance du médicament* (Vol. 5). Masson.
- Bauer, M., Couteau, A., Monjanel, F., VIDEAU, J. Y., & YAMEOGO, O. (2002). Influence des caractéristiques physiques du furosémide sur sa libération à partir de comprimés génériques. *STP pharma pratiques*, 12(5), 303-311.
- Calan.G, Pungier.V,2011. Question de comptoir, « Quelle est la différence entre un comprimé orodispersible et un comprimé sublingual », *Le Moniteur des Pharmacies* n° 2875.
- Calop, J., Aulagner, G., Fernandez, C., & Limat, S. (2012). *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier Health Sciences.
- Cavatur, R. K., Vemuri, N. M., & Suryanarayanan, R. (2008). Preformulation studies for tablet formulation development. In *Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets* (p. 481-500). CRC Press.
- Chatteraj, S., Daugherity, P., McDermott, T., Olsofsky, A., Roth, W. J., & Tobyn, M. (2018). Sticking and Picking in Pharmaceutical Tablet Compression: An IQ Consortium Review. In *Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 107, Numéro 9, p. 2267-2282). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.04.029>
- Coulibaly, E. (2008). *FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE Titre Thèse MINISTERE DES ENSEIGNEMENTS SECONDAIRE SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE*.
- Dubald, M. (2016). *Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine*.
- Furlanetto, S., Maestrelli, F., Orlandini, S., Pinzauti, S., & Mura, P. (2003). Optimization of dissolution test precision for a ketoprofen oral extended-release product. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 32(1), 159-165.
- GACHOUT, L. (s. d.). *Les facteurs de la compétitivité des médicaments génériques en Algérie: cas du groupe SAIDAL Factors of competitiveness of generic drugs in Algeria: case of the SAIDAL group*.
- Garnier, M., Delamare, J., Delamare, J., & Delamare, T. (2009). *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. Maloine Paris.

- GERUS, P., APPERT, J., PEETERS, J., AVENOSO, G., BRESSON, A., & COHEN, G. (1998). Maîtrise d'un projet industriel dans l'industrie pharmaceutique: Rapport d'une commission SFSTP. *STP pharma pratiques*, 8(1), 27-34.
- Halbert, G. W. (2009). Preformulation. In *Modern Pharmaceutics Volume 1* (p. 345-374). CRC Press.
- Jordan, D. (2014). An overview of the Common Technical Document (CTD) regulatory dossier. *Medical Writing*, 23(2), 101-105. <https://doi.org/10.1179/2047480614z.000000000207>
- Khaberazi, M. (2011). *Développement pharmaceutique de formes à libération prolongées*.
- Le Hir, A., Chaumeil, J.-C., Brossard, D., Charrueau, C., & Crauste-Manciet, S. (2009). *Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Elsevier, Masson.
- Levacher, E. (2016). PHI 41 Pharmacotechnie industrielle, 3ème édition, IMT Editions.
- Mazel, V., & Tchoreloff, P. (2022). Lamination of Pharmaceutical Tablets: Classification and Influence of Process Parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(5), 1480-1485. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.10.025>
- Moulin, M., & Coquerel, A. (2002). *Connaissances et pratique pharmacologie 2ème édition*. Masson Paris.
- Narang, A. S., Mantri, R. V., & Raghavan, K. S. (2017). Excipient compatibility and functionality. In *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition* (p. 151-179). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00006-6>
- Nyamweya, N. (2019). *Tablet Manufacturing: Challenges & Problem Solving* TABLET MANUFACTURING CHALLENGES & PROBLEM SOLVING. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14667.62248>
- Paradkar, A. R. (2008). *Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. Pragati Books Pvt. Ltd.
- Parikh, D. (1997). Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Drugs and Pharmaceutical Science, Marcel Decker. Inc: New York, 81.
- PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6^e ÉDITION. (s. d.). <http://www.edqm.eu><http://www.edqm.eu/store>
- Pharmacopeia, U. S. (2007). *The official Compendia of Standards.-The USP 30 NF 25.- Official May 1.*

