

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique Université Saad Dahleb Blida 01
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences de la Nature
et de la Vie.

Option : Biochimie

Thème

**Contrôle de la qualité physico-chimique et
microbiologique du médicament Tenoryl® Plus 10/10
mg fabriqué par tabuk pharmaceuticals -Blida et suivi
de sa chaîne de production.**

Soutenu le : 01 /07 / 2025

Présenté par :

M^{elle} **Kacimi Hafsa** / M^{elle} **Bougherara Ikram** / M^{elle} **Ferdjouni Afaf**

Devant le jury composé de :

Nom :	Grade/Lieu :	Qualité :
Mme SAIDI.F	Pr/USDB1	Présidente
Mme TOBAL SEGHIR.S	MAA/USDB1	Examinatrice
Mme TOUAIBIA.M	MCA/USDB1	Promotrice
Mme HAMDA.KH	Superviseur control qualité/Tabuk	Co-Promotrice

Année universitaire :2024-2025



Remerciements

En premier lieu, nous tenons à remercier Dieu Tout-Puissant, le Très Miséricordieux, qui nous a donné le courage, la force, la santé et la persévérance pour mener à bien ce travail dans les meilleures conditions possibles.

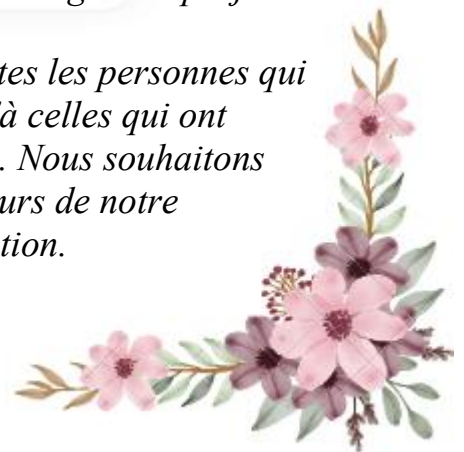
*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à Madame **TOUAIBIA M** pour son encadrement bienveillant, son engagement, ainsi que pour les conseils précieux qu'elle nous a prodigués tout au long de ce travail, et son accompagnement constant et ses orientations rigoureuses qui nous ont permis d'avancer et de mener à bien ce projet dans les meilleures conditions, Nous lui témoignons toute notre gratitude et profond respect.*

*Nous remercions également notre co-promotrice, Madame **HAMDA K** superviseure au sein du laboratoire de contrôle de qualité du site de production TABUK-pharmaceuticals, pour nous avoir guidé tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Nous remercions également au Professeure **SAIDI.F** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider ce jury
Nous remercions également Madame **TOBAL SEGHIR**. d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance l'analyste au sein du laboratoire de contrôle de qualité de TABUK-pharmaceuticals, Nous le remercions chaleureusement pour sa gentillesse, son accueil, sa disponibilité ainsi que pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée tout au long de ce projet.

Nous souhaitons adresser nos remerciements sincères à toutes les personnes qui nous ont aidé lors de la réalisation de ce mémoire, ainsi qu'à celles qui ont participé, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail. Nous souhaitons également exprimer notre gratitude envers tous les professeurs de notre département pour leur précieuse contribution à notre formation.



Dédicace

Merci à Dieu en premier et en dernier.

Pour sa guidance, sa protection et sa patience, qui m'ont donné de la force dans les moments où j'avais peur de continuer. Louange à Allah pour tout ce qui est passé et ce qui est à venir. Que l'avenir soit plus beau, tant qu'on est sous la protection de Dieu.

À ma chère maman Fatima :

À celle qui a instillé dans mon cœur le sens du don. À celle qui s'est levée tôt, s'est fatiguée et s'est sacrifiée pour moi. À celle dont la gevellesse a été mon soutien.

Merci pour chaque moment d'amour, chaque regard de fierté, je m'excuse pour chaque moment où je n'ai pas dit merci : Je t'aime.

À mon père bien-aimé Rachid :

La source de ma force et la première personne qui m'a appris que les rêves ne sont pas donnés, mais qu'ils se gagnent avec des efforts et de la patience, rien ne peut exprimer l'étendue de mon amour, de mon appréciation et de mon respect pour toi. Votre foi et votre confiance en moi m'ont donné la force de continuer, même dans les moments les plus difficiles. Cet humble travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as faits pour mon éducation. Je t'aime, mon père, et je prie Dieu de t'accorder santé, bien-être, longue vie et bonheur.

À ma chère Khaoula :

Ma sœur qui représente une petite partie de mon cœur, mon poulx parallèle, mon secret sûr, mon amie choisie par le destin, un soutien constant qui ne se lasse jamais, merci pour ta présence dans ma vie.

À mes chers petits frères Abdelhak, Sohaib et Mohamed :

Je ne le dis peut-être pas souvent, mais je suis fière de vous et reconnaissante de vous avoir dans ma vie.

Ma réussite est aussi la vôtre, car chaque pas que j'ai fait a été marqué par vos prières, votre soutien et votre amour sans pareil. Je vous dédie cette œuvre de cœur par reconnaissance et gratitude infinie.

À mes grands-parents

Tout mon amour et mes prières vous accompagnent. Vous êtes ma source et ma bénédiction.

De vous, j'ai appris la patience et le véritable amour. Merci d'être dans ma vie. Je vous souhaite une bonne santé et un bien être constants.

À mon futur mari Mohamed :

Merci d'avoir été le soutien invisible derrière le rideau sans que je le demande, qu'Allah vous récompense de la meilleure des récompenses».

À mes chers amis Merieme, Hanaa, wissem, Afaf et Ikram

Qui ont partagé mes rires et mes larmes, et qui ont marché avec moi sur le chemin de la connaissance, de la prière et du soutien. Merci d'avoir été la lumière sur mon chemin.

A tous les membres de mon honorable famille, jeunes et vieux, vous êtes les racines qui ont porté leurs fruits aujourd'hui. À vous tous, je dédie mon succès et mon diplôme, avec un amour et une gratitude qui ne s'estomperont jamais.

Enfin, je dédie ce résultat à moi-même.

Pour toutes les nuits que j'ai passées à m'inquiéter et à réfléchir. Pour chaque moment de douleur cachée, pour chaque larme versée en silence. Pour chaque fois que je suis restée seule et que j'ai marché malgré la fatigue, malgré la peur, malgré tout. Je le dédie à moi-même qui n'ai pas abandonné, qui ai cru qu'il était possible d'y arriver.

Et parce que je l'ai fait... je mérite d'être fière de cet accomplissement et d'être fière de moi.

-KACIMI HAFSA



Dédicace



À qui puis-je dédier ce travail si ce n'est à mes très chers parents :

À ma chère mère, Fatma

À qui je dois la réussite, pour l'éducation qu'elle m'a prodiguée, pour le sens du devoir qu'elle m'a enseigné depuis mon enfance.

Qui Dieu le tout puissant te comble de santé et de bonheur.

À mon cher père Ammar

L'épaule solide, la personne la plus digne de mon estime et de mon respect, celui qui a sacrifié pour m'offrir les conditions propices à ma réussite.

J'implore Dieu, tout puissant, de t'accorder santé et longue vie.

À mes chères sœurs, Sawsene, Amina, Maya, Merime El Batoul

Pour leur aide, leurs conseils et leurs encouragements.

À mes chers neveux, Wasim et Rasim

Véritables sources d'innocence, d'amour et de spontanéité.

Dédicace à mes chères proches : Maissa et Khaoula

Merci pour votre présence dans ma vie, pour le meilleur et pour le pire. Merci pour
Tous les moments où vous m'avez fait rire. Vous serez toujours les personnes les plus
Chères que je n'ai jamais connues.

À mes collègues dans cette recherche Afaf, Hafsa

Pour les moments de stress qu'on a su surmonter et les moments de joie qu'on a
partagé,

Je tiens à vous remercier pour votre encouragement et votre compréhension tout au
long de ce travail. Vous êtes les meilleures.

A toute ma promotion 2025.

A tous mes enseignants sans exception.



Bougherara Ikram



Dédicaces

C'est avec une profonde gratitude et sincères mots que je dédie ce modeste travail :

à ma chère mère ZAHYA : *Que Dieu t'accorde Sa miséricorde et t'ouvre les portes de Son vaste paradis, C'est avec une profonde émotion que je t'adresse ce travail, aboutissement d'un long parcours que tu as toujours accompagné par tes prières, ton amour et ton soutien inconditionnel, même en ton absence , Repose en paix, maman. Ce travail t'est entièrement dédié.*

A mon cher père MOSTAFA : *Les mots me manquent pour exprimer toute ma gratitude envers toi, papa. Merci pour chaque encouragement, chaque mot, chaque geste, tu as été mon pilier tout au long de ce parcours, travaillant dur à mes côtés, jouant à la fois le rôle de mère et de père Je te le dédie avec tout mon amour et tout mon respect.*

A mon soeur ASMAA : *qui a été pour moi une seconde mère, je la remercie du fond du cœur pour son soutien constant et sa présence réconfortante tout au long de ce parcours, ton appui a été précieux et je te suis profondément reconnaissant*

A mon frère MOUADH : *Je veux te dédier ce travail et te remercier pour tout le soutien psychologique que tu m'as apporté, merci pour toutes les nuits où tu es resté à mes côtés, merci beaucoup.*

À SHAHRZAD : *Merci pour tout le soutien et l'amour que tu m'as apportés, je te dédie ce travail de tout mon cœur.*

À mes amis MERIEM.B, YOUSRA et MERIEM.CH : *Mes chers amis, vous avez toujours été mon soutien et mon appui psychologique, merci pour tous les moments que nous avons passés ensemble, vous avez été une source de réconfort pour moi, je vous dédie ce travail du fond du cœur, merci.*

À mon enseignant TOUAIBIA Merieme : *Merci pour tout le soutien que vous nous avez apporté au cours des deux dernières années, et merci pour vos conseils constants tout au long du projet, vous êtes le meilleur professeur que j'ai rencontré au cours des cinq dernières années.*

A mes amis IKRAM et HAFSA : *Mes chers amis, je vous aime beaucoup, je vous remercie pour tout le soutien que vous m'avez apporté tout au long de ce projet, je vous souhaite le meilleur dans vos vies et j'espère que notre amitié durera plus longtemps.*

*Je tiens également à adresser un remerciement sincère à une personne qui a souvent douté, parfois failli abandonner, mais qui a toujours trouvé la force de continuer : **moi-même.***

Merci pour chaque nuit blanche, chaque effort silencieux, chaque larme cachée derrière un sourire ,merci d'avoir tenu bon quand tout semblait difficile, de t'être relevé chaque fois que tu es tombée, et de n'avoir jamais cessé de croire, même un peu, en la possibilité d'y arriver,

Ferdjouni afaf

Liste des abréviations

- + **API** : Ingrédient Pharmaceutique Actif.
- + **ATC** : Anatomique Thérapeutique et Chimique.
- + **Aml** : Amlodipine besylate.
- + **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- + **BPF** : Bonne pratique de fabrication.
- + **CN** : Comprimés nus.
- + **Cp** : Comprimé.
- + **DCI** : Dénomination commune internationale.
- + **HCl** : Acide chlorhydrique.
- + **HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance.
- + **IR** : Infrarouge.
- + **ISO** : International Standard Organisation.
- + **KF** : Karl Fischer.
- + **M** : Mélange.
- + **OMS** : Organisation mondiale de la santé.
- + **PA** : principe actif.
- + **PE** : Pharmacopée européenne.
- + **PH** : Potentiel hydrogène.
- + **PF** : Produit fini.
- + **PM** : Poids moyen.
- + **Perindo** : Périndopril argénine.
- + **PEP** : impuretés liées au Périndopril.
- + **RSD** : Relative Standard Deviation.
- + **SCR** : Substances Chimiques de Référence.
- + **STD** : Standard
- + **UV** : Ultra-violet.
- + **VA** : Valeur d'acceptation.
- + **WS** : Working Standard.

Liste des figures

Figure 01 : Chronologie du développement de l'entreprise Tabuk Pharmaceuticals.	11
Figure 02 : Organisation du laboratoire de contrôle qualité.	11
Figure 03 : Le médicament Tenoryl®Plus sous forme de comprimés (A), avec emballage primaire/blister (B), et avec emballage secondaire (C)	12
Figure 04 : Schéma récapitulatif des méthodes de contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique du médicament Tenoryl®Plus.	13
Figure 05 : Les différentes étapes établies pour le dosage du mélange par HPLC.....	23
Figure 06 : Les échantillons des CN prélevés au début (A), au milieu (B) et à la fin (C) de l'étape de compression.	24
Figure 07 : Les étapes du dosage unitaire par uniformité de teneur des comprimés....	27
Figure 08 : Les étapes du test de dissolution.....	29
Figure 09 : Les étapes du dosage moyen des comprimés nus.....	31
Figure 10 : Les différentes étapes de la préparation de la solution standard et de la solution échantillon pour la recherche des substances apparentés dans le PF.....	33
Figure 11 : Les différentes étapes établies pour l'analyse microbiologique du PF du médicament Tenoryl® Plus.	37
Figure 12 : Comparaison des spectres d'absorption des PA.	39
Figure 13 : Chromatogramme de la solution standard (bleu) et la solution échantillon (vert) de Périndopril argénine analysées par HPLC.....	40
Figure 14 : Chromatogramme de la solution standard (bleu) et la solution échantillon (vert) d'Amlodipine besylate.	40
Figure 15 : Chromatogramme de la solution standard (flèches rouges) et la solutions échantillons (flèches oranges) lors du dosage du mélange par HPLC.	43
Figure 16 : Chromatogramme de la solution standard (en bleu) et les solutions des échantillons (CN en début de compression = flèches oranges) lors de test de dissolution.	46
Figure 17 : Chromatogramme de la solution standard (en bleu) et le solution échantillon (en vert) en début de compression lors du test de dosage moyen.....	46
Figure 18 : Chromatogramme obtenu de la solution standard (en vert) et des 6 injections de la solution d'essai (bleu) au cours des tests de dissolution.....	52
Figure 19 : Chromatogramme obtenu de la solution standard (Bleu) et la solution	53

d'essai (vert) lors du dosage moyen par HPLC.

Figure 20 : Chromatogramme obtenu pour la solution standard (bleu) et les diluants (en vert) lors du test des substances apparentées. **53**

Figure 21 : Chromatogramme de la solution échantillon lors du test des substances apparentées par HPLC. **54**

Figure 22 : Résultats du contrôle microbiologique réalisé sur le produit fini Tenoryl® Plus 10/10 mg..... **55**

Figure 23 : Graphe de taille des particules pour le Périndopril argénine..... **Annexe D**

Figure 24 : Graphe de taille des particules pour l'Amlodipine besylate **Annexe D**

Figure 25 : chromatogramme de la solution standard (en bleu) et les solutions des échantillons (comprimés nus en milieu) lors du test de dissolution..... **Annexe D**

Figure 26 : Chromatogramme de la solution standard (en bleu) et les solutions des échantillons (comprimés nus en fin) lors du test de dissolution..... **Annexe D**

Figure 27 : Chromatogramme de la solution standard en bleu et les solutions des échantillons en vert (comprimés nus en milieu) lors du test de dosage moyen..... **Annexe D**

Figure 28 : Chromatogramme de la solution standard en bleu et les solutions des échantillons en vert (comprimés nus fin) lors du test de dosage moyen **Annexe D**

Liste des tableaux

Tableau I : Les différentes origines des médicaments.....	3
Tableau II : Les groupes anatomiques et classes correspondantes du code ATC.....	5
Tableau III : Caractéristiques du médicament Tenoryl®Plus 10/10mg.....	7
Tableau IV : Effet du Perindopril chez les hypertendus et ceux atteints de coronaropathies stables.....	8
Tableau V : Effet de l'Amlodipine sur les sujets atteints de coronaropathies et ceux ayant une insuffisance cardiaque.....	9
Tableau VI : Teneurs et compositions des principes actifs chimique.....	12
Tableau VII : Étape de la procédure suivit pour vérifier l'aspect des PA.....	15
Tableau VIII : Étapes de la procédure suivit pour vérifier la solubilité de l'Amlodipine besylate.....	15
Tableau IX : Étapes de préparation de la solution à analyser et la solution témoin pour chaque PA par spectrophotométrie IR.	16
Tableau X : Étapes de préparation de la solution à analyser et la solution témoin pour l'identification des PA par HPLC.	17
Tableau XI : Nombre et types d'injection lors de l'identification des PA par HPLC...	18
Tableau XII : Étapes de la procédure adoptée pour mesurer de la taille des particules des PA.....	20
Tableau XIII : Procédure adoptée pour vérifier l'aspect du mélange.....	21
Tableau XIV : Nombres et types d'injection lors de l'identification des PA par HPLC..	24
Tableau XV : Nombre et types d'injection lors de dosage unitaire par uniformité de teneur des CN.....	26
Tableau XVI : Nombre et types d'injection lors test de dissolution.	28
Tableau XVII : Nombre et types d'injection lors de dosage moyen des CN.	30
Tableau XVIII : Nombre et types d'injection lors de recherche des substances apparentées.	33
Tableau XIX : Les normes relatives aux impuretés dans le PF.	34
Tableau XX : Limites admissibles de la contamination microbienne.....	36
Tableau XXI : Résultats du contrôle physico-chimique des PA.	38
Tableau XXII : Résultats du Contrôle physico-chimique du mélange.	42
Tableau XXIII : Résultats obtenus au cours de contrôle physico-chimique des CN (au début, au milieu et à la fin du processus de compression).	45
Tableau XXIV : résultats du contrôle physico- chimique du produit fini.	50
Tableau XXV : Résultats du contrôle microbiologique de produit fini.	55
Tableau XXVI : Paramètres pharmacocinétiques du Périndopril et de l'Amlodipine.....	Annexe A
Tableau XXVII : Chronologie des opérations de production du médicament	

Tenoryl®Plus 10/10mg	Annexe B
Tableau XXVIII : Instruments réutilisables et consommables à usage unique	Annexe B
Tableau XXIX : Réactifs utilisés selon les types d'échantillon analysés (PA, M, CN, PF).	Annexe B
Tableau XXX : Dispositifs et appareils utilisés pour le contrôle microbiologique.....	Annexe C
Tableau XXXI : Matériel et consommables utilisés lors des manipulations en laboratoire.	Annexe C
Tableau XXXII : Composition des milieux de culture utilisés dans le contrôle microbiologique.	Annexe C
Tableau XXXIII : mode de préparation de contrôle des surfaces de la hotte.....	Annexe C
Tableau XXXIV : Mode de préparation des solutions utilisées pour les analyses HPLC.	Annexe D
Tableau XXXV : Critères de performance pour la matière première, le mélange, les comprimés nus et produit fini.	Annexe D
Tableau XXXVI : Critère d'acceptation.	Annexe D
Tableau XXXVII : les trois niveaux de critères d'acceptation.	Annexe D
Tableau XXXVIII : Paramètres HPLC appliqués aux PA, M, CN et PF pour les tests de dosage et de dissolution.	Annexe D
Tableau XXXIX : Méthodes analytiques et formules de calcul des teneurs et impuretés pour les différentes formes pharmaceutiques.	Annexe D
Tableau XL : Détails des résultats du dosage des PA (Perindopril argénine et Amlodipine besylate).	Annexe D
Tableau XLI : Détails des résultats du dosage du mélange par HPLC.	Annexe D
Tableau XLII : Détails des résultats du poids moyen et uniformité de masse des comprimés nus au début de la phase de compression.	Annexe D
Tableau XLIII : Détail des résultats du poids moyen et uniformité de masse des comprimés nus au milieu de la phase de compression.	Annexe D
Tableau XLIV : Détail des résultats du poids moyen et uniformité de masse des comprimés nus en fin de compression.....	Annexe D
Tableau XLV : Détail des résultats obtenus lors du test d'uniformité de teneur des comprimés nus (début, milieu, fin de compression).	Annexe D
Tableau XLVI : Détail des résultats du test d'uniformité de teneur des comprimés nus selon le moment de prélèvement (début, milieu, fin).	Annexe D
Tableau XLVII : Détail des résultats obtenus lors le test de dissolution des comprimés nus (début, milieu, fin de compression).	Annexe D
Tableau XLVIII : Détail des résultats obtenus lors du test de dosage moyen des comprimés nus (début, milieu, fin)	Annexe D
Tableau XLIX : Détails des résultats du dosage moyenne et uniformité de teneur des CN (début, milieu et fin de compression).	Annexe D
Tableau L : Détails des résultats de conformité du système de la dissolution des CN (début, milieu et fin de compression).	Annexe D
Tableau LI : Résultats du poids moyen du PF	Annexe D
Tableau LII : Détails des résultats du dosage des PA (Périndopril argénine et	Annexe D

Amlodipine besylate)	
Tableau LIII : Résultats d'uniformité de teneur du PF	Annexe D
Tableau LIV : Résultats de test-dissolution du PF.	Annexe D
Tableau LV : Résultats de dosage du produit fini.....	Annexe D
Tableau LVI : Résultats des substances apparentées du produit fini.....	Annexe D

Résumé

La mise sur le marché d'un médicament est subordonnée à la réalisation d'analyses rigoureuses tout au long du processus de production. Ces contrôles visent à garantir la qualité, l'innocuité et la conformité du produit, contribuant ainsi à la protection de la santé publique et à la sécurité des patients.

Ce travail, réalisé au sein du laboratoire de contrôle qualité de l'industrie pharmaceutique Tabuk à Blida, a eu pour objectif d'évaluer la qualité physico-chimique et microbiologique du médicament **Tenoryl®Plus**, préparé sous forme de comprimés associant deux principes actifs : l'Amlodipine besylate et le Périndopril argénine (10mg/10mg). Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle ainsi que des maladies coronariennes stables.