- Qiu, Y., He, X., Zhu, L., & Chen, B. (2017). Product and process development of solid oral dosage forms. In *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition* (p. 555-591). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00020-0>
- Quattrocchi, O., Martin, G., Runser, D., Iser, R., Xi, F., & Pappa, H. (2009). Transfer of analytical procedures: a proposal for a new general information chapter. *Pharmaceutical Forum*, 35(5).
- Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Roy, J. (2011a). *An introduction to pharmaceutical sciences: Production, chemistry, techniques and technology*. Elsevier.
- Seiller, M., & Martini, M.-C. (1996). *Formes pharmaceutiques pour application locale*. Technique & Documentation-Lavoisier.
- Shah, H. G., Dugar, R. P., Li, H. H., Dave, V. S., & Dave, R. H. (2019). Influence of punch geometry (head-flat diameter) and tooling type ('B' or 'D') on the physical–mechanical properties of formulation tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(1), 117-123. <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1525395>
- Talbert, M. (s. d.). Willoquet G. et Labayle D. 2001. *Guide pharmaco, Edition Lamare*.
- Troy, D. B. (2005). Remington: The science and practice of pharmacy. (No Title).
- Viault, C. (2006). *Développement galénique d'un médicament générique: de la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate*.
- Vidal, L. (2009). *Le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal [Google Scholar].
- Waterbeemd, H. van de, Lennernäs, H., & Artursson, P. (2003). Drug bioavailability: estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability. (No Title).
- Wehrlé, P. (2012). *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*. Maloine.

ANNEXE

Dosage des principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide dans le pré mélange par HPLC.

Tableau 1 : Résultats du dosage des 3 PA dans le pré mélange (Lot 2)

Prélèvements		Teneur (%)		
		Valsartan	Amlodipine	Hydrochlorothiazide
Haut	Echantillon 1	99.8	98.5	99.1
	Echantillon 2	99.3	97.9	98.3
Milieu	Echantillon 1	99.0	96.7	96.9
	Echantillon 2	98.4	97.1	96.4
Bas	Echantillon 1	98.8	100.1	98.8
	Echantillon 2	98.5	100.0	97.4
Contenu moyen (%)		99.0	98.4	97.8
Minimum (%)		98.4	96.7	96.4
Maximum (%)		99.8	100.1	99.1
Ecart type		0.5	1.4	1.1
RSD %		0.5	1.5	1.1
Spécifications (%)		92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

Tableau 2 : Résultats du dosage des 3 PA dans le pré mélange (Lot 3)

Prélèvements		Teneur (%)		
		Valsartan	Amlodipine	Hydrochlorothiazide
Haut	Echantillon 1	98.1	101.5	95.6
	Echantillon 2	98.1	100.9	96.8
Milieu	Echantillon 1	97.3	100.3	96.3
	Echantillon 2	99.6	100.1	94.5
Bas	Echantillon 1	98.1	101.0	98.9
	Echantillon 2	97.7	101.0	100.0
Contenu moyen (%)		98.1	100.8	97.0
Minimum (%)		97.3	100.1	94.5
Maximum (%)		99.6	101.5	100.0
Ecart type		0.8	0.5	2.1
RSD %		0.9	0.5	2.1
Spécifications (%)		92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

Dosage moyen des principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide dans le comprimé nu.

Tableau 3 : Résultats du dosage moyen dans le comprimé nu (Lot 2)

Prélèvements		Teneur (%)		
		Valsartan	Amlodipine	Hydrochlorothiazide
Haut	Echantillon 1	100.0	98.2	98.7
	Echantillon 2	99.3	98.4	97.8
Milieu	Echantillon 1	99.5	100.9	97.2
	Echantillon 2	98.4	101.1	98.2
Bas	Echantillon 1	102.6	103.2	98.2
	Echantillon 2	101.2	104.2	100.3
Contenu moyen (%)		100.2	101.0	98.4
Minimum (%)		98.4	98.2	97.2
Maximum (%)		102.6	104.2	100.3
Ecart type		1.5	2.4	1.1
RSD %		1.5	2.4	1.1
Spécifications (%)		92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

Tableau 4: Résultats du dosage moyen dans le comprimé nu (Lot 3)

Prélèvements		Teneur (%)		
		Valsartan	Amlodipine	Hydrochlorothiazide
Haut	Echantillon 1	99.9	103.2	96.8
	Echantillon 2	99.7	103.3	98.4
Milieu	Echantillon 1	99.7	101.0	95.2
	Echantillon 2	99.4	103.8	95.6
Bas	Echantillon 1	99.4	102.0	95.6
	Echantillon 2	98.5	102.4	94.4
Contenu moyen (%)		99.4	102.6	95.8
Minimum (%)		98.5	101.0	94.4
Maximum (%)		99.9	103.8	98.4
Ecart type		0.5	1.0	1.5
RSD %		0.5	1.0	1.6
Spécifications (%)		92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

Dosage moyen des principes actifs Valsartan, Amlodipine et Hydrochlorothiazide dans le comprimé Pelliculé.

Tableau 5 : Résultats du dosage moyen dans le comprimé pelliculé (Lot 2)

Prélèvements		Teneur (%)		
		Valsartan	Amlodipine	Hydrochlorothiazide
Haut	Echantillon 1	98.5	99.7	101.8
	Echantillon 2	99.5	102.5	101.6
Milieu	Echantillon 1	100.2	101.2	101.5
	Echantillon 2	101.1	99.9	99.1
Bas	Echantillon 1	99.6	99.7	100.2
	Echantillon 2	100.9	99.1	98.5
Contenu moyen (%)		100.0	100.3	100.5
Minimum (%)		98.5	99.1	98.5
Maximum (%)		101.1	102.5	101.8
Ecart type		0.9	1.3	1.4
RSD %		0.9	1.3	1.4
Spécifications (%)		92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

Tableau 6 : Résultats du dosage moyen dans le comprimé pelliculé (Lot 3)

Prélèvements		Teneur (%)		
		Valsartan	Amlodipine	Hydrochlorothiazide
Haut	Echantillon 1	97.0	101.2	97.8
	Echantillon 2	97.8	102.7	97.3
Milieu	Echantillon 1	98.0	103.1	99.2
	Echantillon 2	99.4	103.6	100.6
Bas	Echantillon 1	99.4	103.0	98.5
	Echantillon 2	98.2	103.4	96.7
Contenu moyen (%)		98.3	102.9	98.4
Minimum (%)		97.0	101.2	96.7
Maximum (%)		99.4	103.6	100.6
Ecart type		0.9	0.9	1.4
RSD %		1.0	0.8	1.4
Spécifications (%)		92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

Dosage unitaire ou uniformité de teneur.

Tableau 7 : Résultats du dosage unitaire des comprimés nus (Lot 2)

Nom du produit	Co-Exval (160/5/25) mg		
Spécification	Valeur d'acceptation AV : 15%		
PA	Valsartan	Amlodipine	HCTZ
Comprimé No°	Résultat (%)	Résultat (%)	Résultat (%)
1	101.4	98.7	98.8
2	100.5	99.5	96.9
3	103.9	99.1	100.4
4	95.7	99.8	100.4
5	97.8	98.9	93.2
6	99.1	98.8	92.9
7	99.7	103.8	99.8
8	100.9	106.2	103.5
9	102.9	103.9	100.5
10	98.6	99.8	98.0
Moyenne (%)	100.0	100.9	98.4
Minimum (%)	95.7	98.7	92.9
Maximum (%)	103.9	106.2	103.5
AV (%)	5.8	6.6	8.1
Spécification (%)	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

Tableau 8: Résultats du dosage unitaire des comprimés nus (Lot 3)

Nom du produit	Co-Exval (160/5/25) mg		
Spécification	Valeur d'acceptation AV : 15%		
PA	Valsartan	Amlodipine	HCTZ
Comprimé No°	Résultat (%)	Résultat (%)	Résultat (%)
1	98.8	99.3	99.2
2	98.9	101.0	99.3
3	102.0	101.8	103.8
4	100.3	101.8	99.9
5	97.7	102.2	99.2
6	104.9	104.3	102.1
7	100.5	103.3	99.7
8	99.0	99.9	99.0
9	100.0	102.0	99.4
10	99.4	100.5	100.8
Moyenne (%)	100.1	101.6	100.2
Minimum (%)	97.7	99.3	99.0
Maximum (%)	104.9	104.3	103.8
AV (%)	4.9	3.7	3.8
Spécification (%)	92.5-107.5	92.5 – 107.5	92.5 – 107.5

Test de dissolution.