L'étude a porté sur le contrôle physico-chimique des principes actifs, du mélange, du produit semi-fini et du produit fini, mettant en évidence plusieurs analyses chimiques, physiques et chromatographiques. Les tests réalisés se sont avérés conformes aux normes de la pharmacopée européenne, approuvant ainsi la bonne qualité des principes actifs utilisés et la bonne maîtrise du processus de fabrication de ce médicament.

Le contrôle microbiologique réalisé sur le produit fini a permis de confirmer l'absence des germes viables totaux ainsi que des bactéries spécifiques de type *Escherichia coli*, susceptibles de compromettre la qualité de ce médicament, prouvant ainsi qu'il a été fabriqué dans de bonnes conditions d'hygiène.

Mots clés : Tenoryl®Plus 10/10mg, Amlodipine besylate, Périndopril argénine, contrôle physico-chimique, contrôle microbiologique.

Abstract

The marketing of a drug is subject to rigorous controls throughout the production process. These controls aim to guarantee the quality, safety, and compliance of the product, thereby contributing to the protection of public health and patient safety.

This study, conducted at the quality control laboratory of Tabuk pharmaceuticals company in Blida, aimed to evaluate the physicochemical and microbiological quality of the drug Tenoryl®Plus, which is available in tablet form and combines two active pharmaceutical ingredients: Amlodipine besylate and Périndopril arginine (10 mg/10 mg). This drug is indicated for the treatment of essential hypertension and stable coronary diseases.

The study is focused on the physico-chemical control of the active pharmaceutical ingredients, the mixture, the semi-finished product, and the finished product, highlighting several chemical, physical, and chromatographic analyses. All of the tests carried out were found to comply with European Pharmacopoeia standards, approving the good quality of the active pharmaceutical ingredients used and the good control of the manufacturing process for this drug.

Microbiological control of the finished product confirmed the absence of total viable bacteria and specific germs type *Escherichia coli*, which could compromise the quality of this drug, proving that it was manufactured under good hygiene conditions.

Keywords: Tenoryl®Plus 10/10mg, Amlodipine besylate, Périndopril arginine, physicochemical control, microbiological control.

ملخص

يتطلب تسويق أي دواء تحليلات دقيقة طوال عملية الإنتاج. وتهدف هذه الضوابط إلى ضمان جودة المنتج وسلامته وامتثاله للمواصفات، مما يساهم في حماية الصحة العامة وسلامة المرضى.

أُجريت هذه الدراسة في مختبر مراقبة الجودة التابع لشركة تبوك للصناعات الدوائية في البليدة، بهدف تقييم الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية لدواء تينوريل بلس (Tenoryl®Plus)، المُحضّر على شكل أقراص يجمع بين مكونين فعالين: أملوديبين بيسيلات وبيريندوبريل أرجينين (10 ملغ/10 ملغ). يُستخدم هذا الدواء لعلاج ارتفاع ضغط الدم الأساسي ومرض الشريان التاجي المستقر.

ركزت الدراسة على المراقبة الفيزيائية والكيميائية للمكونات الفعالة، والخليط، والمنتج شبه النهائي، والمنتج النهائي، مع تسليط الضوء على العديد من التحاليل الكيميائية والفيزيائية والكروماتوغرافية. وقد تبين أن جميع الاختبارات التي أُجريت تتوافق مع معايير دستور الأدوية الأوروبي، مما يؤكد الجودة العالية للمكونات الفعالة المستخدمة والرقابة السليمة على عملية تصنيع هذا الدواء.

أكدت الاختبارات الميكروبيولوجية للمنتج النهائي خلوه من الجراثيم الحية، بالإضافة إلى بكتيريا *coli* *Escherichia* التي قد تؤثر سلبيًا على جودة هذا الدواء، مما يثبت تصنيعه في ظروف صحية جيدة.

الكلمات المفتاحية : تينوريل بلس، أملوديبين بيسيلات، بيريندوبريل أرجينين، اختبارات فيزيائية وكيميائية، اختبارات ميكروبيولوجية.

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
I.1. Généralités sur les médicaments.....	3
I.1.1. Définition d'un médicament.....	3
I.1.2. Origine des médicaments.....	3
I.1.3. Type des médicaments.....	4
I.1.3.1. Médicaments princeps.....	4
I.1.3.1. Médicaments génériques.....	4
I.1.4. Composition des médicaments.....	4
I.1.4.1. Principe Actif.....	4
I.1.4.2. Excipient.....	4
I.1.5. Classification des médicaments.....	5
I.2. Généralités sur le médicament Tenoryl®Plus 10/10mg	5
I.2.1. Description de du médicament Tenoryl®Plus10/10mg	5
I.2.2. Composition chimique du médicament Tenoryl®Plus10/10mg	7
I.2.3. Indications thérapeutiques.....	8
I.2.4. Profil biopharmacologique.....	8
I.2.4.1. Pharmacocinétique.....	8
I.2.4.2. Pharmacodynamique.....	8
I.2.5. Effets indésirables du médicament Tenoryl®Plus.....	9
I.3. Concepts liés à la qualité pharmaceutique.....	9
I.3.1. Définition de qualité.....	9
I.3.2. Assurance de qualité.....	10
I.3.3. Les bonnes pratiques de fabrication.....	10
I.3.4. Contrôle de la qualité.....	10
I.3.4.1. But du contrôle de la qualité.....	10

I.3.4.2. Types des contrôles de qualité.....	10
--	----

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II.1. Présentation de l'organisme d'accueil.....	11
II.2. Le parcours de fabrication de Tenoryl® Plus 10/10 mg.....	12
II.3. Matériel.	12
II.4. Méthodes.....	13
II.4.1. Échantillonnage.	14
II.4.2. Contrôle physico-chimique des PA.	14
II.4.2.1. Caractérisation de l'aspect des PA (Périndopril argénine et Amlodipine besylate)	14
II.4.2.2. Caractérisation de la solubilité de PA l'Amlodipine besylate.....	15
II.4.2.3. Identification des PA.....	15
II.4.2.3.1. Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge IR.....	15
II.4.2.3.2. Identification par HPLC.....	16
II.4.2.4. Essais de pureté des PA.....	18
II.4.2.4.1. Essai de perte à la dessiccation.....	18
II.4.2.4.2. Détermination de la teneur en eau de l'Amlodipine besylate (Méthode Karl Fischer)	19
II.4.2.4.3. Recherche du pourcentage des cendres sulfuriques dans les PA.....	19
II.4.2.4.4. Mesure de la taille des particules des PA.....	20
II.4.3. Contrôle physico-chimique du mélange (M)	21
II.4.3.1. Caractérisation de l'aspect du mélange.....	21
II.4.3.2. Dosage du mélange par HPLC.....	21
II.4.4. Contrôle physico-chimique de produit semi-fini (Comprimés nus)	24
II.4.4.1. Caractérisation de l'aspect des CN	25
II.4.4.2. Poids moyen et uniformité de masse des CN.....	25
II.4.4.3. Dosage par HPLC.....	25
II.4.4.3.1. Dosage unitaire par uniformité de teneur des CN.....	25
II.4.4.3.2. Test de dissolution.....	27
II.4.4.3.3. Dosage moyen des CN.....	30
II.4.5. Contrôle physico-chimique de produit fini (PF)	31
II.4.5.1. Caractérisation de l'aspect du PF.....	31
II.4.5.2. Dosage par HPLC des PA dans le PF.....	31
II.4.5.3. Recherche des substances apparentées.....	32

II.4.5.4. Test de détermination de la teneur en eau du PF.....	34
II.4.6. Contrôle microbiologique.....	35
II.4.6.1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux, levures et moisissures.....	35
II.4.6.2. Recherche d' <i>Escherichia Coli</i>	36

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Résultats du contrôle physico-chimique des PA.....	38
III.2. Résultats du contrôle physico-chimique du mélange.....	42
III.3. Résultats du contrôle physico-chimique de produit semi-fini (Comprimés nus ou CN)	44
III.4. Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini.....	50
III.5. Résultats du contrôle microbiologique de produit fini.....	54
Conclusion et perspectives.....	57

Références bibliographiques

Annexes

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est l'un des acteurs clés de la santé publique, en raison de son rôle important dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments, qu'ils soient à visée préventive ou curative pour la médecine humaine ou vétérinaire **(CNESE, 2021)**. Le secteur de l'industrie pharmaceutique en Algérie est plutôt jeune, il est considéré comme un élément important du système de santé et joue un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et de l'espérance de vie **(Bouchicha et al., 2024)**.

Selon l'**ANSM,(2024)**, tout titulaire d'une autorisation de fabrication de médicaments doit disposer d'un service de contrôle de qualité. Ce service, autonome par rapport aux autres départements, doit être dirigé par une personne qualifiée et expérimentée, et disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des ressources adéquates doivent être mises à disposition pour assurer une application efficace et fiable des procédures de contrôle de la qualité.

Le contrôle de qualité des médicaments représente un maillon fondamental dans la chaîne pharmaceutique, garantissant que les produits mis à la disposition des patients répondent aux exigences de sécurité, d'efficacité et de conformité réglementaire. Leur mise en œuvre est conventionnellement dictée par les procédures établies au sein des monographies des pharmacopées **(Yabre, 2020)**. Ce contrôle de qualité se définit comme étant la somme de toutes les procédures entreprises pour garantir l'identité et la pureté d'un produit pharmaceutique particulier tout au long de sa production, et au-delà, tout au long de son cycle de vie. Les contrôles effectués sont d'ordre physico-chimiques (tests d'identification, dosage des principes actifs, quantification des impuretés, aussi bien dans les matières premières que dans les produits finis)

Ils s'accompagnent des contrôles microbiologiques destinés à détecter toute forme de contamination potentielle **(EDQM, 2022)**.

Ce travail a été élaboré au sein du site de production pharmaceutique Tabuk – Blida sur un médicament nouvellement introduit dans le marché algérien, nommé Tenoryl® Plus 10/10 mg dans le but de contrôler sa qualité physico-chimique et microbiologique d'une part, et de suivre sa chaîne de production d'autre part.

Tenoryl® Plus est une association médicamenteuse contenant deux principes actifs : Périndopril argénine (10 mg) et Amlodipine besylate (10 mg) auxquels s'ajoutent cinq excipients, à savoir : mannitol, glycolate d'amidon sodique, talc, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium. Le choix de cette combinaison de principes actifs a été motivée par leur grande importance dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladies coronariennes stables ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde. L'hypertension artérielle est l'un des principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires modifiables qui selon l'**OMS (2025)**, sont la première cause de décès dans le monde.

Dans ce contexte, la problématique de notre étude s'articule autour de la question suivante :

Comment s'effectue le contrôle physico-chimique et microbiologique du médicament Tenoryl® Plus 10/10 mg afin d'assurer sa conformité aux normes en vigueur, et quelles sont les principales étapes intervenant dans son processus de fabrication ?

Ce mémoire est structuré en trois chapitres :

- Le premier chapitre comporte une synthèse bibliographique qui inclut des notions générales sur les médicaments, une présentation du médicament Tenoryl® Plus 10/10 mg, ainsi que les concepts liés au contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques.
- Le deuxième chapitre décrit en détail les méthodologies du contrôle de la qualité des principes actifs, du mélange (association principes actifs + excipients), du produit semi-fini (comprimés nus au début, au milieu et à la fin du processus de compression) et du produit fini (comprimés enrobés),
- Le troisième chapitre est consacré à la présentation et la discussion de l'ensemble des résultats obtenus dans le chapitre précédent, afin de vérifier leur conformité aux normes exigées par la **PE,(2017)**.

Le mémoire est clôturé par une conclusion générale à laquelle s'ajoutent quelques perspectives.

Chapitre I
Synthèse
bibliographique

I.1. Généralités sur les médicaments :

I.1.1. Définition d'un médicament :

Il s'agit de toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives contre les maladies humaines ou animales, en vue d'établir un diagnostic médical, restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (Aiache et al., 2008).

I.1.2. Origine des médicaments :

L'étude de la provenance des médicaments s'inscrit dans un champ multidisciplinaire, combinant la pharmacognosie, la biotechnologie, la chimie ainsi que l'histoire des sciences médicales. Le tableau I illustre les principales origines des médicaments.

Tableau I : Les différentes origines des médicaments

Origine	Description	Exemples	Références
Origine végétale	Le phytomédicament est un produit thérapeutique dont le principe actif est exclusivement issu de plantes ou de parties de plantes. Ces substances peuvent être utilisées sous forme brute ou transformées en extraits standardisés.	-Morphine. -Digitaline. -Quinine.	(Oniyangi et Cohall, 2020)
Origine animale	Certaines hormones sont extraites à partir des glandes et des organes animaux pour combler quelques carences humaines.	-Hormones polypeptidiques extractives. -Insuline.	(Schlienger, 2018).
Origine Minérale	Les composés minéraux jouent un rôle important dans la thérapie des tumeurs, soit en tant que principes actifs, soit en tant qu'adjuvants.	-Phosphate. -Calcium. -Magnésium.	(Zhong et al., 2022).
Origine Microbienne	Un médicament d'origine microbienne est un médicament dont l'ingrédient actif (ou un précurseur de cet ingrédient) est produit par des micro-organismes tels que des bactéries, champignons, ou levures.	-Vaccin BCG (Contre la tuberculose). -Vaccin antigrippal.	(Rani et al., 2021).
Origine synthétique	Un médicament de synthèse est une molécule élaborée artificiellement par des réactions chimiques contrôlées. Ces substances peuvent être entièrement nouvelles ou inspirées de composés naturels.	- Amylocaïne. - Lévothyroxine.	(Chantrel, 2021).
Origine biotechnologique	Les médicaments issus des biotechnologies sont produits grâce à des techniques avancées telles que le génie génétique et le clonage.	-Hormones synthétisés par des bactéries recombinées (insuline, GH, LH, FSH).	(Hoch et Tambourin, 2009).

I.1.3. Types de médicaments :

I.1.3.1. Médicaments princeps :

On définit un médicament princeps comme étant le médicament d'origine ou de référence, à partir duquel les médicaments génériques sont élaborés (ANSM, 2023).

Le princeps bénéficie d'une protection par un brevet pour une durée spécifiée, habituellement de 10 à 15 ans, offrant ainsi à son créateur un droit exclusif de sa mise sur le marché. Après l'expiration de ce brevet, d'autres laboratoires seront autorisés à fabriquer et vendre des médicaments génériques contenant le même ingrédient actif, généralement à un coût moindre (ANSM, 2023).

I.1.3.2. Médicaments génériques :

On définit le médicament générique comme étant un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament d'origine, et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité (Camille, 2021).

La notion de médicament générique ne s'exprime pas de façon univoque. Selon son sens le plus souvent abordé, il se réfère à un médicament qui a fait l'objet d'un brevet expiré (ayant dépassé 20 ans d'exploitation par la firme qui l'a développé). ce médicament peut par la suite être fabriqué et mis sur le marché par plusieurs laboratoires pharmaceutiques à des prix abordables (Zouanti, 2013)

I.1.4. Composition d'un médicament :

Un médicament se compose généralement d'un ou plusieurs principes actifs, responsables de ses effets sur l'organisme humain, ainsi que d'une ou plusieurs substances inactives appelées : excipients (Burnand et Clarke, 2006).

I.1.4.1. Principe actif :

Le principe actif est défini comme étant tout élément d'un médicament conçu pour produire une action pharmacologique ou tout autre effet direct lié au diagnostic, au traitement ou à la prévention d'une maladie (Aiache et al., 2008).

I.1.4.2. Excipients :

Un excipient est toute substance, autre que le principe actif, incluse dans la composition d'un médicament ou utilisée lors de sa fabrication. Il contribue à diverses propriétés du médicament, telles que : sa stabilité, son profil biopharmaceutique, son apparence, son acceptabilité pour le patient et sa facilité de fabrication. La formulation d'un médicament intègre généralement plusieurs excipients (Aiache et al., 2008).

I.1.5. Classification des médicaments :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a créé un système de classification international pour les médicaments qu'on appelle : classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC). Ce système classe les médicaments en fonction de leur action sur l'organe ou le système du corps, ainsi que de leurs propriétés thérapeutiques, chimiques et pharmacologiques (Goirand et Bardou, 2012).

Le code ATC, composé de 7 caractères : LCCLCC (L est une lettre et C un chiffre), permet de catégoriser les médicaments de manière précise. Dans ce système, les médicaments sont classés en groupes à cinq niveaux différents :

Le premier niveau du code ATC se base sur une lettre pour le code du groupe anatomique. Il existe 14 groupes généraux qui sont récapitulés dans le tableau II.

Tableau II : Les groupes anatomiques et classes correspondantes du code ATC (**Vandamme et al., 2013 ; Goirand et Bardou, 2012**).

Groupes Anatomiques	Classes
A	Tractus digestif et métabolisme.
B	Sang et organes hématopoïétiques.
C	Système cardio-vasculaire.
D	Dermatologie.
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles.
H	Préparations hormonales systémiques.
J	Anti-infectieux.
L	Agents anti-néoplasiques et immuno-modulateurs.
M	Système musculaire et squelette.
N	Système nerveux.
P	Anti-parasitaires, insecticides.
R	Système respiratoire.
S	Organes sensoriels.
V	Variés (allergènes et autres produits).

Les médicaments sont par la suite classés en fonction de leurs caractéristiques thérapeutiques (niveau 2 qui correspond à deux chiffres numériques), puis selon leurs propriétés pharmacologiques (niveau 3 qui correspond à une lettre alphabétique), suivi par leur groupe chimique (niveau 4 qui correspond également à une lettre alphabétique), et pour finir, en se basant sur la substance chimique (niveau 5 qui représente deux chiffres numériques).

Exemple : Le code ATC C09BB04 de médicament Tenoryl®Plus correspond à la classification suivante :

C : Système cardiovasculaire.

C09 : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine.

C09B : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène.

C09BB : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène et inhibiteurs du canal du calcium.

C09BB04 : Périndopril et Amlodipine.

I.2. Généralités sur le médicament Tenoryl®Plus :

I.2.1. Description du médicament Tenoryl®Plus :

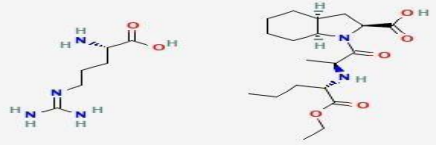
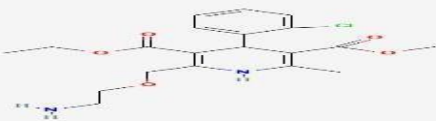
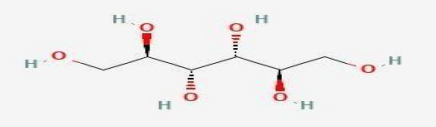
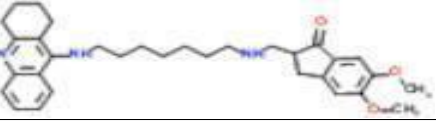
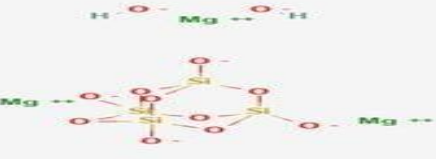
Tenoryl®Plus est un médicament générique sous forme de comprimés pelliculés 10/10mg, sous plaquettes thermoformées, conditionnées dans des boîtes de 30 unités. Il est fabriqué au sein du site de production Tabuk Pharmaceuticals-Rue Ben Boulaïd/Blida, sous la

Dénomination commune internationale (DCI) : Périndopril Arginine, Amlodipine besylate (ANSM, 2013).

I.2.2. Composition chimique du médicament Tenoryl®Plus :

Le médicament Tenoryl®Plus est une combinaison de deux principes actifs : Périndopril Arginine 10mg et Amlodipine besylate 10mg ; ainsi que de cinq excipients : mannitol, glycolate d'amidon sodique, talc, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium. Les caractéristiques de ces composants sont récapitulées dans **le tableau III**.

Tableau III : Caractéristiques des composants du médicament Tenoryl® Plus 10/10mg.

Composants	Formule chimique	Formule développée	Rôle	Masse molaire (g/mole)	Références
Principes actifs	Périndopril Argénine	<chem>C25H46N6O7</chem> 	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), utilisé pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque.	542,7	(ANSM, 2013) (Pharmacopée Européenne, 2017)
	Amlodipine besylate	<chem>C20H25ClN2O5</chem> 	Anti-hypertenseur, inhibiteur calcique et vasodilatateur.	408,9	(ANSM, 2013) (Pharmacopée Européenne, 2017)
Excipients	Mannitol	<chem>C6H14O6</chem> 	Diurétique osmotique, édulcorant, anti-glaucomeux et agent de charge alimentaire.	182,2	(Pharmacopée Européenne, 2017) (CNIB, 2025)
	Glycolate d'amidon sodique	<chem>C6H9NaO5</chem> 	Agent liant.	Entre 500 000 et 11 000 000	(NCIB, 2025)
	Talc	<chem>H2Mg3O12Si4</chem> 	Lubrifiant et anti-agglomérant.	379,27	(Pharmacopée Européenne, 2017) (NCIB, 2025)
	Dioxyde de silicium colloïdal	<chem>SiO2</chem> 	Anti-agglomérant.	60,084	(Pharmacopée Européenne, 2017)
	Stéarate de magnésium	<chem>C36H70MgO4</chem> 	Lubrifiant.	591,2	(CNIB, 2025)

I.2.3. Indications thérapeutiques :

Le médicament **Tenoryl®Plus** est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou des maladies coronariennes stables, les patients qui prennent déjà séparément des comprimés de Périndopril et d'Amlodipine, peuvent recevoir un comprimé de Tenoryl®Plus, qui contient ces deux principes actifs (ANSM, 2013).