Tableau 9 : Résultats du test de dissolution du CO EXVAL (Lot 2)

Nom du produit	Co-Exval (5/160/25) mg		
Description	Hydrochlorothiazide	Amlodipine	Valsartan
Spécification	Q=80%	Q=75%	Q=80%
	Résultats (%)		
	Hydrochlorothiazide	Amlodipine	Valsartan
V1	96	105	96
V2	98	89	99
V3	99	104	99
V4	101	106	102
V5	98	100	99
V6	101	106	103
Contenu moyen (%)	99	102	100
Minimum (%)	96	89	96
Maximum (%)	101	106	103

Tableau 10 : Résultats du test de dissolution du CO EXVAL (Lot 3)

Nom du produit	Co-Exval (5/160/25) mg		
Description	Hydrochlorothiazide	Amlodipine	Valsartan
Spécification	Q=80%	Q=75%	Q=80%
Essais	Résultats (%)		
	Hydrochlorothiazide	Amlodipine	Valsartan
1	101	104	101
2	99	106	99
3	98	110	98
4	102	108	102
5	97	103	97
6	99	107	99
Contenu moyen (%)	99	106	99
Minimum (%)	97	103	97
Maximum (%)	99	110	102

Les résultats de profil de dissolution dans le milieu tampon après modification pH : 1.2

Tableau 11 Résultats du profile de dissolution de l'Amlodipine dans le générique et la référence (pH = 1.2)

Milieu de dissolution pH : 1.2				
PA	Amlodipine			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité moyenne %	RSD %
10	81.15	0.92	83.20	0.89
15	90.72	1.08	93.53	0.67
30	96.84	0.75	94.97	1.09
45	102.91	0.77	105.25	1.43
60	108.42	0.97	107.69	1.33

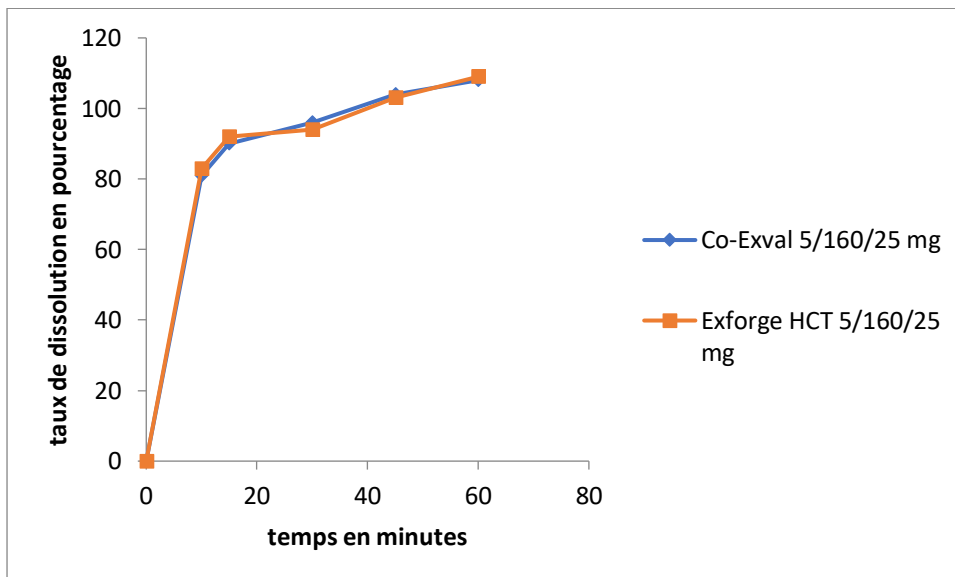


Figure 1 graphe de profile de dissolution du principe actif Amlodipine pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 1.2

Tableau 12 Résultats du profil de dissolution du Valsartan dans le générique et la référence (pH = 1.2)

Milieu de dissolution pH : 1.2				
PA	Valsartan			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité moyenne %	RSD %
10	45.56	1.16	49.76	0.36
15	56.96	0.71	57.72	0.46
30	57.36	0.37	57.38	0.26
45	58.63	0.30	58.46	0.31
60	58.135	1.31	58.61	0.54

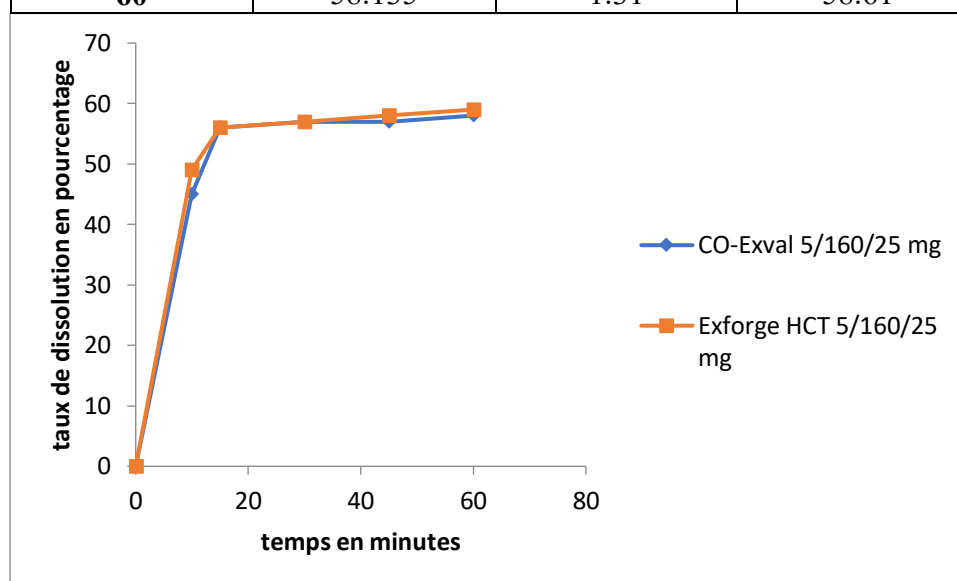


Figure 2 graphe de profil de dissolution du principe actif Valsartan dans pour le générique et le princeps le milieu de dissolution pH : 1.2

Tableau 13 : Résultats du profil de dissolution de l'Hydrochlorothiazide dans le générique et la référence au pH =1.2

Milieu de dissolution pH : 1.2				
PA	Hydrochlorothiazide			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité moyenne %	RSD %
10	69.30	1.30	71.58	1.25
15	79.89	1.60	84.54	1.02
30	83.60	1.40	89.99	0.81
45	86.75	1.56	91.74	4.66
60	93.94	0.98	98.25	0.65

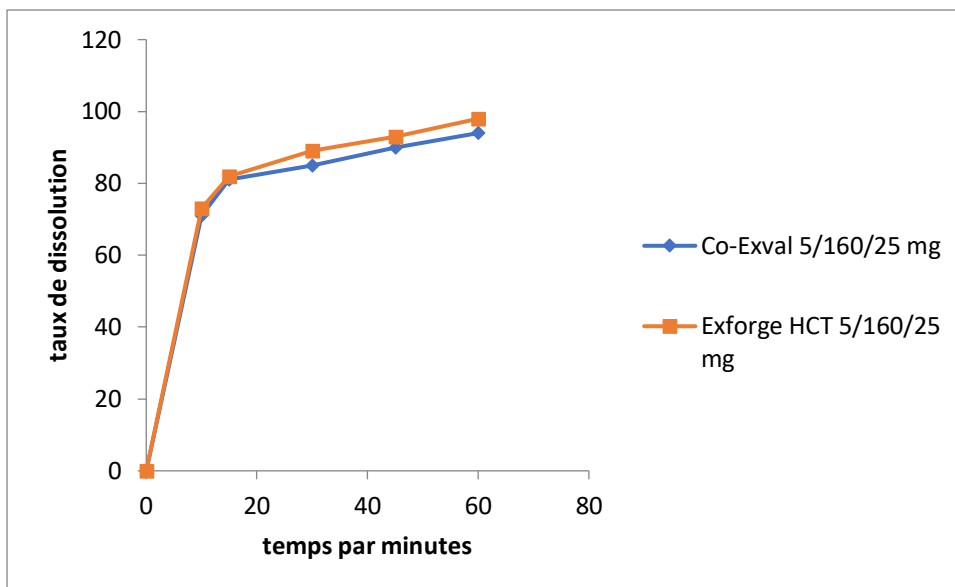


Figure 3 graphe de profil de dissolution du principe actif Hydrochlorothiazide pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 1.2