I.2.4. Profil biopharmacologique :

I.2.4.1. Pharmacocinétique :

Le taux et le degré d'absorption du Périndopril et de l'Amlodipine contenus dans le médicament **Tenoryl®Plus** ne sont pas significativement différents de ceux qu'on retrouve dans les formulations individuelles :

- **Le Périndopril** : C'est une prodrogue rapidement absorbée par voie orale, avec un pic plasmatique en 1 heure et une demi-vie d'environ 1 heure. Il est transformé en Perindoprilate, dont la biodisponibilité est de 27 % et le pic est atteint en 3 à 4 heures. La prise alimentaire réduit cette transformation, d'où la recommandation de l'administrer le matin à jeun. Le Perindoprilate est éliminé par voie urinaire, avec une demi-vie terminale de 17 heures, permettant un équilibre en 4 jours (ANSM, 2013).

- **L'Amlodipine** : Ce principe actif est entièrement absorbé après administration orale, avec un pic plasmatique entre 6 et 12 heures et une biodisponibilité de 64 à 80 %. Il est lié à 97,5 % aux protéines plasmatiques. La biodisponibilité n'est pas affectée par les repas. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 35 à 50 heures, ce qui permet une prise quotidienne unique. L'amlodipine est principalement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, dont 60 % sont excrétés par les urines (ANSM, 2013).

❖ **Remarque** : Le tableau de l'**Annexe A** présente en détail le parcours pharmacocinétique du Périndopril et de l'Amlodipine.

I.2.4.2. Pharmacodynamie :

- **Le Périndopril** : C'est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (une substance vasoconstrictrice). En bloquant cette enzyme, il réduit la production d'angiotensine II, augmentant ainsi l'activité de la rénine et diminuant la sécrétion de l'aldostérone. Cette inhibition entraîne également une augmentation de la bradykinine, favorisant l'effet hypotenseur. L'effet du Périndopril est assuré par son métabolite actif : le Périndoprilate (ANSM, 2013). L'effet du Périndopril chez les sujets hypertendus et ceux atteints de coronaropathies stables est récapitulé dans le **tableau IV**.

Tableau IV : Effet du Périndopril chez les hypertendus et ceux atteints de coronaropathies stables (ANSM, 2013).

Situation pathologique	Effets
Hypertension artérielle	- Il abaisse les pressions systolique et diastolique en réduisant les résistances vasculaires, augmentant ainsi le débit sanguin périphérique, sans affecter la fréquence cardiaque. - Son effet antihypertenseur est optimal entre 4 et 6 heures après la prise et dure au moins 24 heures.
Maladie coronarienne stable	- Il réduit de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde.

• **L'Amlodipine** : C'est un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'entrée des ions calcium dans les cellules du muscle cardiaque et des muscles lisses vasculaires, provoquant ainsi une vasodilatation (ANSM, 2013). L'effet de l'Amlodipine chez les sujets atteints de coronaropathies et ceux souffrant d'insuffisance cardiaque est récapitulé dans le **tableau V**.

Tableau V : Effet de l'Amlodipine sur les sujets atteints de coronaropathies et ceux ayant une insuffisance cardiaque (ANSM, 2013).

Situation pathologique	Effets
Coronaropathie	- Il améliore la circulation sanguine vers le cœur, ce qui permet de prévenir les complications graves et de limiter les interventions médicales lourdes.
Insuffisance cardiaque	- Il n'aggrave pas la fonction cardiaque ni la tolérance à l'effort. - Il n'augmente pas le risque de décès ou d'aggravation de la maladie.

I.2.5. Effets indésirables du médicament Tenoryl® Plus :

Comme tout médicament, **Tenoryl® Plus** peut entraîner des effets indésirables, bien que leur apparition ne soit pas systématique chez tous les patients (ANSM, 2013), dont les plus fréquemment enregistrés sont :

- Respiration sifflante soudaine, douleur thoracique, essoufflement ou difficulté respiratoire.
- Gonflement des paupières, du visage ou des lèvres.
- Gonflement de la langue et de la gorge, entraînant de grandes difficultés respiratoires.
- Réactions cutanées sévères, notamment : éruption cutanée intense, urticaire, rougeur de la peau sur l'ensemble du corps, démangeaisons sévères, apparition de vésicules, desquamation et gonflement de la peau, inflammation des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ou autres réactions allergiques.
- Vertiges ou étourdissements sévères.
- Crise cardiaque, battements du cœur inhabituellement rapides ou anormaux, douleurs thoraciques.
- Inflammation du pancréas pouvant entraîner une douleur abdominale et dorsale sévère accompagnée d'un très grand malaise.

I.3. Concepts liés à la qualité pharmaceutique :

I.3.1. Définition de qualité :

Selon la norme ISO, la qualité est définie comme étant l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. Cette définition est adaptée pour garantir que les produits répondent aux besoins des patients et aux exigences réglementaires, telles que l'ISO 9001 pour la gestion de la qualité et l'ISO 15378 pour les emballages primaires des médicaments. Ces normes complètent les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les lignes directrices de l'ICH (International Conference on Harmonisation), qui sont spécifiques à l'industrie pharmaceutique (Brossard et al., 2016). Il est utile de rappeler que :

- **ISO 9001** : Est la norme définissant la nécessité de systématiser et de formaliser un grand nombre de processus d'entreprise au sein d'un ensemble de procédures, et de documenter cette mise en œuvre (Tari et al., 2012).

- **ISO 15378** : Est une norme internationale spécifique au secteur pharmaceutique décrivant les exigences réglementaires des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Elle couvre notamment la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage et la distribution des produits pharmaceutiques. (Sather et al., 2018).

I.3.2. Assurance de qualité :

L'assurance de la qualité est un concept global, réunissant tous les facteurs individuels ou collectifs pouvant impacter la qualité d'un produit, elle regroupe l'ensemble des mesures mises en place pour garantir que les médicaments fabriqués répondent aux normes de qualité requises pour leur utilisation prévue. Elle inclut aussi les bonnes pratiques de fabrication (Le Hir et al., 2009).

I.3.3. Les bonnes pratiques de fabrication :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme un élément essentiel de l'assurance qualité. Elles visent à garantir que les produits sont fabriqués et contrôlés de manière homogène, conformément aux normes de qualité requises pour leur utilisation et aux exigences spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché (Brossard et al., 2016).

I.3.4. Contrôle de la qualité d'un médicament :

I.3.4.1. But du contrôle de la qualité :

Le contrôle de qualité comprend l'échantillonnage, les spécifications, les tests ainsi que l'organisation, la documentation et l'autorisation. Pour garantir que tous les essais nécessaires sont réalisés et que les matières premières, les articles de conditionnement et les médicaments ne sont mis à la vente, distribués ou utilisés que s'ils sont conformes aux critères de qualité appropriés (CliCours, 2023).

I.3.4.2. Types des contrôles de qualité :

I.3.4.2.1. Contrôle physico-chimique :

Ce contrôle permet de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments avant sa mise sur le marché, en se basant sur des analyses physico-chimiques (Pharmacopée Européenne, 2013). Selon la Pharmacopée européenne (2014), ce processus de contrôle inclut :

- L'évaluation des caractéristiques organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (aspect, couleur).
- L'identification et la quantification du ou des principes actifs.
- La détection et la quantification des impuretés potentielles.
- L'évaluation des propriétés pharmaco-techniques en lien avec la forme pharmaceutique (teneur en eau, dissolution, uniformité de la masse/teneur/taille des particules).

I.3.4.2.1. Contrôle microbiologique :

Le contrôle microbiologique est un élément essentiel du contrôle qualité dans la fabrication de produits pharmaceutiques. Il est effectué tout au long du processus de production, depuis la matière première jusqu'au produit final (Ragued et Guerch, 2019).

L'analyse microbiologique vise à détecter les contaminations provoquées par des micro-organismes, soit par le dénombrement des germes aérobies viables totaux, des levures et moisissures ou bien par la recherche des germes spécifiques (*E. coli*). Leur présence ou leur développement peut entraîner la libération de toxines ou altérer la qualité du produit et le rendre non conforme. Le choix de la méthode dépend de la nature du produit et du type des micro-organismes recherchés (Pharmacopée Européenne, 2017).

Chapitre II

Matériel et méthodes

II.1. Présentation de l'organisme d'accueil :

II.1.1. Tabuk Pharmaceuticals :

Tabuk Pharmaceuticals est une entreprise pharmaceutique, fondée en 1994, dont la direction générale principale est située à Riyad, capitale de l'Arabie saoudite (figure 01). Elle dispose de plus de 250 produits génériques d'une ampleur thérapeutique très étendue, à la fois de bonne qualité et respectant la réglementation sur les marchés du Moyen-Orient et celui du Maghreb. Son centre de recherche et de développement est localisé à Amman (Jordanie) et possède quatre sites de production, dont deux situées en Arabie saoudite (Tabuk, Dammam), un en Algérie (Blida) et un au Soudan (Khartoum).

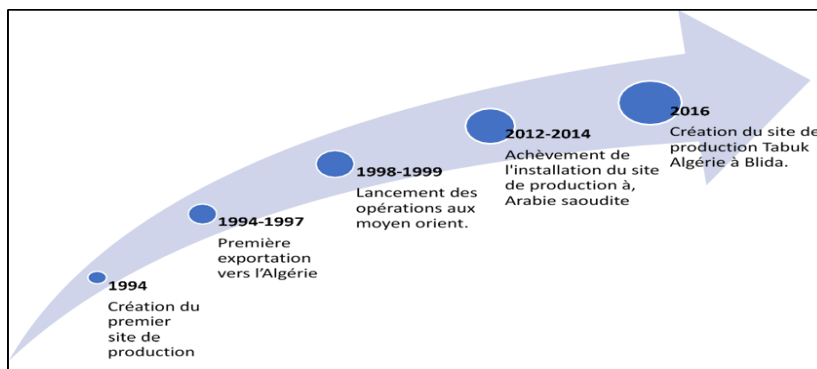


Figure 01 : Chronologie du développement de l'entreprise Tabuk Pharmaceuticals.

II.1.2. Tabuk Pharmaceuticals-Algérie :

La filiale Tabuk Algérie, créée en 2016 à Blida (zone industrielle Sidi Abdelkader), est une entreprise pharmaceutique spécialisée dans la fabrication de formes sèches non antibiotiques (comprimés et capsules). Elle a une capacité de production de plus de 20 millions de boîtes par an. L'usine est construite selon des normes internationales et dispose de technologies modernes pour la production et le contrôle qualité.

Notre stage s'est étalé sur un mois (Du 17 Février au 20 Mars 2025), Au niveau du laboratoire de contrôle qualité (LCQ) de cette filiale. La figure 02 illustre les différents locaux de ce laboratoire.

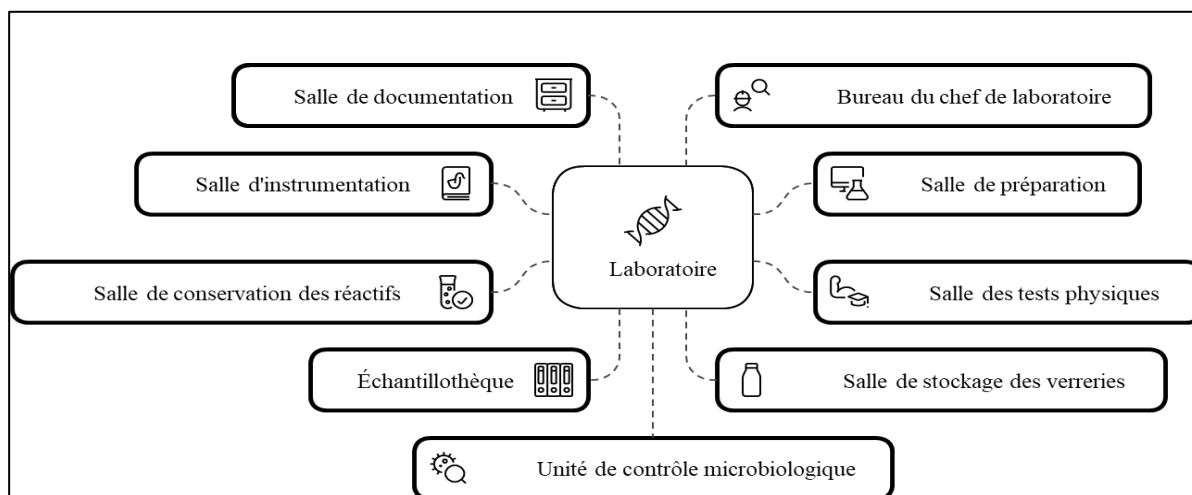


Figure 02 : Organisation du laboratoire de contrôle qualité.

Dans ce travail, nous avons parcouru toutes les étapes requises pour le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique du médicament Tenoryl®Plus 10/10 mg, depuis la matière première (analyse des principes actifs) jusqu'au produit fini, afin de vérifier sa conformité, en faisant référence aux normes de la 9^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne PE, (2017).

II.2. Le parcours de fabrication de Tenoryl®Plus 10/10 mg :

La fabrication de Tenoryl®Plus est une opération complexe, qui repose sur un processus rigoureux structuré en plusieurs étapes critiques, allant de la réception des matières premières jusqu'à la libération du lot fini. Chacune de ces étapes joue un rôle essentiel dans la qualité du produit final. Les matières premières sont soumises à des procédures précises telles que l'échantillonnage, l'analyse qualité et la pesée, avant d'être intégrées dans des processus de transformation comme le mélange, la granulation, le séchage et la compression. À chaque phase, des vérifications et des contrôles physico-chimiques sont effectués afin de garantir la stabilité, la sécurité et l'efficacité du médicament. La chronologie des opérations réalisées lors de la production de ce médicament est détaillée en **annexe B** (tableau XXVII).

II.3. Matériel :

Il est représenté principalement par la verrerie, les appareillages et les réactifs (voir **annexe B**). Ces derniers ont été utilisés pour réaliser une série d'analyses et des tests sur le médicament Tenoryl®Plus 10/10 mg (figure 03), au cours du processus de production, à savoir :

- Les PA (Périndopril argénine, Amlodipine besylate).
- Le mélange (les deux PA+ excipients).
- Le produit semi-fini.
- Le produit fini.

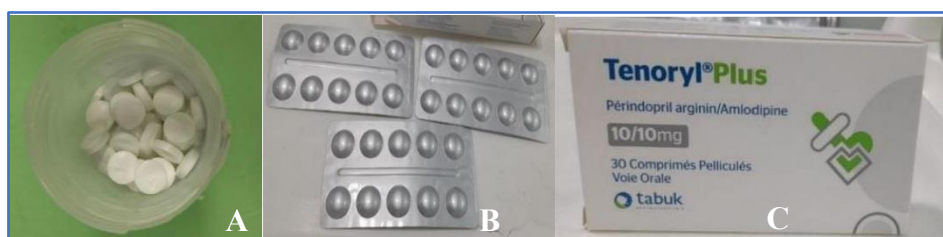


Figure 03 : Le médicament Tenoryl®Plus sous forme de comprimés (A), avec emballage primaire/blister (B), et avec emballage secondaire (C) (**Photo originale, 2025**).

Les teneurs des principes actifs de Tenoryl®Plus sont représentés avec leurs formules chimiques en tableau VI.

Tableau VI : Teneurs et compositions chimique des principes actifs.

Composants	Périndopril Arginine	Amlodipine besylate	Références
Formule chimique	$C_{25}H_{46}N_6O_7$	$C_{20}H_{25}ClN_2O_5$	(ANSM, 2013) (Pharmacopée Européenne, 2017)
Quantité par comprimé	10 mg/Cp	10 mg/Cp	

II.4 Méthodes : La figure 04 représente le schéma récapitulatif des méthodes de contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique effectuées durant la production du médicament Tenoryl®Plus 10/10 mg.

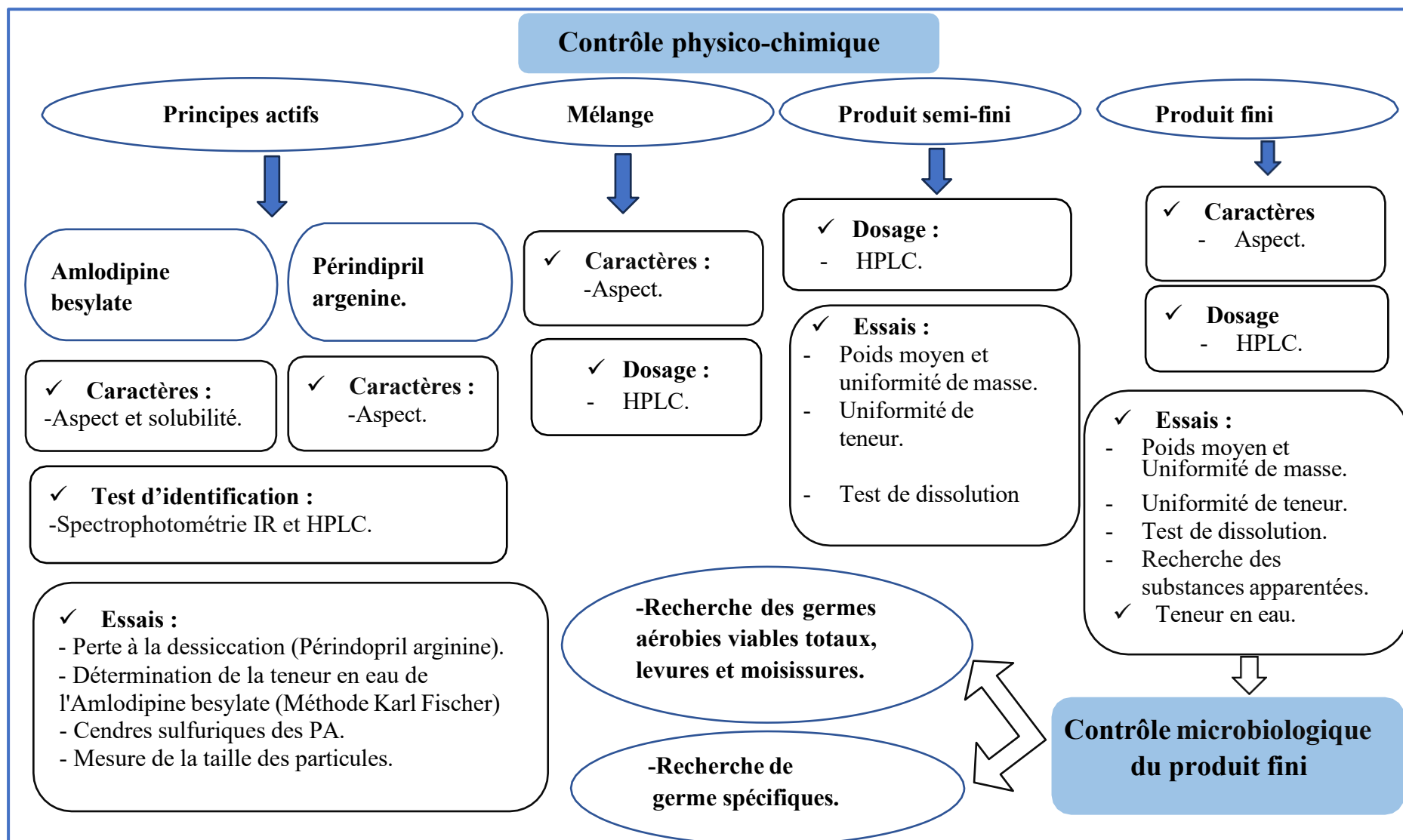


Figure 04 : Schéma récapitulatif des méthodes de contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique du médicament Tenoryl®Plus.

II.4.1. Échantillonnage :

Avant de procéder à la pesée et la formulation du médicament, il est indispensable d'effectuer un échantillonnage des matières premières impliquées dans sa préparation (principes actifs, excipients), pour vérifier qu'ils sont conformes, pures, et sans danger. Une autre phase d'échantillonnage est recommandée après la formulation (mélange), à partir des comprimés nus (CN) et à partir du produit fini (PF). Ce processus est effectué conformément aux exigences réglementaires des Bonnes Pratiques de Fabrication adoptées par la filiale Tabuk.

- **Echantillonnage des PA :**

Le prélèvement de l'échantillon se fait par une spatule stérile à partir des contenants (sacs, bidons, boîtes), chaque échantillon doit porter une étiquette qui inclus : le nom de la matière première prélevée, le numéro de lot, le numéro d'enregistrement, la date de prélèvement et de péremption du produit, ainsi que le nom du fournisseur.

Au cours de cet échantillonnage, il est indispensable de prélever une petite quantité de la matière première à différents niveaux du contenant.

- **L'échantillonnage du mélange (M) :**

Le prélèvement du mélange se fait à l'aide d'une spatule stérile après l'incorporation des principes actifs (PA) et des excipients. C'est une étape importante pour vérifier l'homogénéité et pour réaliser les tests de contrôle de qualité. L'échantillonnage est effectué à partir de 7 points distincts du mélange préparé.

- **L'échantillonnage des comprimés nus (CN) :**

Les prélèvements des comprimés nus (50 comprimés) au cours du processus de fabrication se fait toutes les 15 minutes (au début, au milieu et à la fin de la compression) en vue de réaliser des essais de contrôle qualité.

- **L'échantillonnage du produit fini (PF) :**

Le prélèvement du produit fini est réalisé à la fin de la production (après conditionnement), les boîtes sont prises au hasard à partir du magasin de stockage.

On a choisi 6 boîtes, 3 boîtes (provenant de 3 lots différents) pour les tests physico-chimiques et 3 boîtes pour le test microbiologique.

II.4.2. Contrôle physico-chimique des PA :

Dans cette étude, nous avons procédé au contrôle physico-chimique des principes actifs exclusivement en tant que matières premières, à savoir : **Périndopril argénine** et **Amlodipine besylate**.

Les différentes méthodes de contrôle physico-chimique utilisées pour réaliser ce travail sont celles préconisées par la **Pharmacopée Européenne, (2017)**.

II.4.2.1. Caractérisation de l'aspect des PA (Périndopril argénine et Amlodipine besylate) :

- **Principe :** Il consiste à effectuer une vérification visuelle de la substance à examiner. Le tableau VII indique les étapes élaborées pour vérifier l'aspect des PA.

Tableau VII : Étape de la procédure suivit pour vérifier l'aspect des PA.

Mode opératoire	Norme
Pour effectuer une détection visuelle de l'échantillon prélevé, il convient de déposer l'équivalent de 1 g sur un fond blanc afin de noter sa couleur et son apparence.	Une poudre blanche ou presque blanche aussi bien pour Périndopril argénine que pour Amlodipine besylate.

II.4.2.2. Caractérisation de la solubilité de l'Amlodipine besylate :

- **Principe** : La solubilité d'une substance à une température donnée est la quantité maximale de la substance qui peut être dissoute dans une quantité donnée de solvant à cette température.

Le tableau VIII présente le protocole utilisé pour tester la solubilité de l'Amlodipine besylate.

Tableau VIII : Étapes de la procédure suivit pour vérifier la solubilité de l'Amlodipine besylate.

Mode opératoire	Norme
Introduire une quantité de 1g de la poudre de l'Amlodipine besylate dans quatre tubes à essais : le premier tube contient 10 ml d'eau distillée, le deuxième tube contient 10 ml le méthanol, le troisième tube contient 10 ml d'éthanol absolu 99,9°, alors que le quatrième contient 10 ml le 2-propanol, le tout est maintenu à température ambiante. Ensuite agiter à l'aide d'un agitateur mécanique et par une évaluation visuelle, on détermine la solubilité.	-Soluble dans l'eau distillée. -Librement soluble dans le méthanol. -Modérément soluble dans l'éthanol absolu (99,9°). -Légèrement soluble dans le 2-propanol.

- ❖ **Remarque** : Le test de solubilité est effectué pour l'Amlodipine besylate parce qu'il est requis par les pharmacopées en raison de son action sur la biodisponibilité (**Bulsara et al., 2025**). En revanche, il n'est pas effectué pour le Périndopril argénine, dans la mesure où il est instable en solution et extrêmement sensible à l'humidité et que sa monographie n'exige pas ce test (**Wzgarda et al., 2025**).

II.4.2.3. Identification des PA :

II.4.2.3.1 Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge IR :

Ce test est réalisé par la spectrophotométrie *IR Affinity-1S* de la marque *SHIMADZU*, dans le but d'identifier les deux PA (Périndopril argénine et Amlodipine besylate), en les comparant avec leurs molécules de référence SCR.

- **Principe** :

La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge repose sur l'absorption de certaines longueurs d'onde de la lumière infrarouge par un échantillon. Lorsque l'échantillon est exposé

à un rayonnement infrarouge, les photons IR excitent les modes vibrationnels des liaisons chimiques présentes dans les molécules.

Chaque groupe fonctionnel possède une signature vibratoire unique, ce qui permet, en analysant le spectre d'absorption, d'identifier les groupes fonctionnels, de déterminer la structure moléculaire, et de caractériser les propriétés physiques comme le degré d'ordre, le stress mécanique ou encore certaines caractéristiques optiques (**Humbert et al., 2012**).

- **Mode opératoire :**

L'identification des PA (Périndopril argénine et Amlodipine besylate) par IR a été réalisée conformément aux détails présentés dans le tableau IX.

Tableau IX : Étapes de préparation de la solution à analyser et la solution témoin pour chaque PA par spectrophotométrie IR.

	Périndopril argénine	Amlodipine besylate
Témoin	Introduire environ 1 mg de Périndopril argénine SCR dans le compartiment destiné à l'échantillon de l'équipement.	Mettre environ 1 mg d'Amlodipine besylate SCR dans le compartiment échantillon de l'équipement.
Échantillon à analyser	Peser précisément 1 mg de Périndopril argénine, à l'aide d'une spatule propre, puis le transférer dans le compartiment prévu pour l'échantillon de l'équipement.	Prélever environ 1 mg de l'Amlodipine besylate à l'aide d'une spatule propre, puis le déposer dans le compartiment échantillon de l'appareil.
Norme	Le spectre d'essai doit être semblable au spectre de référence.	

II.4.2.3.2 Identification par HPLC :

Ce test est réalisé par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) de marque *Watares*, équipée d'un détecteur ultraviolet (UV), afin de s'assurer que chaque PA est identique à sa molécule de référence (SCR).

La HPLC est une technique de séparation et de quantification chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire (**PE, 2017**).

- **Principe :**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans une colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté, puis transporté à travers ce système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (**Colomb, 2010**).

- **Mode opératoire :**

L'identification du l'Amlodipine besylate et du Périndopril argénine par HPLC se fait selon deux modes d'élution différents.

L'Amlodipine besylate est identifiée en mode isocratique, où la composition de la phase mobile reste constante tout au long de l'analyse (1 seule phase mobile). En revanche, le Périndopril argénine est identifié en mode gradient, dans lequel deux phases mobiles (souvent appelées A et B) sont utilisées. L'analyse commence avec un certain pourcentage de la phase A, qui évolue progressivement en faveur de la phase B au cours de la séparation (tableau X).

❖ **Remarque :**

Les préparations des phases mobiles ainsi que les conditions chromatographiques pour les deux PA sont illustrées en en **Annexe D** (tableaux XXXIV et XXXVIII).

Tableau X : Étapes de préparation de la solution à analyser et la solution témoin pour l'identification des PA par HPLC.

	Périndopril argénine	Amlodipine besylate
Préparation de la solution standard (témoin)	Préparation de la solution standard 1 et 2 : 1- Peser 28mg de Périndopril tertia-butylamin WS dans une fiole de 100ml, dissoudre avec 70 ml de diluant, agiter puis compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec le même diluant. 2- La solution préparée est filtrée à travers une membrane de filtration 0,45µm, versée dans une cupule de 2ml, et enfin analysée par HPLC (La stabilité de cette solution est de 6h).	1-Faire dissoudre 50mg d'Amlodipine besylate SCR dans la phase mobile puis compléter le volume jusqu'à 50 ml. 2-Prélever 5 ml de cette solution et compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec la phase mobile. 3- La solution préparée est filtrée à travers une membrane de filtration 0,45µm, versée dans une cupule de 2ml, et enfin analysée par HPLC.
Préparation de la solution échantillon	1-Dans une fiole jugée de 100 ml, on fait dissoudre 34mg de l'échantillon dans 70ml de diluant, après agitation, on complète ce volume avec le diluant jusqu'au trait de jauge. 2- La solution préparée est filtrée à travers une membrane de filtration 0,45µm, versée dans une cupule de 2ml, et enfin analysée par HPLC.	1-Mettre 50 mg d'Amlodipine besylate dans une fiole de 50 ml avec 10 ml de phase mobile. 2-Agiter, puis compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec la phase mobile. 3-Diluer 5ml et compléter à 100ml avec la phase mobile, puis filtrer par une membrane de filtration 0,45µm, et verser dans une cupule pour l'analyser par HPLC.

❖ **Remarque :**

- ✓ Il est indispensable de garder les solutions standards et échantillons à l'abri de la lumière.
- ✓ Les différentes préparations nécessaires à cette analyse, notamment le tampon et la phase mobile ainsi que les conditions chromatographiques sont tous détaillés en **Annexe D**.

Le nombre et le type d'injections effectuées pour chaque PA dans l'appareil HPLC sont récapitulés dans le tableau XI.

Tableau XI : Nombre et types d'injection lors de l'identification des PA par HPLC.

Amlodipine besylate		Périndopril Argénine	
Solutions injectées	Nombre d'injections	Solutions injectées	Nombre d'injections
Phase mobile	×1	Phase mobile	×1
Standard 01	×6	Diluant	×1
Standard 02	×2	Standard 01	×6
Échantillon	×1	Standard 02	×2
Solution standard (Relecture)	×1	Échantillon 01	×2
		Échantillon 02	×2
		Standard 01 (Relecture)	×1

- **Teneur des PA**

La teneur en pourcentage de chaque PA, dans les solutions échantillons, est calculée automatiquement par un logiciel d'analyse de données *Empower™3* via la formule illustrée en **Annexe D** (tableau XXXIV).

- ✓ **Norme :**

- La teneur en pourcentage de l'Amlodipine besylate doit être incluse dans l'intervalle [90% -110%], alors qu'elle doit être incluse dans l'intervalle [95% -101%] pour le Périndopril argénine.

II.4.2.4. Essais de pureté des PA :

L'évaluation du degré de pureté des PA est réalisée grâce à la détermination de deux paramètres physico-chimiques, selon les recommandations de **la PE (2017)**, à savoir : l'essai de perte à la dessiccation et la recherche des cendres sulfuriques.

II.4.2.4.1 Essai de perte à la dessiccation du Périndopril argénine :

- **Principe :**

L'essai de perte à la dessiccation permet de contrôler l'humidité résiduelle définie dans la matière première analysée.

- **Mode opératoire :**

Un creuset vide est séché dans l'étuve à 105°C pendant 15min et pesé, ensuite, 1g du Périndopril argénine est pesé dans le creuset puis séché dans l'étuve à 105°C pendant 2h, après le creuset est refroidi dans un dessiccateur et pesé à nouveau. Le pourcentage de perte à la dessiccation (%) est calculé selon la formule suivante :

$$Pd\% = \frac{Pe - (Pf - Pv)}{Pe} \times 100$$

Avec :

Pd : Pourcentage de perte à la dessiccation (%).

Pv : Poids de capsule vide (g).

Pe : Prise d'essai (g).

Pf : Poids final de la capsule (g).

- ✓ **Norme :** Le pourcentage de perte à la dessiccation doit être $\leq 0,1\%$.

II.4.2.4.2. Détermination de la teneur en eau de l'Amlodipine besylate (Méthode Karl Fischer) :

La méthode Karl Fischer (KF) est une technique analytique couramment utilisée pour déterminer la teneur en eau pour une grande variété de substances, cette analyse est réalisée à l'aide du titrateur Karl Fischer V60 de marque *METTLER TOLEDO*.

- **Principe :**

Ce titrage repose sur l'utilisation de l'iode comme réactif, en présence d'un solvant alcoolique et d'une base pour maintenir le pH.

L'iode peut être introduit de façon volumétrique ou généré in situ par voie colorimétrique, la quantité d'eau étant alors déterminée à partir du nombre d'électrons transférés durant la réaction.

La méthode KF se distingue par sa rapidité, sa précision et sa fiabilité, tout en nécessitant peu de préparation (**Balwant et Dan, 2025**).

- **Mode opératoire :**

- 1- Allumer le titrateur.
- 2- Vérifier que l'appareil est bien calibré.
- 3- Mettre 50ml de méthanol et hydranal-Composite goutte à goutte dans la cellule du titrateur :

Rôle du méthanol : favorise la miscibilité de l'eau.

Rôle de l'hydranal-Composite : contient l'iode I_2 , le SO_4 , l'imidazole et le 2-méthylimidazole

- 4- Allumer l'agitation dans la cellule.
- 5- Cliquer sur (déterminer l'échantillon).
- 6- Peser environ 1g d'Amlodipine besylate.
- 7- Lorsque la réaction entre l'Iode I_2 et l'eau est fini, le titrateur s'arrête automatiquement.
- 8- Les résultats s'affichent sur l'écran de titrateur.

✓ **Norme :** Le pourcentage Teneur en eau doit être $\leq 0,5 \%$.

II.4.2.4.3. Recherche du pourcentage des cendres sulfuriques dans les PA :

- **Principe :**

Le principe des cendres sulfuriques repose sur une méthode d'analyse gravimétrique visant à déterminer la teneur en résidus minéraux inorganiques d'une substance après traitement à l'acide sulfurique et calcination. Cette technique est couramment utilisée dans le domaine pharmaceutique pour évaluer la pureté des produits et identifier les éléments minéraux présents (**PE, 2017**).

- **Mode opératoire :**

Un creuset vide de platine est séché dans un four à moufle à $600 \pm 50^\circ C$ pendant 30 min, après refroidissement dans un dessiccateur, ce creuset est pesé vide.

Peser avec précision 1 g du PA dans le creuset et l'humecter avec de l'acide sulfurique. Chauffer doucement à une température aussi basse que possible jusqu'à ce que l'échantillon soit complètement carbonisé et que des fumées blanches ne soient plus évoluées : Puis mettre à $600 \pm 50^\circ C$, jusqu'à ce que le résidu soit complètement incinéré puis remettre dans le dessiccateur et peser à nouveau. Le pourcentage des cendres sulfuriques (%) est calculé selon la formule :

$$Cs = \frac{Pf - Pv}{Pe} \times 100$$

Avec :

Cs : Pourcentage des cendres sulfuriques (%).

Pf : Poids de creuset final (g).

Pv : Poids de creuset vide (g).

Pe : Prise d'essai (g).

- ✓ **Norme** : Le pourcentage des cendres sulfuriques doit être $\leq 0,1\%$ pour le Périndopril argénine alors qu'il doit être $\leq 0,2\%$ pour l'Amlodipine besylate.

II.4.2.4.4. Mesure de la taille des particules des PA :

Le MasterSizer est un granulomètre laser utilisé pour mesurer la taille des particules, basé sur la technologie de diffraction laser. Il est utilisé pour analyser la distribution de taille des particules dans divers matériaux, qu'ils soient sous forme de poudres sèches ou suspensions liquides. Cet appareil est largement adopté dans les laboratoires de recherche et les industries pour garantir la qualité des produits et optimiser les processus (ATA Scientific, 2025).

• Principe

L'analyseur MasterSizer projette un faisceau laser à travers un échantillon de particules dispersées (dans un liquide ou dans l'air). Les particules diffractent la lumière laser en fonction de leur taille : les grandes particules diffractent la lumière à de petits angles, tandis que les petites particules la diffractent à de grands angles. La lumière diffractée est mesurée au moyen d'un multi-détecteur, et les données numériques représentant le profil de diffusion sont enregistrées pour l'analyse. Ces données de diffusion sont ensuite transformées, au moyen d'un modèle optique et d'un algorithme mathématique appropriés, afin d'obtenir une distribution granulométrique (PE, 2017).

• Mode opératoire :

La méthode d'analyse de la taille des particules est consignée dans le tableau XII.

Tableau XII : Étapes de la procédure adoptée pour mesurer la taille des particules des PA.

	Périndopril argénine	Amlodipine besylate
Méthode	Mettre une aliquote de la poudre du Périndopril argénine dans le compartiment échantillon de l'analyseur.	Mettre une aliquote de la poudre d'Amlodipine besylate dans le compartiment destiné aux échantillons de l'analyseur.
Norme	On dit que la granulométrie est conforme lorsque : - Pour les particules $\leq 53\mu\text{m}$, la norme est $\geq 50\%$. - Pour les particules $\geq 250\mu\text{m}$, la norme est $\leq 20\%$.	La conformité granulométrique est assurée lorsque : - Pour les particules $\leq 250\mu\text{m}$, la norme est $\geq 100\%$. - Pour les particules $\leq 50\mu\text{m}$, la norme est $\geq 60\%$.

- ❖ **Remarque :** Pour les particules du Périndopril argénine d'une taille comprise entre 53 et 250, elles sont acceptables et n'ont pas besoin de subir ce test.

II.4.3. Contrôle physico-chimique du mélange (M) :

II.4.3.1. Caractérisation de l'aspect du mélange :

Le tableau XIII indique les étapes à suivre pour vérifier l'aspect du mélange (M), qui est obtenu après l'addition des excipients.

Tableau XIII : Procédure adoptée pour vérifier l'aspect du mélange.

Mode opératoire	Norme
-On prend 1g de la poudre du M et la mettre sur une feuille blanche, puis on observe son aspect à l'œil nu.	-Les grains sont de couleur blanche à blanc cassé.

II.4.3.2. Dosage du mélange par HPLC :

Ce test est réalisé à l'aide d'un HPLC de marque *Watares*, équipé d'un détecteur ultraviolet (UV). Il a pour objectif de contrôler la conformité du mélange analysé par rapport aux molécules de référence (SCR).

Le temps de rétention du pic principal des solutions échantillons doit correspondre à celui de la solution standard obtenue lors du dosage.

- Préparation des solutions standard 1 et 2 :

Peser précisément 25 mg de Périndopril argénine ainsi que 34,7 mg d'Amlodipine besylate. Le mélange des deux substances est ensuite transféré dans une fiole jaugée de 50 ml, à laquelle on ajoute 35 ml de la phase mobile préalablement préparée. La solution obtenue est placée dans un bain à ultrasons et soniquer jusqu'à dissolution complète des composés. Enfin, on complète le volume de la fiole jusqu'à 50 ml avec la même phase mobile, puis on agite afin d'homogénéiser la solution.

- Préparation de la solution échantillon :

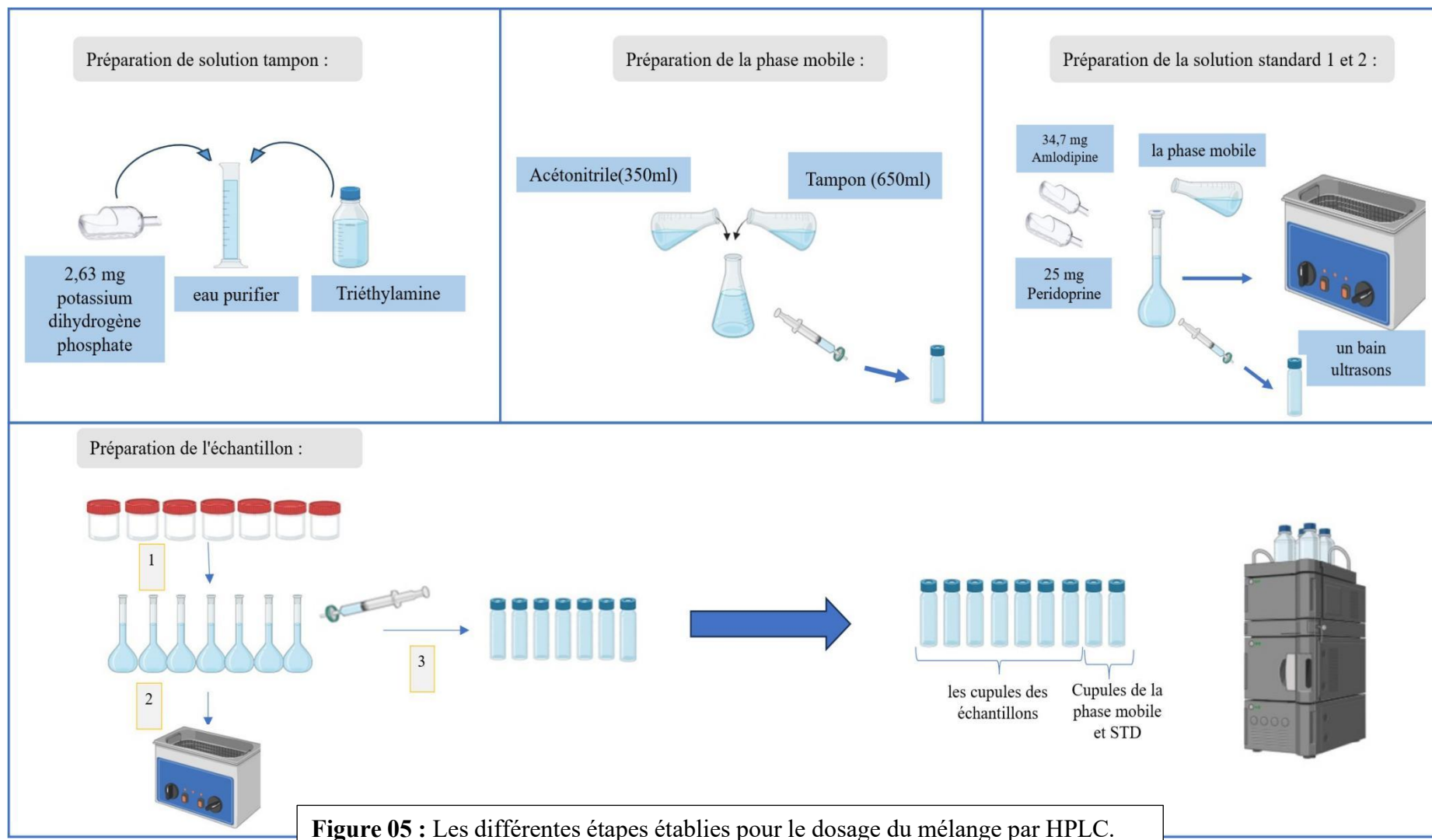
La préparation de l'échantillon commence par l'introduction de 512,5 mg du mélange prélevé dans chacune des sept boîtes issues de l'étape d'échantillonnage (réalisée à partir de sept points distincts du mélange préparé) dans sept fioles jaugées de 50 ml. Ensuite, 35 ml de phase mobile sont ajoutés dans chaque fiole. Le mélange est ensuite placé dans un bain à ultrasons, où il subit une sonication de 20 minutes, avec une agitation toutes les cinq minutes, afin d'assurer une homogénéisation optimale. À l'issue de cette étape, chaque fiole est complétée jusqu'au trait de jauge avec la phase mobile.

Le contenu de chaque fiole est alors agité, puis filtré à travers une membrane de filtration de 0,45 µm pour éliminer toutes les particules indésirables. Les sept échantillons ainsi préparés sont transférés dans des cupules, prêtes à être introduites dans le système HPLC pour l'analyse.

Les différentes étapes établies pour le dosage du mélange par HPLC sont détaillées dans la figure 05.

❖ Remarque :

- Les différentes préparations nécessaires à cette analyse, notamment le tampon et la phase mobile ainsi que les conditions chromatographiques sont décrites en détail dans l'**Annexe D** (Tableau XXXIV).
- La même méthode est adoptée pour la préparation de la solution de standard 1 et 2 dans le but d'assurer la reproductibilité et la fiabilité des données générées par le système HPLC, tout en vérifiant la stabilité chimique du standard pendant toute la durée de l'analyse.



Le nombre et le type d'injections effectuées dans l'appareil HPLC sont récapitulés dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Nombres et types d'injection lors de l'identification des PA par HPLC.