Tableau 14 : Facteurs de similitude de l’Amlodipine, Valsartan et Hydrochlorothiazide au pH = 1.2 (après modification)

Principe actif	F2 (%)	F1 (%)
Amlodipine	98.74	1.20
Valsartan	86.75	2.30
Hydrochlorothiazide	62.35	5.90
Normes (USP)	≥ 50	≥10

Les résultats de profil de dissolution dans le milieu tampon après modification pH : 6.8

Tableau 15 : Résultats du profil de dissolution de l’Amlodipine dans le générique et la référence (pH = 6.8)

Milieu de dissolution pH : 6.8				
PA	Amlodipine			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité moyenne %	RSD %
10	56.35	1.38	59.32	1.53
15	67.60	1.32	71.31	1.31
30	84.86	1.32	87.48	1.61
45	91.64	1.17	93.65	2.28
60	98.66	0.99	104.03	2.00

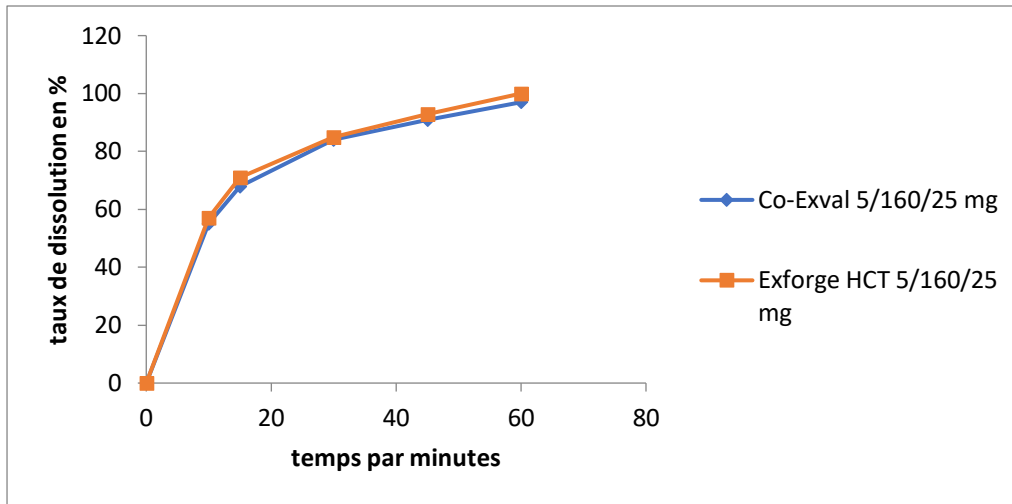


Figure 4 : graphe de profile de dissolution du principe actif Amlodipine pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 6.8 (après modification)

Tableau 16: Résultats du profile de dissolution du Valsartan dans le générique et la référence (pH = 6.8)

Milieu de dissolution pH : 6.8				
PA	Valsartan			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité moyenne %	RSD %
10	67.80	1.20	69.10	1.45
15	84.10	1.48	86.68	2.09
30	90.25	0.84	93.15	2.00
45	95.84	0.62	96.35	1.19
60	96.83	1.26	101.24	0.96