Solutions injectées	Nombre d'injections
Phase mobile	×01
Standard 01	×06
Standard 02	×02
Echantillon 1... à 7	×01
Standard 01 (Relecture)	×01

- **Teneur des PA dans le mélange :**

La teneur en pourcentage de chaque PA dans les solutions échantillons est calculée automatiquement par un logiciel d'analyse des données *Empower™3* via la formule illustrée en **Annexe D** (Tableau XXXIX).

- ✓ **Norme :**

La teneur individuelle et moyenne des PA doit être incluse dans l'intervalle [90%-110%].

II.4.4. Contrôle physico-chimique de produit semi-fini (Comprimés nus) :

Le produit semi fini correspond à l'étape où le comprimé n'est pas pelliculé, et son contrôle physico-chimique consiste à suivre et vérifier le cycle de fabrication industriel de Tenoryl® Plus 10/10 mg, aboutissant à un produit fini qui répond aux exigences du dossier technique de la pharmacopée européenne.

Dans le cadre du contrôle qualité, trois échantillons de CN ont été prélevés respectivement au début, au milieu et à la fin de l'étape de compression (figure 06). Ces échantillons ont ensuite été soumis à des protocoles analytiques physico-chimiques afin d'évaluer la conformité du produit tout au long du processus de fabrication.

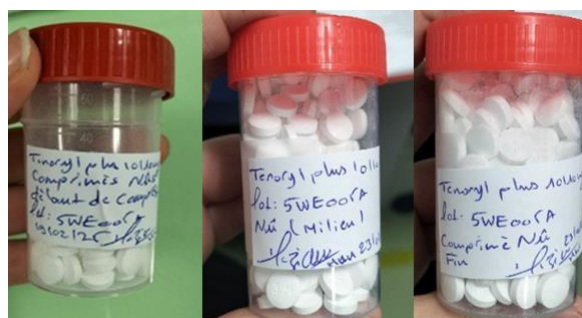


Figure 06 : Les échantillons des CN prélevés au début (A), au milieu (B) et à la fin (C) de l'étape de compression.

II.4.4.1. : Caractérisation de l'aspect des CN :

Collecter environ 50 comprimés aléatoirement et vérifier :

- **La forme des CN :** forme ronde avec une gravure <WE> d'un côté et pleine de l'autre côté.
- **La couleur :** Blanche à blanc cassé.

II.4.4.2. Poids moyen et uniformité de masse des CN :

L'essai d'uniformité de masse des CN permet d'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial des poudres ou des granulés ; en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif (PA) pour l'ensemble des comprimés d'un même lot. Cet essai fait partie des méthodes proposées par les pharmacopées pour vérifier l'uniformité des préparations unidoses.

- **Principe :**

Le test d'uniformité de masse appliqué aux comprimés nus du Tenoryl®Plus d'un même lot consiste à vérifier que les poids individuels d'un nombre spécifié de comprimés prélevés sur le contenant, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des comprimés de l'échantillon prélevé.

- **Mode opératoire :**

Peser 20 comprimés individuellement et déterminer le poids moyen (PM) en divisant le poids total de ces comprimés par le nombre d'unités pesées.

- ✓ **Norme :**

Le poids moyen (PM) d'un comprimé doit être inclus dans l'intervalle allant de 195 à 215mg, Au maximum deux unités peuvent s'écarter du $PM \pm [7,5\%]$ mais aucune unité ne doit s'écarter du $PM \pm [15\%]$.

II.4.4.3. Dosage par HPLC

Le dosage des comprimés semi-finis au début, au milieu et à la fin du processus de compression se fait par HPLC équipé d'un détecteur ultraviolet (UV) dans plusieurs buts : on réalise le dosage unitaire par l'uniformité de teneur, qui identifie la quantité de principes actifs (PA) dans chaque comprimé, et le dosage moyen, qui identifie la quantité du PA dans un ensemble de comprimés, et le test de dissolution qui permet de mesurer le pourcentage de dissolution de chaque PA.

Lors de ces tests, on peut également identifier les principes actifs présents dans les comprimés et vérifier leur compatibilité avec ceux du standard. Cela se fait par comparaison du temps de rétention de l'échantillon avec celui du standard.

II.4.4.3.1 Dosage unitaire par uniformité de teneur des CN :

- **Principe :**

Cet essai est exigé afin de vérifier la quantité des PA sur des comprimés nus individuellement (quantité dans chaque comprimé) de Tenoryl®Plus, ce test est effectué par analyse chromatographique.

- **Mode opératoire :**

- 1- Collecter au minimum 30 comprimés, à partir desquels on prélever 10 aléatoirement afin de les doser individuellement.
- 2- Peser chacun des dix comprimés individuellement puis mettre chaque comprimé dans une fiole de 20 ml.
- 3- Ajouter environ 12,5 ml de la phase mobile, puis sonique pendant 20 min avec agitation chaque 5min puis compléter au volume avec la phase mobile.

4- Agiter puis filtrer sur un filtre membrane 0,45µm et remplir les cupules destinées à l'analyse chromatographique, comme illustré en figure 07

5- Préparation des solutions standards (témoins) 1 et 2 :

- Peser précisément 25mg de Périndopril argénine WS et 34,7mg d'Amlodipine besylate dans une fiole de 50 ml.
- Ajouter 35ml de phase mobile et soniquer jusqu'à dissolution complète.
- Compléter au volume avec la phase mobile et agiter.

❖ **Remarques :**

- La même méthode est adoptée pour la préparation des solutions de standards 1 et 2, dans le but d'assurer que le système HPLC fournisse des résultats reproductibles et précis, ainsi que de vérifier la stabilité chimique du standard au cours de l'analyse.
- Les préparations de tampon et la phase mobile, ainsi que les conditions chromatographiques sont tout illustrés en **Annexe D** (tableau XXXVIII).

Le nombre et le type d'injections effectués dans l'appareil HPLC sont récapitulés dans le tableau XV.

Tableau XV : Nombre et types d'injection lors de dosage unitaire par uniformité de teneur des CN.

Solutions injectées	Nombre d'injections
Phase mobile	×1
Solution standard 1	×6
Solution standard 2	×2
Échantillon 1... à 10	×1
Solution standard 1 (Relecture)	×1

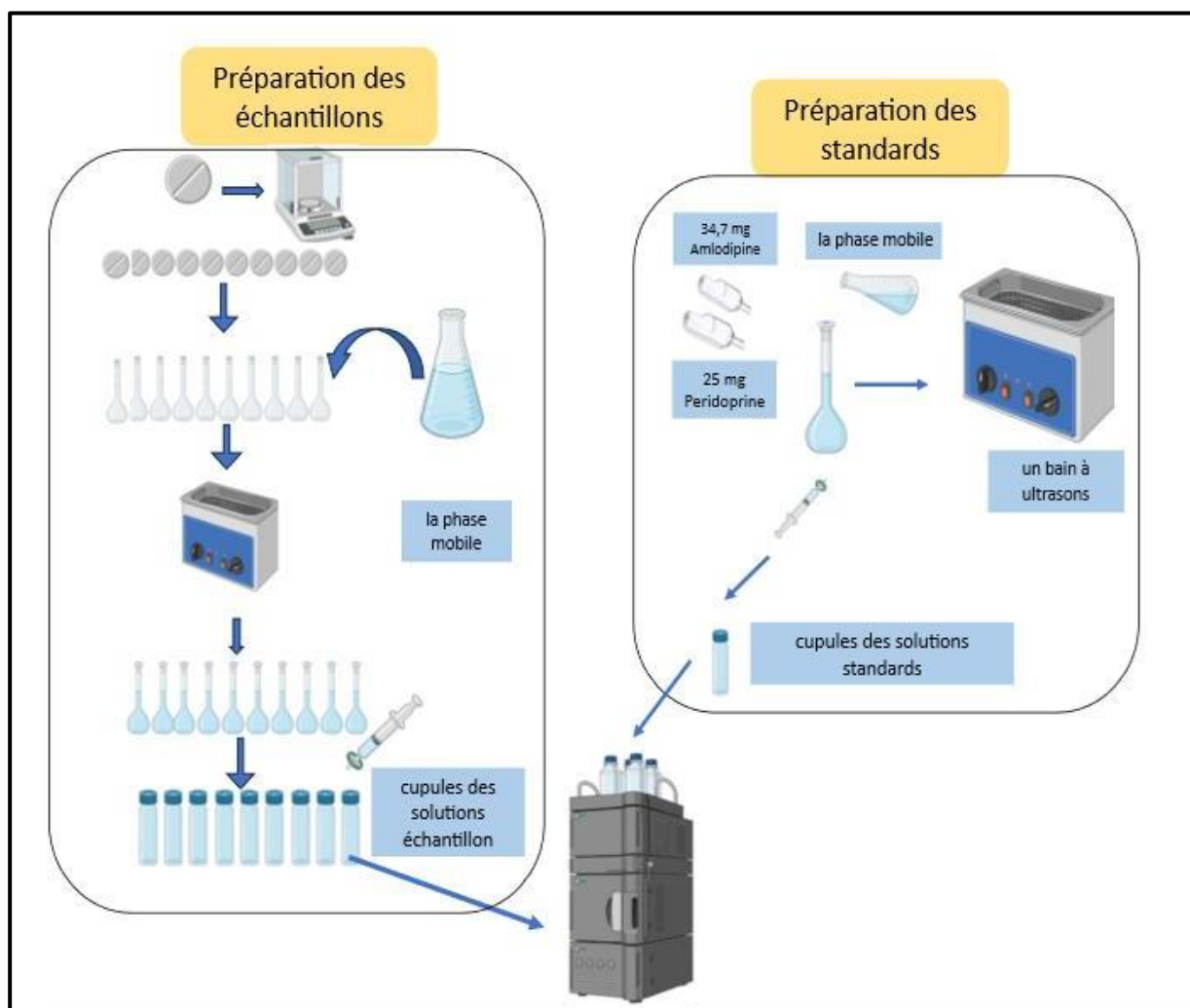


Figure 07 : Les étapes du dosage unitaire par uniformité de teneur des comprimés.

- **La valeur d'acceptation :**

C'est une valeur statistique qui sert à juger si le lot est conforme ou non, elle est calculée automatiquement à l'aide du logiciel d'analyse des données *Empower™3*, via la formule illustrée en **Annexe D** (Tableau XXXIX).

- ✓ **Norme :** Le premier niveau (L1) permet de faire un contrôle rapide sur 10 échantillons. Si le résultat dépasse la limite, un deuxième contrôle plus strict (L2) est fait sur 30 échantillons. Cela permet d'assurer que chaque unité a une quantité correcte des PA. Les formules détaillées sont présentées en **Annexe D** (Tableau XXXVI).

II.4.4.3.2. Test de dissolution :

La dissolution est un test pharmaco-technique qui est réalisé par un dissolu-Test dans le but d'évaluer la quantité de principe actif dissous dans un milieu déterminé. Ce test est important car il permet de s'assurer que le médicament se dissout correctement et est donc disponible pour être absorbé par le corps.

- **Principe :**

Pour mesurer ce paramètre, on a besoin d'un HPLC, équipé d'un détecteur ultraviolet (UV) qui permet de séparer, identifier et quantifier précisément les principes actifs parmi tous les composants dissous (excipients, impuretés, dégradants...).

- **Mode opératoire :**

Les 6 comprimés nus de Tenoryl®Plus prélevés au début de la compression ont été placés dans des paniers remplis chacune par 1000ml de milieu de dissolution, qui contient 0,83 ml de HCl 0,01N et 1000ml l'eau purifiée, la température du milieu aqueux a été équilibrée à $37,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Les comprimés ont été soumis à la dissolution pendant 30 min avec une vitesse de rotation des palettes de 75 trs/min. Après 30min, un prélèvement a été effectué à partir de chaque récipient, puis filtré sur des filtres de $0,45 \mu\text{m}$ dans des cupules puis placé dans l'HPLC afin de l'analyser, comme illustré dans la figure 08.

❖ **Remarque :** la même étape est faite pour les comprimés au milieu et à la fin de la compression.

Pour la préparation de la solution standard (témoin) 1 et 2, on fait diluer 10 ml de solution standard stock de Périndopril argénine et 10 ml de solution standard stock d'Amlodipine besylate mélangés ensemble dans la même fiole de 100 ml avec le milieu de dissolution et on agite.

❖ **Remarques**

- La même méthode est adoptée pour la préparation de la solution de standard 1 et 2, dans le but d'assurer que le système HPLC fournisse des résultats reproductibles et précis, ainsi que de vérifier la stabilité chimique du standard au cours de l'analyse.
- La méthode de préparation des solutions stock, ainsi que les conditions chromatographiques, sont tout illustrées en **Annexe D** (tableau XXXIV ,XXXVIII).

Le nombre et le type d'injections effectuées dans l'appareil HPLC sont récapitulés dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Nombre et types d'injection lors test de dissolution.

Solutions injectées	Nombre d'injections
Milieu de dissolution	×1
Solution standard 1	×6
Solution standard 2	×2
Échantillon 1...à 6	×1
Solution standard 1 (Relecture)	×1

La teneur en pourcentage du Périndopril argénine et de l'Amlodipine besylate dans les solutions échantillons sont calculées automatiquement par un logiciel d'analyse des données Empower™3 via la formule illustrée en **Annexe D** (Tableau XXXIX).

✓ **Norme :**

Norme de 1^{ère} niveau : % Dissolution $\geq Q + 5\%$; ($Q=75\%$) en 30 min.

- ✓ Si une ou deux unités du 1^{ère} niveau ne respectent pas $Q + 5\%$, on passe au 2^{ème} niveau.
- ✓ Si les critères de 2^{ème} niveau ne sont pas remplis on passe au 3^{ème} niveau.

❖ **Remarque :** les normes des 2^{ème} et 3^{ème} niveaux des critères d'acceptation sont expliquées en détail en **Annexe D** (Tableau XXXVI).

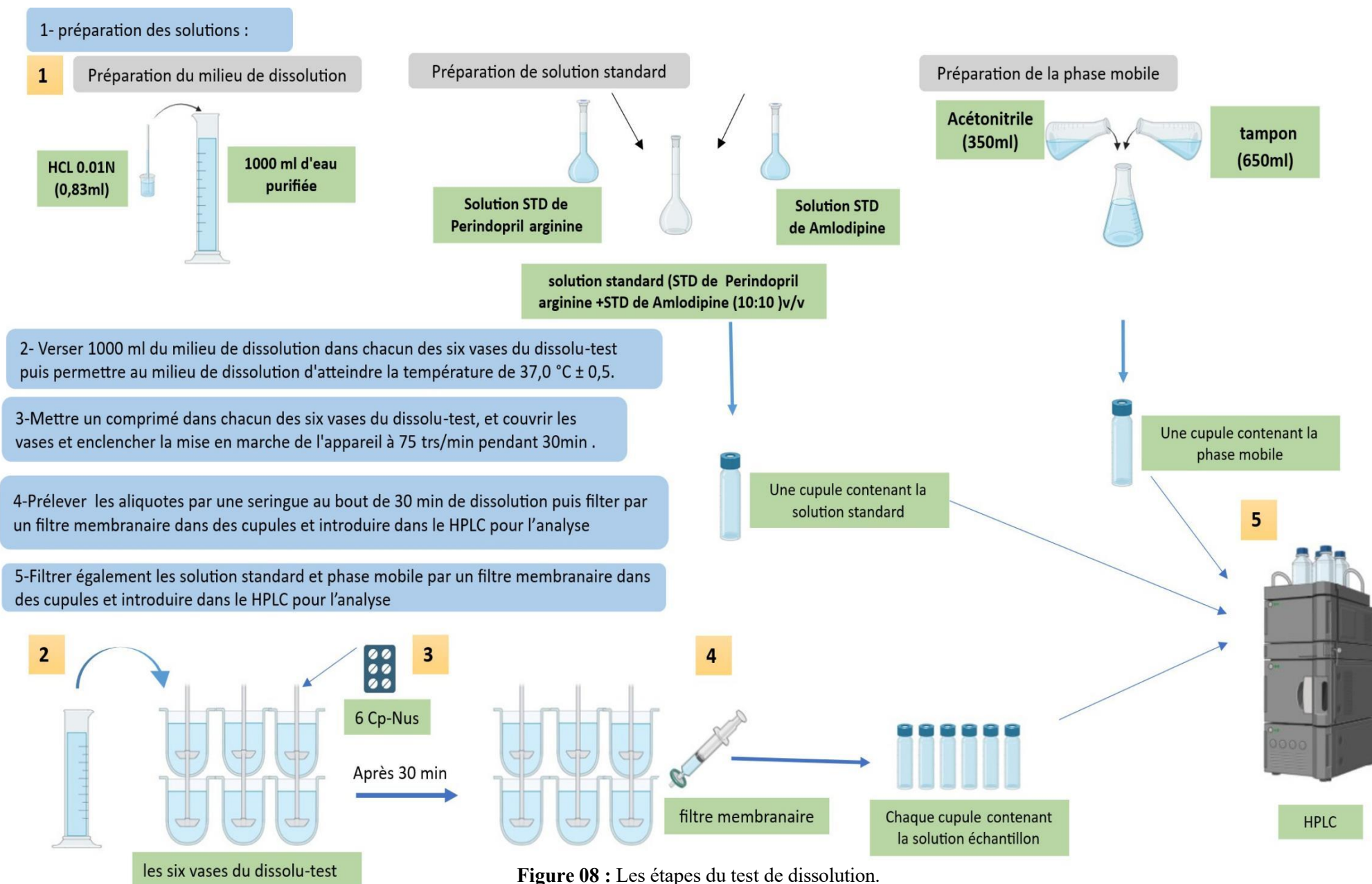


Figure 08 : Les étapes du test de dissolution.

II.4.4.3.3 - Dosage moyen des CN :

Ce test est réalisé par HPLC de marque *Watares*, équipé d'un détecteur ultraviolet (UV) dans le but afin de vérifier la quantité des PA sur l'ensemble des comprimés nus

- **Principe :**

Le dosage moyen représente la moyenne des pourcentages de l'Amlodipine besylate et Périndopril argénine mesurés dans plusieurs unités (5 comprimés nus) d'un même lot

Mode opératoire :

Préparation des solutions échantillons :

- 1- Mettre précisément 05 comprimés dans une fiole de 100 ml.
- 2- Ajouter environ 70 ml de phase mobile, puis soniquer pendant 20 min avec agitation chaque 5 min puis compléter au volume avec la phase mobile.
- 3- Agiter puis filtrer sur un filtre membrane 0,45µm et remplir les cupules destinées à l'analyse chromatographique, comme illustré en figure 09.

❖ **Remarque :** La préparation de la solution standard suit la même méthode que celle utilisée pour le dosage de l'uniformité des teneurs, la préparation du tampon, la phase mobile, ainsi que les conditions chromatographiques, elles sont toutes détaillées en **Annexe D** (Tableau XXXIV,XXXVIII).

Le nombre et le type d'injections effectuées dans l'appareil HPLC sont récapitulés dans le tableau **XVII**.

Tableau XVII : Nombre et types d'injection lors de dosage moyen des CN.

Solutions injectées	Nombre d'injections
Phase mobile	×1
Solution standard 1	×6
Solution standard 2	×2
Échantillon	×1
Solution standard 1 (Relecture)	×1

La teneur en pourcentage de chaque PA dans les solutions échantillons est calculée automatiquement par un logiciel d'analyse des données *Empower™3* via la formule présentée en **Annexe D** (Tableau XXXIX).

- ✓ **Norme :** La teneur en pourcentage de chaque PA doit être incluse dans l'intervalle [90% -110%].

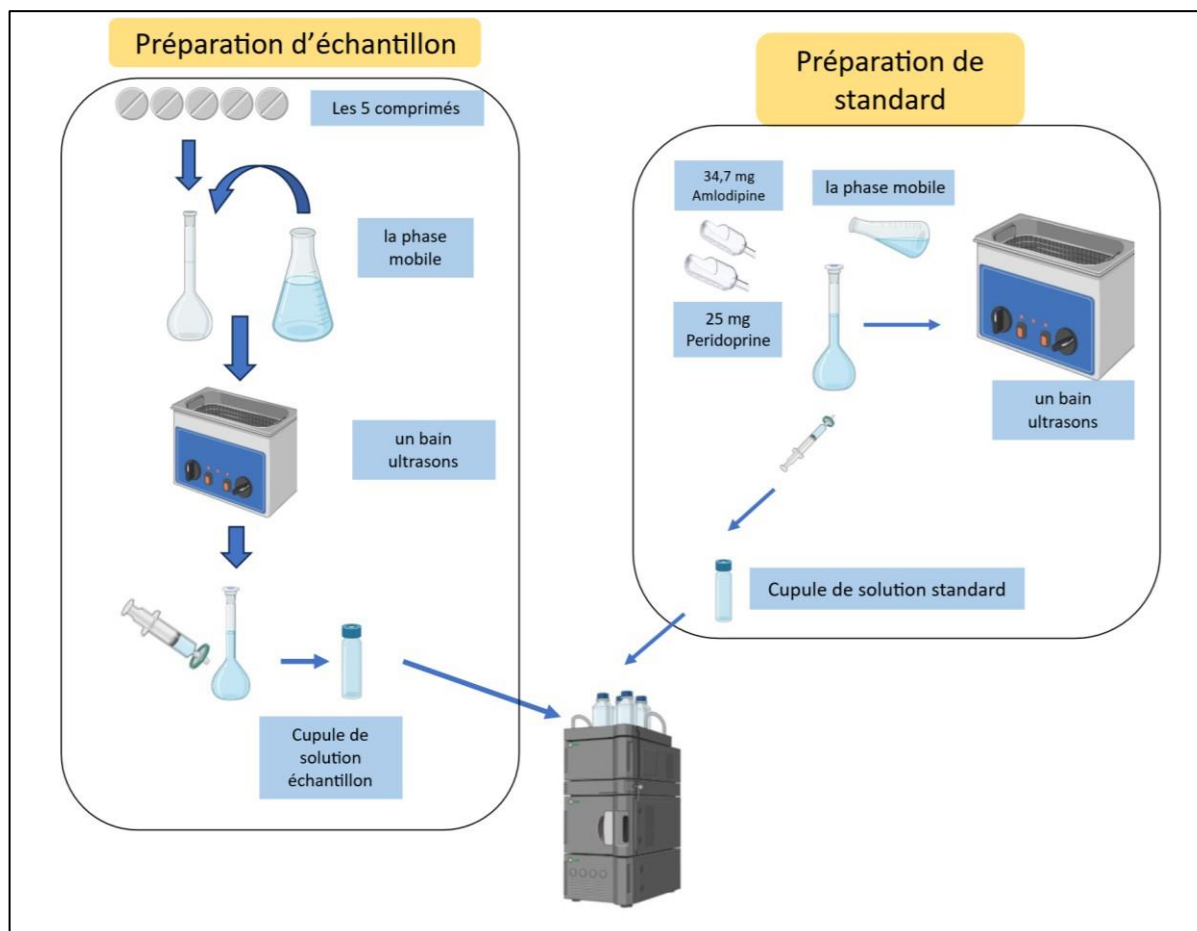


Figure 09 : Les étapes du dosage moyen des comprimés nus.

II.4.5. Contrôle physico-chimique de produit fini (PF) :

Le contrôle de produit fini (CN enrobé) du médicament Tenoryl®Plus est basé sur une série de tests selon la méthodologie recommandée par la PE (2017).

II.4.5.1. Caractérisation de l'aspect du PF :

Ce test est effectué visuellement à l'œil nu en collectant aléatoirement environ 50 comprimés afin de vérifier :

- **La forme :** chaque comprimé doit avoir une forme ronde.
- **La couleur :** elle doit être blanche à blanc cassé avec un gaveur « WE » d'un côté et pleine de l'autre côté.

II.4.5.2. Dosage par HPLC des PA dans le PF :

Le dosage des PA présents dans les comprimés enrobés (PF) de Tenoryl®Plus est réalisé par HPLC. Les différentes solutions préparées sont filtrées, introduites dans les cupules et placées dans le carrousel d'HPLC. Les conditions chromatographiques utilisées sont identiques à celles appliquées pour l'analyse du mélange et du produit semi-fini.

❖ Remarque :

Le poids moyen et l'uniformité de masse, le dosage unitaire par uniformité de teneur, le test de dissolution et le dosage moyen sont effectués selon les mêmes modes opératoires adoptés pour le contrôle physico-chimique des CN.

II.4.5.3. Recherche des substances apparentées :

Les substances apparentées sont des impuretés qui peuvent être présentes dans les deux principes actifs du médicament Tenoryl® Plus, soit en tant que produits de dégradation, soit en tant que sous-produits de synthèse. Ce test est essentiel pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini. L'objectif de cette étude est d'identifier et de quantifier ces impuretés conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

• Mode opératoire :

La recherche des substances apparentées est réalisée par HPLC, cette méthode analytique sensible permet de détecter et de quantifier les impuretés présentes dans le produit fini. Les différentes préparations nécessaires à cette analyse, notamment le diluant, ainsi que les phases mobiles A et B, les solutions standards stock de Périndopril argénine et Amlodipine besylate et les conditions chromatographiques sont détaillés dans l'**Annexe D** (Tableau XXXIV, XXXVIII).

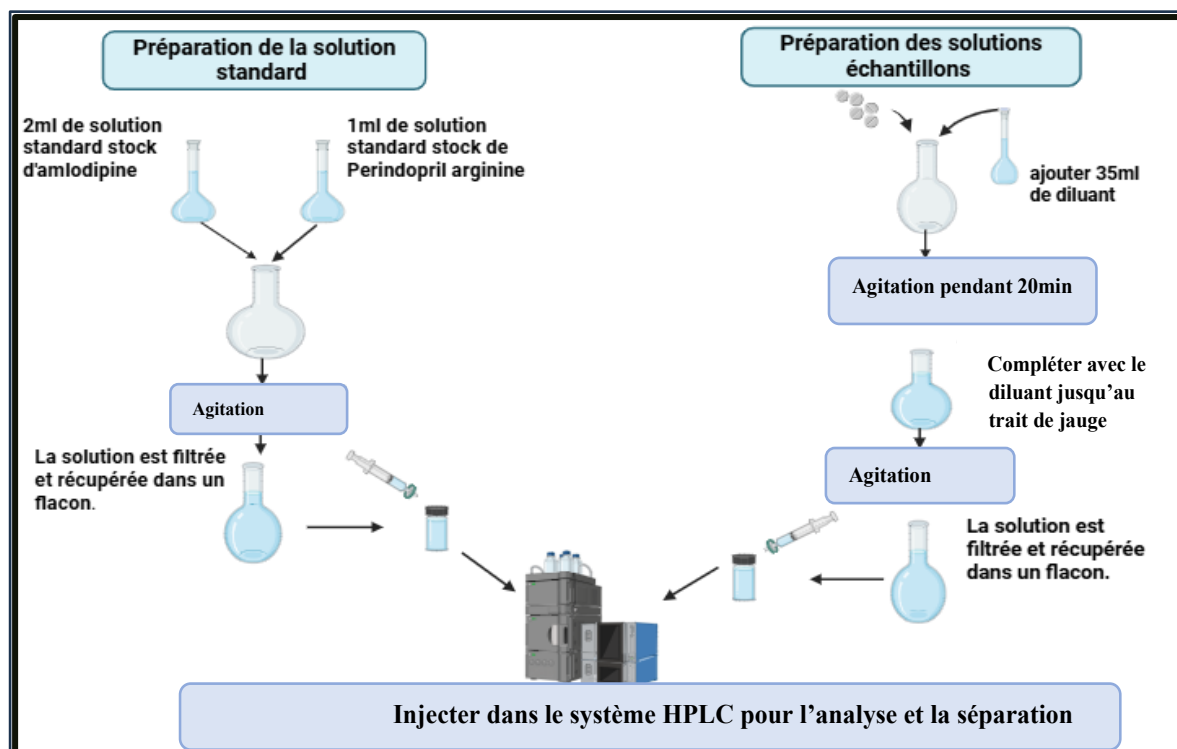
Les différentes étapes de la préparation effectuée sont récapitulées dans la figure 10.

- Préparation de la solution standard :

Diluer 1 ml de solution standard stock de Périndopril argénine et 2 ml de solution standard stock d'Amlodipine besylate dans une fiole de 50 ml avec le diluant et agiter.

- Préparation des solutions échantillons :

Cinq comprimés sont précisément pesés et placés dans une fiole jaugée de 50 ml. Environ 35 ml de diluant sont ajoutés, puis le mélange est agité pendant 20 minutes afin d'assurer une dissolution homogène. Ensuite, le volume est complété avec le même diluant jusqu'au trait de jauge. Après agitation finale, la solution est filtrée à l'aide d'un filtre membrane de 0,45 µm pour éliminer les particules insolubles avant analyse.



❖ **Remarque :** Il est indispensable de maintenir les solutions standards et les échantillons à l'abri de la lumière.

Figure 10 : Les différentes étapes de la préparation de la solution standard et de la solution échantillon pour la recherche des substances apparentées dans le PF.

Le nombre et le type d'injections effectuées dans l'appareil HPLC sont récapitulés dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Nombre et types d'injection lors de recherche des substances apparentées.

Solutions injectées	Nombre d'injections
Phase mobile A	01
Phase mobile B	01
Diluant	01
Standard 01	06
Échantillon 01	02

Les pourcentages des impuretés (PEP, impureté A, impuretés individuelles et impuretés totales) sont calculés à l'aide du logiciel *Empower*TM3. Les formules et méthodes de calcul détaillées sont présentées en **Annexe D** (Tableau XXXIX).

✓ **Norme :** L'interprétation des résultats obtenus est effectuée conformément aux normes présentées dans le tableau **XIX**.

Tableau XIX : Les normes relatives aux impuretés dans le PF.

Désignation	Normes
Amlodipine impureté A	$\leq 1,0\%$
PEP -VIII	$\leq 0,5 \%$
PEP -II	$\leq 1,5\%$
PEP-III	$\leq 0,5 \%$
PEP-IV	$\leq 0,5 \%$
PEP-I	$\leq 0,5 \%$
Autres impuretés individuelles non spécifiées	$\leq 0,2\%$
Total des impuretés	$\leq 4,0\%$

II.4.5.4. Test de détermination de la teneur en eau du PF :

Pour déterminer la teneur en eau du PF utilisé, la méthode Karl Fischer est une méthode chimique qui permet la détermination de la quantité d'eau existante dans un échantillon, afin d'assurer la qualité, la stabilité, l'efficacité et la durée de conservation du produit fini.

- **Mode opératoire :**

Broyer environ 04 comprimés enrobés en poudre fine puis peser précisément 300 mg de cette poudre, afin de la titrer avec le titrateur Karl Fisher.

✓ **Norme :** La teneur en eau du produit fini doit être $\leq 3\%$.

II.4.6. Contrôle microbiologique :

Le contrôle microbiologique du médicament Tenoryl® Plus a été effectué sur le PF non obligatoirement stérile. Les différentes étapes du contrôle effectué sont récapitulées dans la figure 11.

Ce contrôle a pour but de dénombrer les germes aérobies totaux, les moisissures et les levures ainsi que la recherche spécifique d'*Escherichia coli*, afin d'assurer une bonne qualité hygiénique et éviter le danger des contaminations microbiennes.

- **Mode opératoire :**

Le contrôle microbiologique effectué sur le produit fini est réalisé en plusieurs étapes, conformément au protocole adopté au sein du laboratoire de contrôle de qualité de la filiale Tabuk-Algérie.

Les appareils, instruments et la composition des milieux de culture utilisés dans le contrôle microbiologique sont présentés dans l'**Annexe C** (Tableaux XXX, XXI et XXXII).

La préparation de l'échantillon est réalisée selon les étapes suivantes :

- Nettoyer la paillasse avant manipulation.
- Désinfecter la plaque des échantillons avant la pesée.
- Préparer un flacon de verre et noter : le nom du médicament, la dose, le numéro de lot, et la date.
- Prélever 10g d'échantillon (50 comprimés) à partir du PF et diluer avec 90 ml du tampon peptoné au chlorure de sodium pH=7 TSE (contient aussi un agent tensioactif : le polysorbate 80 à une concentration de 1g/l, afin de faciliter la mise en suspension des substances difficilement miscibles).
- Effectuer une dilution (1 :10).
- Le mélange obtenu est homogénéisé pendant 5 minutes.

La préparation de l'échantillon est utilisée pour le dénombrement des germes aérobies viables totaux, le dénombrement de moisissures et levures, ainsi que la recherche d'*Escherichia coli*.

II.4.6.1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux, levures et moisissures :

- **Mode opératoire :**

- Avant de traiter l'échantillon à analyser, une surveillance des conditions opératoires est effectuée (contrôle des surfaces de la hotte, **voir Annexe C, tableau XXXIII**). Un contrôle des témoins négatifs des milieux (TSA, Sabouraud et tampon, pH=7) est réalisé lors de l'analyse de l'échantillon.
- Le dénombrement est effectué par la technique d'ensemencement en profondeur, à l'aide d'une pipette graduée stérile : 1ml de l'échantillon préparé est déposé au fond de 4 boîtes de Pétri, deux boîtes de gélose tryptone à la caséine de soja (TSA) et deux boîtes de gélose Sabouraud dextrose (GS).
- Couler dans 2 boîtes 15ml de la gélose TSA (pour la recherche des bactéries) et dans les deux autres 15ml de la gélose Sabouraud (pour la recherche des levures et moisissures)
- Faire un mouvement en 8 puis bien homogénéiser les boîtes.
- Incuber à une température incluse entre 30 et 35°C pendant 5 jours pour les bactéries, et à une température incluse entre 20 et 25°C pendant 5 jours pour les levures et moisissures en présence d'un témoin négatif.

- **Lecture :**

- Effectuer une lecture de toutes les boîtes après 3 jours (pré-lecture), puis une lecture finale au 5^{ème} jour.
- À l'aide d'un compteur de colonies, observer et compter toutes les colonies visibles des levures et des moisissures sur les boîtes séparément, puis calculer le nombre d'UFC par gramme ou par millilitre de produit (prendre en compte la dilution 1/10 effectuée).

Avec :

$$\text{UFC/ml} = \frac{\text{Nombre moyen de colonies comptées}}{\text{Volumeensemencé (en ml)}} \times \text{FD}$$

UFC/ml : Unité Formant Colonie par millilitre.

Nombre moyen de colonies comptées : Moyenne des colonies dénombrées sur les boîtes de Pétri comptables.

Volumeensemencé : Volume de l'inoculum transféré sur la boîte (1 ml).

FD : Facteur de dilution.

- ✓ **Norme** : L'interprétation est réalisée conformément aux normes indiquées dans le tableau XXI.

Tableau XX : Limites admissibles de la contamination microbienne selon la PE 2017

Nature du produit	DGAT	DMLT
Forme sèche (comprimés)	≤ 1000 UFC/g	≤ 100 UFC/g

DGAT : Dénombrement Global des Aérobie Total

DMLT : Dénombrement des Moisissures et Levures Totales.

II.4.6.2. Recherche d'*Escherichia Coli* :

- **Mode opératoire :**

- Prendre 10ml de l'échantillon préparé et l'ensemencer dans 90 ml du bouillon Trypticase Soja (TSB).
- Incuber à une température incluse entre 30 et 35°C pendant 18 à 24h.
- Agiter le récipient puis transférer 1ml du bouillon TSB dans 100ml du bouillon Mc conckey.
- Incuber à une température incluse entre 42 et 44°C pendant 24 à 48h.
- Effectuer des subcultures (ensemencement en surface) sur gélose Mc conckey.
- Incuber à nouveau à une température incluse entre 30 et 35°C pendant 18 à 72h.

- ✓ **Norme** : Le produit est conforme s'il y a absence de larges colonies roses entourées d'un halo de précipitation.

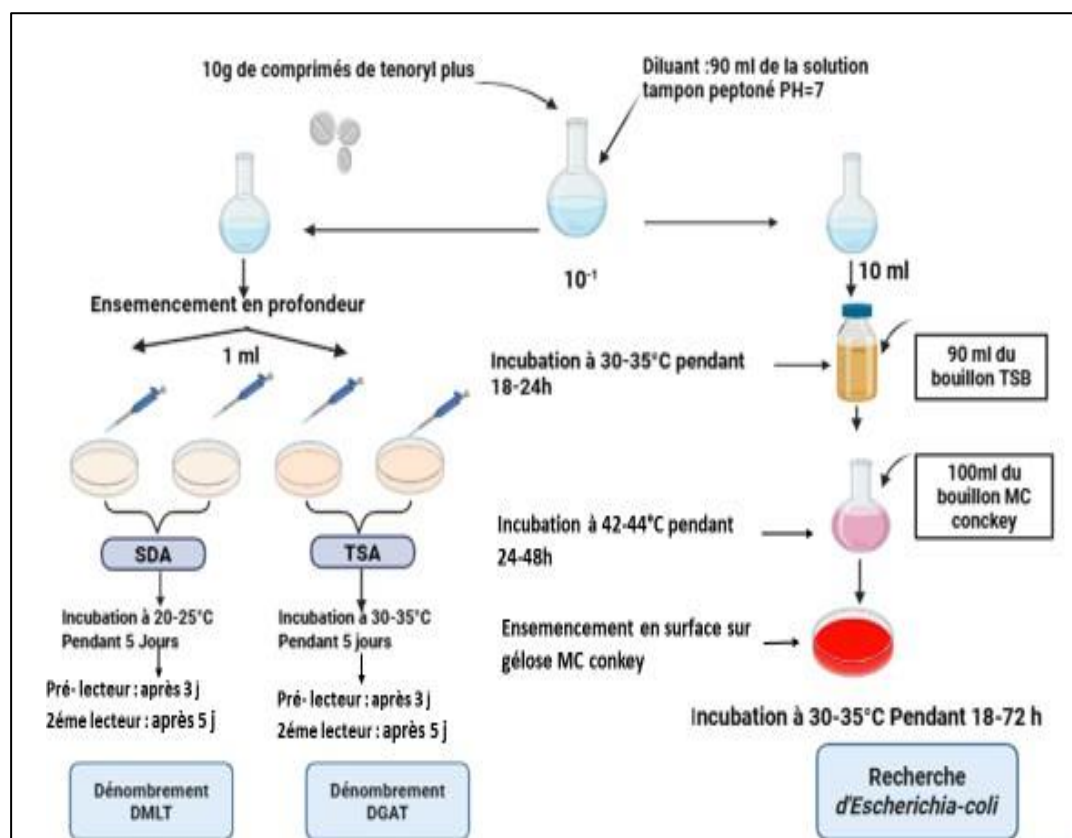


Figure 11 : Les différentes étapes établies pour l'analyse microbiologique du PF du médicament Tenoryl® Plus.

Chapitre III

Résultats et discussion

III.1. Résultats du contrôle physico-chimique des PA :

Le tableau XXI récapitule les résultats que nous avons obtenu au cours du contrôle physico-chimique des PA (Périndopril argénine et Amlodipine besylate), selon les paramètres de caractérisation, d'identification et d'essais recommandés par la PE (2017).

Tableau XXI : Résultats du contrôle physico-chimique des PA

Tests		Lecture	Norme (PE, 2017)	Conformité
Caractères :				Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
Aspect et couleur des PA (Périndopril argénine et Amlodipine besylate)		Une poudre d'une couleur blanche.	Une poudre blanche ou presque blanche.	
Solubilité de l'Amlodipine besylate.		-Soluble dans l'eau distillée. - Soluble dans le méthanol. -Modérément soluble dans l'éthanol absolu. -Légèrement soluble dans le 2-propanol.	-Soluble dans l'eau distillée. -Librement soluble dans le méthanol. -Modérément soluble dans l'éthanol absolu 99,9°. -Légèrement soluble dans le 2-propanol.	
Identification des PA :				Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge IR.		Le spectre d'essai est comparable au spectre de référence (SCR).	Le spectre d'essai correspond en position et en intensité au spectre de référence (SCR).	
Dosage par HPLC des PA : ➤ Périndopril argénine ➤ Amlodipine besylate		100,13%. 98,6%.	[95% -101%]. [90% -110%].	
Essais :				Conformes aux Spécifications décrites dans la PE (2017).
Perte à la dessiccation ➤ Périndopril argénine		0,65%.	≤ 1%.	
Teneur en eau ➤ Amlodipine besylate (Test Karl Fisher).		0,1%.	≤ 0,5 %.	
Cendres sulfuriques ➤ Périndopril argénine ➤ Amlodipine besylate		0,03%. 0,1%.	≤ 0,1%. ≤ 0,2%.	
Taille des particules des PA	➤ Périndopril argénine :	71,88%.	- Pour les particules ≤53µm, la norme est ≥50%.	
		1,75%.	-Pour les particules ≥250µm, la norme est ≤20%.	
	➤ Amlodipine besylate :	100%.	- Pour les particules ≤250µm, la norme est ≥100%.	
		90,74%.	- Pour les particules ≤50µm, la norme est ≥60%.	

D'après le tableau XXI, les deux PA analysés sont présentés sous forme d'une poudre cristalline blanche. L'aspect est donc conforme à la norme établie par la PE, (2017).

Selon l'organisation mondiale de la santé (2011), la conformité organoleptique des principes actifs pharmaceutiques (API) est un aspect essentiel de l'assurance qualité des médicaments. Tout changement significatif dans ces caractéristiques peut indiquer une dégradation, une contamination ou des problèmes liés au processus de fabrication.

Concernant le test de solubilité, l'Amlodipine besylate a présenté une solubilité différentielle via à vis des différents solvants utilisés. Ceci est en parfaite cohérence avec les caractères affichés dans la monographie de ce PA. Pour le médicament Tenoryl® Plus, le test de solubilité est effectué uniquement pour l'Amlodipine besylate, en raison de sa faible solubilité dans l'eau, ce qui peut nuire à sa biodisponibilité orale. En revanche, le Périndopril argénine est très soluble dans l'eau, ce qui rend l'essai de sa solubilité inutile. Ainsi, on admet que ces deux PA analysés présentent des caractéristiques qui respectent les exigences de la PE, (2017).

L'identification des deux principes actifs a été réalisée grâce à une méthode de spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge. C'est l'une des méthodes les plus utilisées pour vérifier la compatibilité entre les substances et pour l'identification du médicament. Les spectres infrarouges des deux principes actifs ont été comparés à ceux de leurs molécules de référence (Périndopril SCR et Amlodipine SCR).

Les spectres d'identification des deux principes actifs par IR sont présentés dans la figure 12.

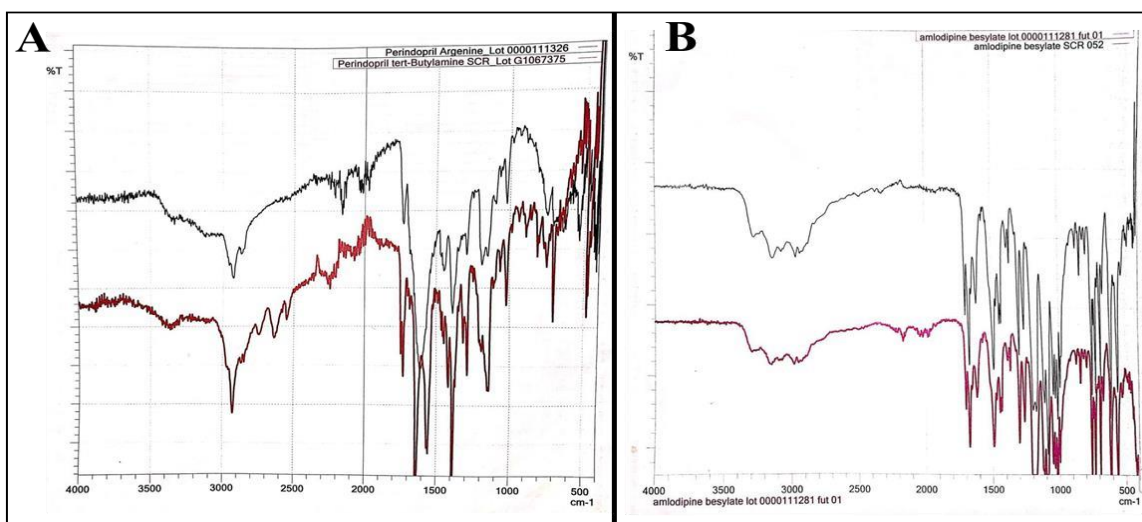


Figure 12 : Comparaison des spectres d'absorption des PA.