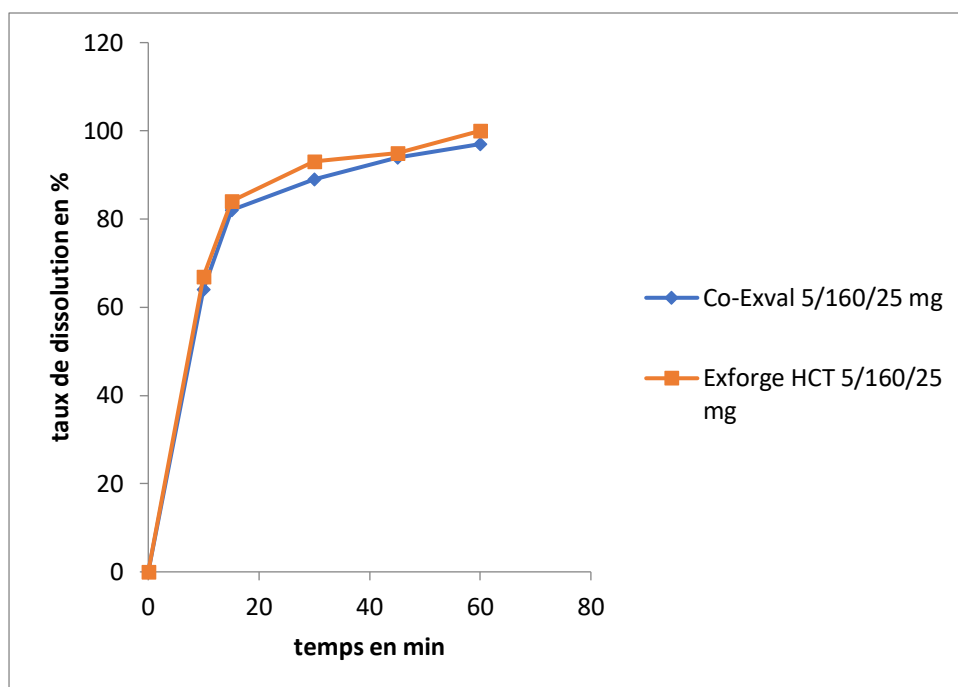


Figure 5 graphe de profile de dissolution du principe Valsartan pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 6.8 (après modification)

Tableau 16 : Résultats du profile de dissolution de l' Hydrochlorothiazide dans le générique et la référence (pH = 6.8)

Milieu de dissolution pH : 6.8				
PA	Hydrochlorothiazide			
	Produit Générique		Produit de référence	
Produit	Co-Exval 5/160/25 mg		EXFORGE HCT 5/160/25 mg	
Temps	Quantité moyenne %	RSD %	Quantité moyenne %	RSD %
10	61.20	1.37	62.54	1.52
15	85.44	1.42	87.86	2.09
30	91.43	3.03	93.17	2.00
45	93.32	1.34	97.59	1.19
60	96.02	1.74	103.89	0.96

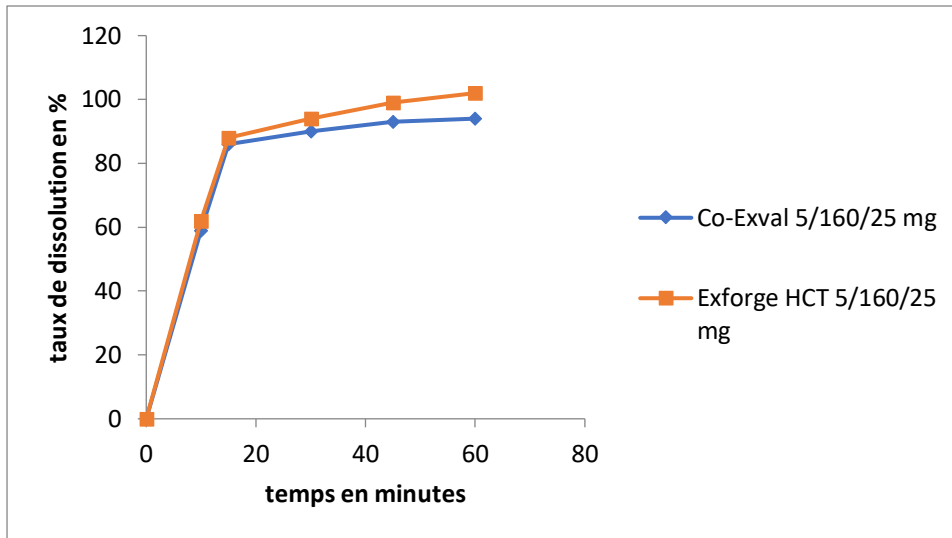


Figure 6 graphe de profile de dissolution du principe actif Hydrochlorothiazide pour le générique et le princeps dans le milieu de dissolution pH : 6.8

Calcul du facteur de similitude F2 et de différence F1 :

Tableau 17 : Facteurs de similitude et de différence de l'Amlodipine, Valsartan et Hydrochlorothiazide au pH = 6.8 (après modification)

Principe actif	F2 (%)	F1(%)
Amlodipine	68.06	3.80
Valsartan	93.70	2.60
Hydrochlorothiazide	70.54	1.35
Normes (USP)	≥ 50	≥10