A. Spectre IR du Périndopril argénine (en noire) avec son standard SCR (En rouge).

B. Spectre IR de l'Amlodipine besylate (en rose) avec son standard SCR (En noire).

Selon Pavia *et al.*, (2014), quand un rayonnement IR traverse un échantillon, les molécules absorbent certaines longueurs d'ondes correspondant à des transitions vibrationnelles, produisant ainsi un spectre d'absorbance ou de transmission en fonction du nombre d'ondes, qui constitue une empreinte moléculaire unique à chaque substance.

Les résultats obtenus montrent une superposition satisfaisante avec les spectres de référence :

- Le spectre d'essai de l'Amlodipine besylate [Spectre rose dans la figure 12 (B)] correspond en position et en intensité au spectre de référence (SCR) [(Spectre noire dans la figure 12 (B)] confirmant ainsi la concordance avec les données rapportées dans les études antérieures menées par **Kamala Kumari et al., (2015)**.
- Le spectre d'essai du Périndopril argénine [Spectre noire dans la figure 12 (A)] correspond également en position et en intensité au spectre de référence (SCR) [Spectre rouge dans la figure 12 (B)] Une conclusion similaire a été tirée par **Erk, (2001)**.

Les résultats du dosage des deux PA par HPLC sont présentés dans les figures 13 et 14.

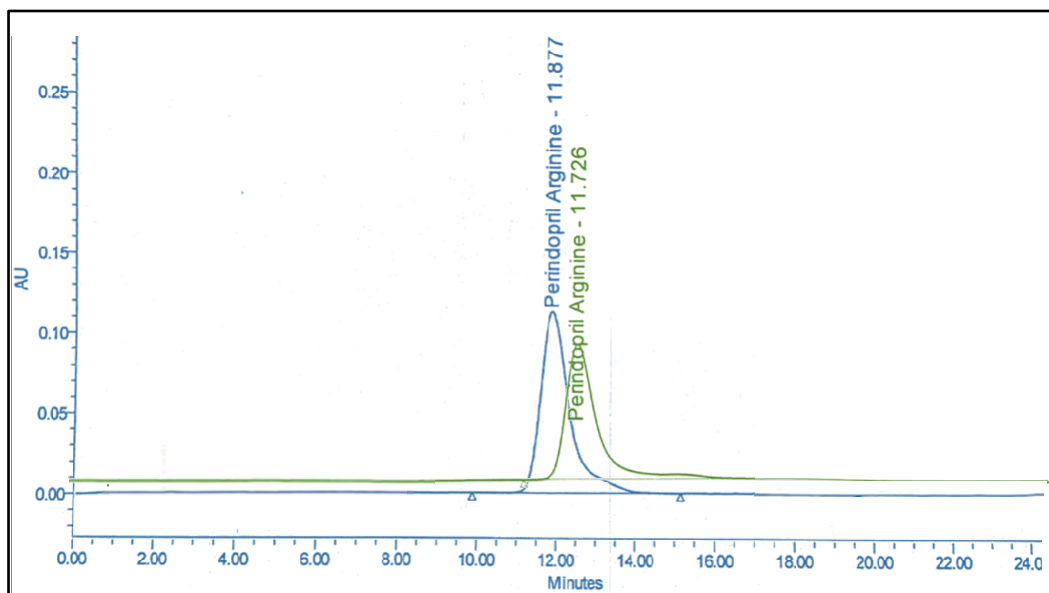


Figure 13 : Chromatogramme de la solution standard (bleu) et la solution échantillon (vert) de Périndopril argénine analysées par HPLC.

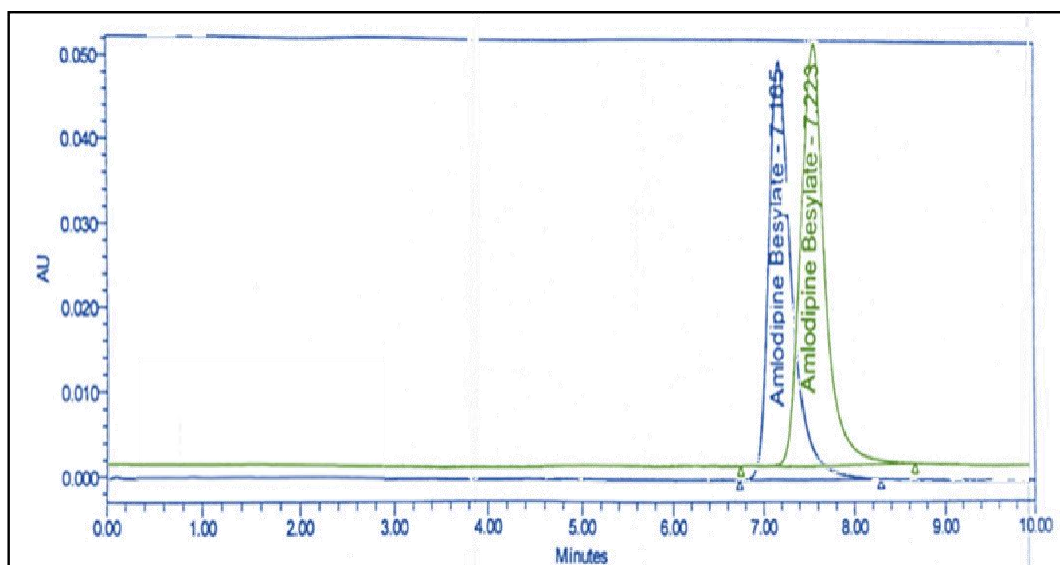


Figure 14 : Chromatogramme de la solution standard (bleu) et la solution échantillon (vert) d'Amlodipine besylate.

Le dosage des PA réalisé par HPLC a pour but de déterminer avec précision leurs teneurs exactes, exprimées en pourcentage. Selon **Ahmed,(2024)**. La méthode de HPLC est une technique analytique puissante largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique et elle est également très précise et reproductible. En raison de la rapidité de l'analyse, la HPLC peut donner des résultats beaucoup plus vite que les autres méthodes de chromatographie, ce qui réduit les risques d'erreur d'échantillonnage et permet d'obtenir des résultats plus cohérents. Et pour s'assurer que le système chromatographique fonctionne correctement, un test d'adéquation du système a été réalisé : c'est un contrôle qualité crucial en HPLC, selon **Kumar et al., (2020)**, il permet de garantir que les résultats obtenus seront fiables et précis. Tels que le coefficient de variation RSD, le facteur de symétrie et le nombre de plateau théoriques (**Annexe D, tableau XL**).

Comme le montre la figure 13, le temps de rétention du pic de la solution échantillon pour le Périndopril argénine (**11,726 min en vert**) est proche à celui de la solution standard (**11,87 min en bleu**) avec un teneur de (**100,13%**), cette valeur s'intègre parfaitement dans l'intervalle de la norme [**95-101%**], confirmant ainsi l'identité de ce principe actif. Dans la figure 14, le temps de rétention du pic principal de la solution échantillon de l'Amlodipine besylate (**7,223 min en vert**) est proche également de celui de la solution standard (**7,165 min en bleu**) avec un teneur de **98,6 %**, appartenant à l'intervalle de la norme [**90-110%**], ce qui confirme l'identité de ce deuxième principe actif.

Ainsi, on admet que les résultats obtenus par HPLC indiquent que les teneurs de ces deux principes actifs sont conformes aux critères la **PE, (2017)**.

La perte à la dessiccation mesurée pour le Périndopril argénine est estimée à **0,65%** appartient à la norme $\leq 1\%$ (**tableau XXI**). Ainsi, on admet que l'essai de la perte à la dessiccation pour le Périndopril argénine est conforme aux normes de la **PE, (2017)**.

Le résultat du la teneur en eau pour l'Amlodipine besylate qui effectuée par la méthode Karl Fischer est estimée à **0,1%**, c'est inférieur à la limite tolérée qui est de **0,5 % (tableau XXI)**. Il est donc conforme aux normes de la **PE, (2017)**.

La méthode de perte à la dessiccation dans l'étuve pour le Périndopril argénine peut mesurer le niveau d'humidité (eau) + autres solvants ou impuretés volatiles ou thermolabiles. Contrairement à la méthode de Karl Fischer qui est spécifique et très précise concentre uniquement sur la mesure de l'eau dans une substances, cela est particulièrement important pour les substances thermolabile (sensibles à la chaleur) comme l'Amlodipine besylate, de sorte que l'élévation de la température de PA (comme c'est le cas dans la méthode traditionnelle à l'étuve) peut entraîner sa décomposition, ce qui altérerait les résultats. Le test Karl Fischer se réalise à une température ambiante ou légèrement élevée (jusqu'à un seuil de **25°C**), ce qui permet de conserver l'intégrité de PA (**Thomas, 2025**).

Le faible taux de perte à la dessiccation pour le Périndopril argénine et de la teneur en eau pour l'Amlodipine besylate indique une bonne déshydratation ainsi qu'une bonne conservation des PA.

Pour les cendres sulfuriques, le taux obtenu est **0,03%** pour le Périndopril argénine, et **0,1%** pour l'Amlodipine besylate (**tableau XXI**). Selon la **PE, (2017)**, le faible taux des cendres sulfuriques met en évidence la quantité des matières minérales contenues dans une substance organique. Il nous permet de déduire que le principe actif ne contient pas d'impuretés minérales et de s'assurer de l'absence d'effet toxique. Donc le résultat obtenu du test est acceptable et conforme aux normes de la **PE, (2017)**.

Le test de mesure de la taille-des particules pour le Périndopril argénine montre que **71,88%** de ces dernières ont une taille $\leq 53 \mu\text{m}$ et **1,75%** des particules ont une taille $\geq 250 \mu\text{m}$ (**Annexe D, figure 22**). En outre, pour l'Amlodipine besylate, toutes les particules ont une taille $\leq 250 \mu\text{m}$ et **90,74%** des particules ont une taille $\leq 50 \mu\text{m}$ (**Annexe D, figure 23**). Ces résultats démontrent la conformité des PA aux exigences de qualité de la **PE, (2017)**. D'après **Lorena, (2024)**, lors du développement du médicament, la taille des particules est un facteur déterminant de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament. Un contrôle de cette taille est essentiel, car les parties plus grandes que la surface de contact, facilitent la dissolution et l'absorption du principe actif par l'organisme. Cela peut être réalisé avec une meilleure biodisponibilité et, *in fine*, un traitement plus efficace. De plus, une partie homogène de la taille des particules est indispensable à la stabilité de la formulation cela permet de minimiser l'agglomération et la sédimentation, y compris les caractéristiques qui peuvent altérer le produit, assurer une meilleure stabilité en prolongeant la durée de vie du médicament et garantir qu'il fonctionnera tout au long de sa période de validité.

Notre étude montre que les résultats obtenus à partir du contrôle physique et chimique des PA répondent aux normes exigées par la **PE, (2017)**, reflétant leur bonne qualité.

III.2. Résultats de contrôle physico-chimique du mélange :

Le tableau XXII récapitule les résultats que nous avons obtenus suite au contrôle physico-chimique du mélange.

Tableau XXII : Résultats du contrôle physico-chimique du mélange.

Tests	Lecture	Norme PE (2017)	Conformité
Caractères :			Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
Aspect	Une poudre blanche.	Une poudre blanche ou presque blanche.	
Identification :			Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
Dosage par HPLC. ➤ Périndopril argénine : ➤ Amlodipine besylate :	94,2%. 95,1%.	[90%-110%]	

Les résultats de dosage de mélange par HPLC sont présentés dans la **figure 15**.

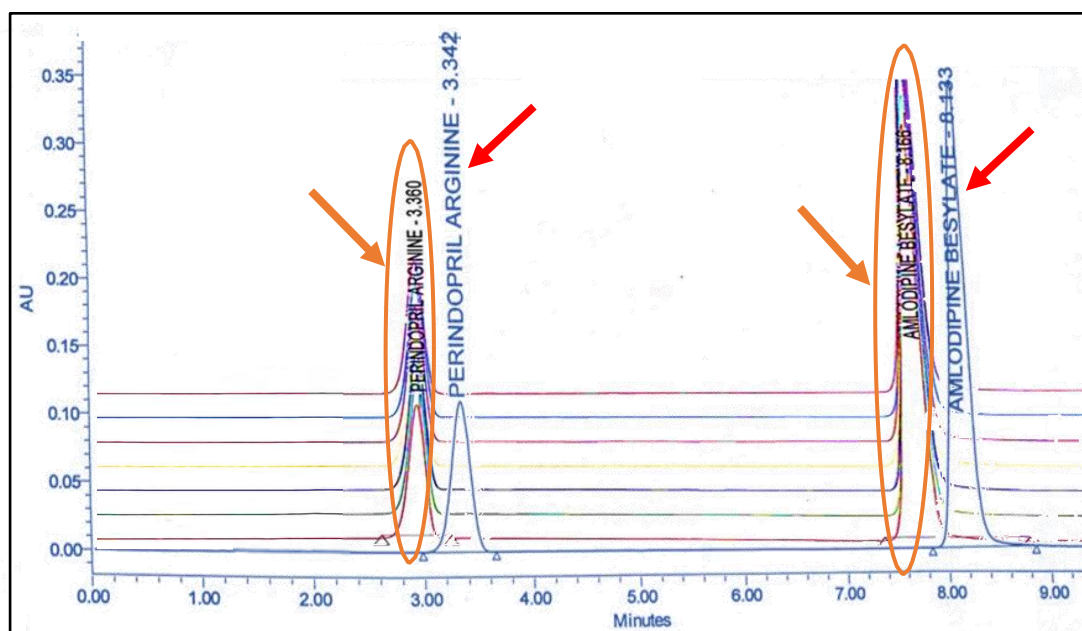


Figure 15 : Chromatogramme de la solution standard (flèches rouges) et les solutions échantillons (flèches oranges) lors du dosage du mélange par HPLC.

Conformément au tableau XXII, le mélange se présente sous forme d'une poudre blanche, témoignant de sa conformité à la norme recommandée par **la PE, (2017)**. Tout changement de la couleur des mélanges au cours de la fabrication d'un médicament constitue un indicateur majeur de sa non-conformité aux spécifications attendues. A titre d'exemple, un changement de la couleur peut être dû à une réaction chimique indésirable, une contamination par une impureté, ou bien à une dégradation d'un des composants, voire une éventuelle erreur de dosage de l'un des PA. L'impact sur la suite du processus de fabrication est considérable, le produit final risque de ne pas avoir les propriétés physico-chimiques, la stabilité et l'efficacité requises. Dans la plupart des cas, ce type d'anomalie entraîne l'arrêt immédiat de la production afin de déterminer l'origine du défaut et, si nécessaire, le rejet de l'ensemble du lot afin d'éviter la fabrication d'un médicament non conforme qui pourrait être inefficace, voire dangereux pour le patient.

Le dosage du mélange par HPLC nous a permis de détecter une teneur de **94,2%** pour le Périndopril argénine et **95,1%** et pour l'Amlodipine besylate, qui sont parfaitement incluses dans l'intervalle **[90%-110%]** (détails présentés en **Annexe D, tableau XLI**). Comme le montre la figure 15, la moyenne des temps de rétention des pics obtenus à partir des solutions échantillons (**Périndopril argénine : 3,359/ Amlodipine besylate : 8,169**) sont proches des temps de rétention des solutions standards (**Périndopril argénine 3,342 /Amlodipine besylate 8,133**).

En se référant à **la PE, (2017)**, on peut admettre que le dosage du mélange satisfait les critères du test d'identification. La valeur du coefficient de variance (**2,4% pour le Périndopril argénine**

et 1,1 % Pour l'Amlodipine besylate) prouve que les résultats sont cohérents et que le système HPLC est en bon état de fonctionnement. Par conséquent, les résultats obtenus confirment l'identité des principes actifs dans le mélange. Des résultats similaires ont été obtenus par **Saleh et al., (2020)**, ces auteurs ont trouvé un taux de **100,41%** pour le Périndopril argénine et **100,37%** pour l'Amlodipine besylate. Les variations observées s'expliquent par des différences dans les paramètres chromatographiques employés, cela inclut : le choix de la colonne, la formulation de la phase mobile, le débit d'élution et la température opératoire du système HPLC. D'un autre côté, nos résultats ont été comparés avec le travail de **Patel et al., (2016)**, qui ont étudié la mise au point pour l'estimation simultanée de ces deux PA par RP-HPLC combinée, ils ont détecté un taux de **98,54%** pour le Périndopril argénine et **101,77%** pour l'Amlodipine besylate. De cela, ils ont suggéré que cette méthode peut être appliquée pour l'analyse quantitative de routine des formes pharmaceutiques combinées.

III.3. Résultats du contrôle physico-chimique du produit semi-fini (Comprimés nus ou CN)

Lors de ce contrôle, on étudie le poids moyen, l'uniformité de masse, l'uniformité de teneur et le dosage moyen par HPLC, et ceci au début, au milieu et à la fin de la compression. Les résultats de ce contrôle et leur état de conformité sont illustrés dans le tableau **XXIII**

Avant d'utiliser la HPLC, Il faut d'abord s'assurer que les valeurs de conformité du système sont respectées, en mesurant le coefficient de variation (RSD), le nombre de plateaux théoriques et le facteur de symétrie et les résultats sont présentés en **Annexe D**, tableau **XLIX**

Tableau XXIII : Résultats du contrôle physico-chimique des CN (au début, au milieu et à la fin du processus de compression).

Tests	Lecture		Norme PE (2017)	Conformité
Poids moyen	CN début : 205,96 mg		[195-215] mg	Conformes aux normes décrites dans la PE (2017).
	CN milieu :204,6mg			
	CN fin : 204,8mg			
Uniformité de masse	CN début : Min = 204,20 mg Max =207,90 mg		La masse individuelle de 2/20 CPs au plus peuvent s'écarter du poids moyen de 7,5%, mais la masse d'aucun Cp ne peut s'écarter de plus de 15%	Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
	CN milieu : Min =202,60 mg Max =206,90 mg			
	CN fin : Min =202,50 mg Max =206,20 mg			
Uniformité de teneur	CN début :		VA ≤ 15 %	Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
	Périndopril	Amlodipine		
	VA = 3,9	VA=4,2		
	CN milieu :			
	VA=5,0	VA=2,3		
	CN fin :			
Dosage moyenne	CN début :		[90-110%]	Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
	Périndopril	Amlodipine		
	97,4 %	97,6%		
	CN milieu :			
	96,4%	99,0%		
	CN fin :			
Test de dissolution	CN début :		≥80%	Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
	Périndopril	Amlodipine		
	90%	100%		
	CN milieu :			
	95%	94%		
	CN fin :			
	97%	95%		

Les résultats du test de dissolution des CN au début de la compression, comparé avec le chromatogramme de la solution standard présenté en bleu, est représenté dans la **figure 16**.

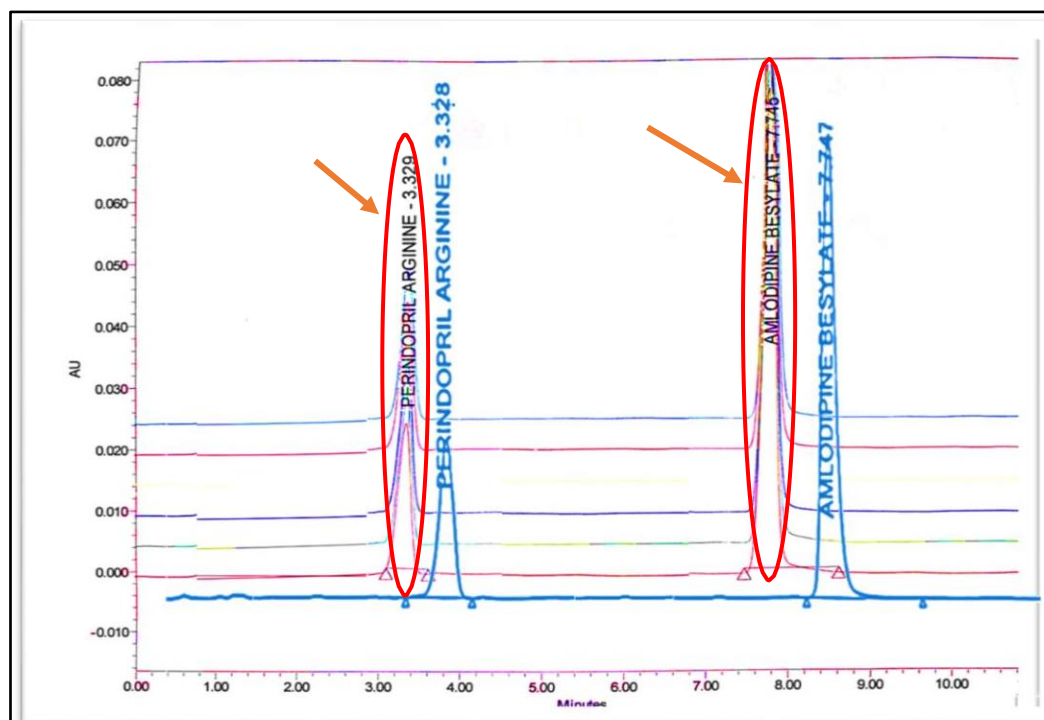


Figure 16 : Chromatogramme de la solution standard (en bleu) et les solutions des échantillons (CN en début de compression= flèches oranges) lors de test de dissolution.

Les résultats du dosage moyen des CN au début de la compression sont présentés dans la figure 17.

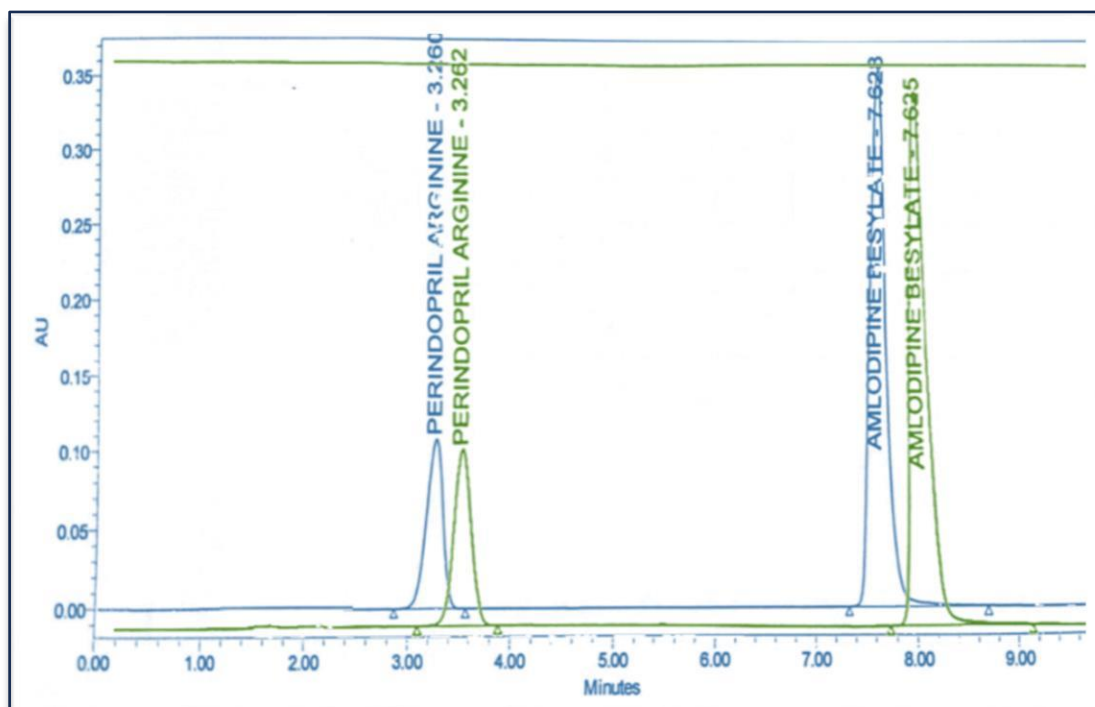


Figure 17 : Chromatogramme de la solution standard (en bleu) et la solution échantillon (en vert) en début de compression lors du test de dosage moyen.

- ❖ **Remarque :** Les résultats de chromatogramme obtenu lors de l'analyse des CN au milieu et à la fin de la compression sont présentés en **Annexe D**.

Le test de poids moyen et le test d'uniformité de masse qui sont réalisés sur les CN au début, au milieu et à la fin de la compression sont essentiels pour s'assurer que chaque comprimé contient la bonne dose de principe actif et que le poids des comprimés est constant au sein d'un lot de production. Dans notre cas, le poids moyen des 20 CN au début pesés individuellement, est égal à **205,96 mg**, ce résultat est inclus dans l'intervalle **[195-215] mg**, ce qui valide sa conformité à la norme de la **PE (2017)**, Cette norme tolère une variation de $\pm 7,5\%$ du poids moyen pour les comprimés (un maximum de 2 comprimés dépassé $\pm 7,5\%$), sans qu'aucune unité ne dépasse $\pm 15\%$ par rapport à ce poids moyen.

- ❖ **Remarque ;** pour les résultats de CN au milieu et fin de compression sont illustré dans le tableau **XXIII** et tous sont répondre à deux normes qui mentionné précédemment.

Le test d'uniformité de la teneur des comprimés nus analysé par HPLC permet de garantir que chaque comprimé, du premier au dernier fabriqué dans un lot, contient la bonne dose de chaque PA, assurant ainsi la sécurité et l'efficacité du médicament. Le tableau **XXIV** englobe toutes les valeurs d'acceptation (VA) de ce test qui a été réalisé sur 10 CN (au début et au milieu et à la fin de la compression) :

- ✓ Au début de la compression : la **VA** est égale à **3,9** pour Périndopril argénine et **4.2** pour Amlodipine besylate. Ces valeurs sont inférieures à la limite d'acceptation de **15%**, conformément à la norme de la **PE (2017)**.

Romain et Rosita (2018) ont effectué ce test uniquement sur l'Amlodipine besylate de trois lots et ont trouvé des **VA** conformes ($9,11/3,8/4,6 \leq 15\%$) dans le cas où la **VA** est supérieure à L1, il faut effectuer un nouvel essai sur 30 CN et la **VA** il ne doit pas dépasser 2^{ème} limite **25%**, s'il le dépasse, le lot est considéré comme non conforme (ne respecte pas les exigences réglementaires de la pharmacopée) et cette non-conformité indique que certains comprimés contiennent significativement plus de principe actif, et d'autres significativement moins dans le même lot.

- ✓ Pour les résultats des CN au milieu et à la fin de compression de test d'uniformité de la teneur sont illustré dans le tableau **XXIV** et répondent tous aux normes citées précédemment.

Le test de dissolution a été réalisé par HPLC sur 6 comprimés dissous dans un milieu de dissolution (HCl 0,01 N) pour détermine la vitesse à laquelle les principes actifs sont libérés de la forme pharmaceutique et deviennent disponibles pour l'absorption dans le corps. Les pourcentages moyens de dissolution libérés en 30 min pour les comprimés sont :

- ✓ Au début de la compression : 90% Périndopril argénine et 100% Amlodipine besylate libérés.
- ✓ Au milieu de la compression : 95% Périndopril argénine et 94% Amlodipine besylate libérés.
- ✓ A la fin de la compression : 97% Périndopril argénine et 95% Amlodipine besylate libérés

Ainsi, on admet qu'ils sont tout supérieurs à la norme ($\geq 80\%$), et donc le lot est déclaré conforme (le détail des résultats du test de dissolution est présenté en **Annexe D**, tableau XLVII).

Dans le cas de non-conformité, il faut effectuer le test sur 12 CN et le résultat doit être égale ou supérieure à Q ($Q = 80$), et aucune unité n'est inférieure à ($Q - 15\%$). Dans le cas où les résultats restent non-conformes, il faut refaire ce test sur 24 CN et les résultats doivent être égales ou supérieures à Q, et au maximum 2 unité sont inférieures à ($Q - 15\%$) et aucune unité n'est inférieure à ($Q - 25\%$).

Gumieniczek *et al.*, (2013) ont réalisé le test de dissolution sur six comprimés qui contiennent le Périndopril argénine et l'Amlodipine besylate, mais ils ont constaté que la dissolution des comprimés a été faite de manière incomplète dans le milieu de dissolution, donc ils ont adopté une méthode qui consiste à l'ajout de tensioactifs au milieu de dissolution (phosphate à pH 5,5) pour améliorer la solubilité, ils ont utilisé : 1% de CPC (chlorure de cétypyridinium) et 0,5 % de SDS (Sodium dodecyl sulfate).

Les valeurs moyennes de dissolution qu'ils ont obtenues étaient : **81,67%** pour l'Amlodipine et **84,75%** pour le Périndopril argénine. Ces résultats ($\geq 80\%$) sont conformes aux exigences de la PE, démontrant que la méthode de dissolution est désormais valide et que le produit répond aux normes de qualité en termes de libération des principes actifs.

Concernant les temps de rétention observés lors de l'analyse HPLC pour les CN :

- ✓ **Au début de la compression** : les temps de rétention pour la solution standard étaient de **3,328 min** pour le Périndopril argénine et **7,747 min** pour l'Amlodipine besylate. Ces temps sont très proches de ceux obtenus pour les six solutions d'essais issue du médicament Tenoryl® Plus, soit **3,329 min** pour le Périndopril argénine et **7,745 min** pour l'Amlodipine besylate (**figure 16**),
- ✓ **Au milieu de la compression** : les temps de rétention de la solution standard étaient de **3,338 min** pour le Périndopril argénine et **7,929 min** pour l'Amlodipine besylate, ces temps sont très proches de ceux obtenus pour les six solutions d'essais soit **3,339 min** pour le Périndopril argénine et **7,919 min** pour l'Amlodipine besylate (**Annexe D, figure 24**).
- ✓ **A la fin de la compression** : les temps de rétention du Périndopril argénine étaient de **3,330 min** pour la solution standard et **3,340 min** pour les six échantillons. Concernant l'Amlodipine besylate, le temps de rétention était de **7,915 min** pour la solution standard et **7,928 min** pour les six solutions échantillons analysées (**Annexe D, figure 25**).

Cette similitude indique que :

- ✓ Les deux PA sont présents sous leur forme pure, sans interférence majeure de substances non désirées à ces temps de rétention spécifiques.
- ✓ Le processus de compression est stable : la presse à comprimés fonctionne de manière stable, sans variations qui pourraient altérer les caractéristiques physico-chimiques des principes actifs.

Concernant le test de dosage moyen, il a été réalisé par HPLC pour évaluer la moyenne des teneurs en principes actifs de 5 comprimés nus (au début, milieu et fin de la compression) et garantir leur qualité et conformité aux normes.

D'après les résultats obtenus, la teneur moyenne en principes actifs est :

- ✓ **97,4 %** Périndopril argénine et **97,6 %** Amlodipine besylate dans les CN au début de la compression.
- ✓ **96,4 %** Périndopril argénine et **99 %** Amlodipine besylate au milieu de la compression.
- ✓ **96,2 %** Périndopril argénine et **98,7 %** Amlodipine besylate à la fin de cette phase.

Donc tous ces résultats se situent dans l'intervalle [90% à 110%], validant leur conformité aux normes de **la PE, (2017)**.

Concernant les résultats des temps de rétention observés lors de l'analyse HPLC des CN :

- ✓ Au début de la compression : les temps de rétention pour la solution standard étaient de **3,260 min** pour le Périndopril argénine et **7,628 min** pour l'Amlodipine besylate. Ces temps sont très proches de ceux obtenus pour la solution d'essai issue du médicament Tenoryl® Plus 10/10 mg, soit **3,262 min** pour le Périndopril argénine et **7,625 min** pour l'Amlodipine besylate. Cette similitude confirme la pureté des principes actifs contenus dans la formulation testée (figure 17).
- ✓ Les temps des rétentions observées lors de l'analyse HPLC des CN au milieu et à la fin de la compression, sont très comparables à ceux de la solution standard (annexe D, figures 24 et 25).

Mujawar et al., (2022) ont publié un travail sur le développement d'un médicament composé de deux PA : Périndopril erbumine et l'indapamide, dans lequel ils ont dosé la teneur moyenne du Périndopril par RP-HPLC, était égale à **99,54 %**.

III.4. Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini :

Les résultats concernant le contrôle physico-chimique, les paramètres de caractérisation et les essais effectués sur le PF sont illustrés dans le tableau XXIV.

Tableau XXIV : Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini.

Tests	Lecture	Normes PE, (2017)	Conformité
Caractères			Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
Aspect et couleur	Comprimés de forme ronde et d'une couleur blanche à blanc cassé avec un gravure « WS » d'un côté et pleine de l'autre côté	Comprimés de forme ronde et d'une couleur blanche à blanc cassé avec une gravure « WS » d'un côté et pleine de l'autre côté	
Essais			Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
Poids Moyen (P _M)	205,4 mg	[195,0-215,0] mg	
Uniformité de masse	Min : 202,7mg Max : 208,7 mg	Au maximum deux unités peuvent s'écarter du P _M ±7,5 % mais aucune unité ne doit s'écarter du P _M ±15%	
Uniformité de teneur par HPLC			
➤ Périndopril	VA= 9,1%	≤ 15 %	
➤ Amlodipine	VA= 8,7 %	≤ 15%	
Test de dissolution			
➤ Périndopril argénine	98%	≥ 80%	
➤ Amlodipine besylate	96%	≥ 80%	
Dosage moyen par HPLC			
➤ Périndopril argénine	100,2 %	[90-110%]	
➤ Amlodipine besylate	100,4%	[90-110%]	
Substances apparentées	Dosage (%)	Dosage (%)	Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
Amlodipine impureté A	0	0	
PEP-VIII	0	0	
PEP-II	0	0	
PEP-III	0	0	
PEP-IV	0	0	
PEP- I	0,128	0,130	
Autres impuretés individuelles non spécifiées	0	0	
Total des impuretés	0,128	0,130	
Test de teneur en eau	0,5 %	≤ 3%	

Les résultats montrent que les comprimés présentent une forme ronde et d'une couleur blanche à blanc cassé avec un gaufrage « WE » d'un côté et pleine de l'autre cotée. Cet aspect est conforme aux normes pharmaceutiques, Ces caractéristiques respectent les exigences de la **PE, (2017)**.

La gravure des comprimés joue un rôle clé dans l'identification, l'esthétique et la qualité du produit pharmaceutique. Selon **Zaid, (2020)**, le pelliculage non fonctionnel qui est appliqué sur les comprimés sans but pharmacotechnique actif (qui ne modifie pas la libération ou l'absorption du principe actif) et utilisé pour modifier l'apparence des comprimés, les propriétés organoleptiques désagréables (goût, odeurs), les propriétés de déglutition et pour protéger les comprimés de l'effet négatif de l'environnement tel que l'humidité et la lumière.

Le poids moyen que nous avons obtenu pour 20 comprimés est de **205,4 mg**, Ce résultat est compris dans l'intervalle **[195,0-215,0] mg**, validant sa conformité aux spécifications de la **PE, (2017)**. Cette norme tolère une variation de $\pm 7,5 \%$ du poids moyen pour les comprimés, sans qu'aucune unité ne dépasse $\pm 15 \%$ par rapport à ce poids moyen (tableau XXIV, les résultats détaillés sont présentés en Annexe D, tableau LI). Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude menée par **Raut et al., (2020)**, qui ont évalué le poids moyen de comprimés associant Périndopril argénine et Amlodipine besylate dans une autre formulation générique.

Les résultats de l'uniformité de teneur des comprimés analysés de 10 unités montrent une valeur d'acceptation (VA) de **9,1%** pour le Périndopril argénine et de **8,7%** pour l'Amlodipine besylate (**voir Annexe D, tableau LIII**). Ces valeurs sont inférieures à la limite d'acceptation de **15%**, conformément aux normes de la **PE, (2017)**, ce qui indique une distribution homogène des substances actives dans chaque comprimé, garantissant ainsi l'efficacité et la sécurité du traitement. Dans le cas d'un produit non conforme, ou lorsque l'écart dépasse **15 %**, cela peut entraîner un risque de sous-dosage ou de surdosage, pouvant conduire à une inefficacité thérapeutique, à l'apparition d'effets indésirables, voire à une intoxication.

Concernant le test de dissolution, réalisé sur six comprimés après 30 minutes, les résultats obtenus ont montré des taux de dissolution de **98 %** pour Périndopril argénine et **96 %** pour Amlodipine besylate, ce qui est bien supérieur à la limite minimale de **80 %** exigée par la **PE, (2017)**. Afin de déterminer la quantité du PA dissous dans l'organisme en fonction du temps in vitro.

Les résultats du test de dissolution du produit fini sont illustrés dans la **figure 18**.

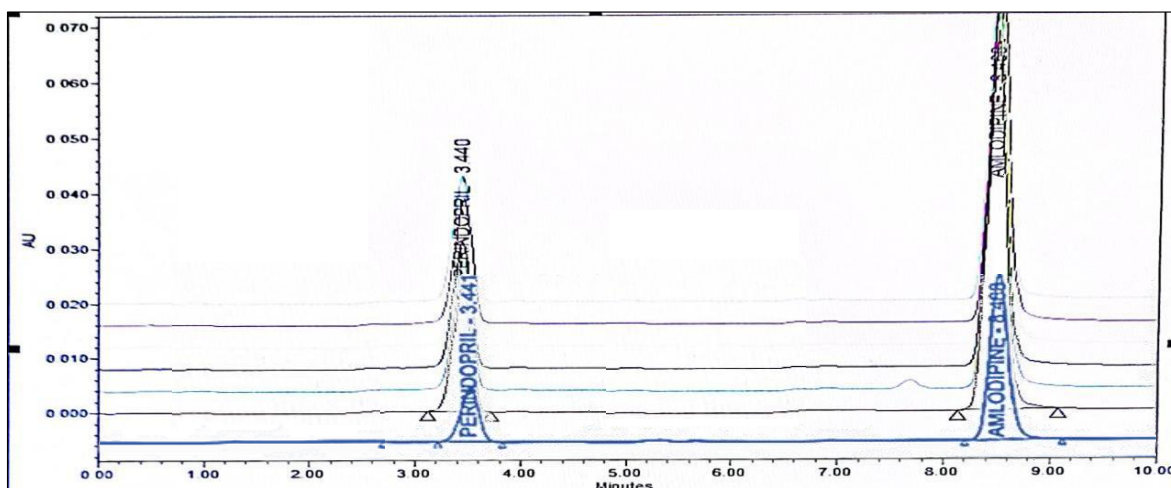


Figure 18 : Chromatogramme obtenu de la solution standard (bleu) et des 6 injections de la solution d'essai au cours des tests de dissolution.

Les résultats du coefficient de variation RSD et du nombre de plateaux théoriques et facteur de symétrie (**Annexe D**, tableau **LII**) sont tous conformes aux normes de la **PE**, (2017).

Par ailleurs, les temps de rétention observés lors de l'analyse HPLC pour la solution standard étaient de **3,441 min** pour le Périndopril argénine et **8,468 min** pour l'Amlodipine besylate. Ces temps sont très proches de ceux obtenus pour les solutions d'essais issue du médicament Tenoryl® Plus 10/10 mg, soit **3,458 min** pour le Périndopril argénine et **8,520 min** pour l'Amlodipine besylate. Cette similitude confirme la pureté des principes actifs contenus dans la formulation testée (**figure 18**). Les résultats détaillés sont présentés en **Annexe D** (tableau **LIV**). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans une étude menée par **Gumieniczek et al.**, (2013), qui ont développé une méthode HPLC pour l'étude de la dissolution *in vitro* du médicament Co-Perstarium® 5/10 mg, contenant également un mélange de Périndopril et d'Amlodipine. Dans leur étude, le taux de dissolution est 81,67% pour l'Amlodipine et 84,75% pour le Périndopril, et les temps de rétention respectifs étaient de 3,628 min et 5,890 min, confirmant également la spécificité de la méthode appliquée.

Les résultats du dosage moyen du produit fini sont présentés dans la **figure19**.

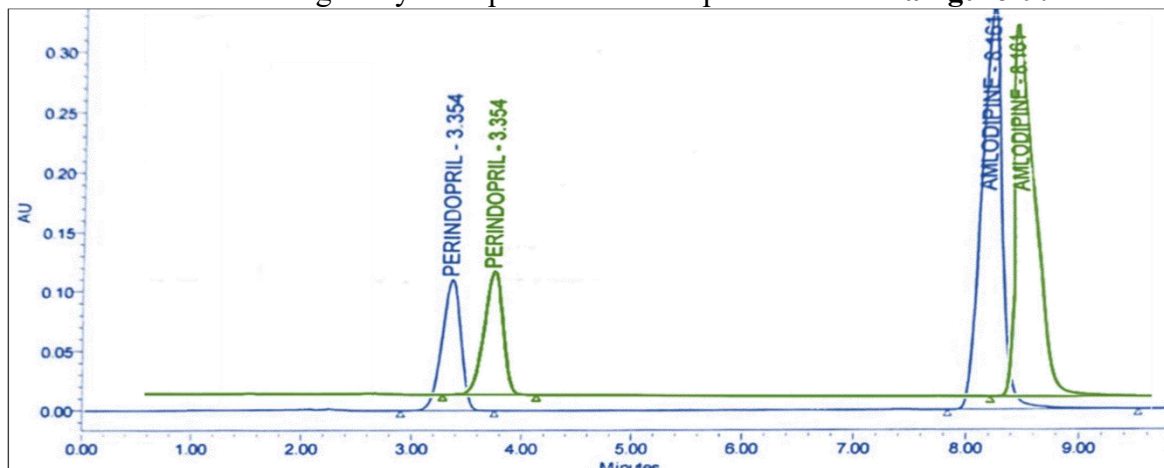


Figure 19 : Chromatogramme obtenu de la solution standard (Bleu) et la solution d'essai (vert) lors du dosage moyen par HPLC.

Le dosage moyen obtenu de 5 comprimés par HPLC est de **100,2 %** pour le Périndopril et de **100,4 %** pour l'Amlodipine, et le temps de rétention du pic principal de la solution échantillon correspond à celui de la solution standard obtenue (**figure19**), approuvant leur conformité aux normes de **la PE, (2017)**, fixées entre **90 % et 110 %**. Ces résultats témoignent d'une bonne précision et exactitude dans la quantification des principes actifs présents dans les comprimés analysés (Les résultats détaillés sont présentés en **annexe D, tableau LV**). Un résultat inférieur a été rapporté par **Vindo et al., (2023)**, qui a trouvé un taux de dosage de 98,9 % pour le Périndopril et 98,2 % pour l'Amlodipine. Cette différence est due à la variation des conditions chromatographiques utilisées, le type de colonne, la composition de la phase mobile, le débit et la température du système HPLC.

Les résultats issus des recherches sur les substances apparentées sont illustrés dans les **figures 20 et 21**

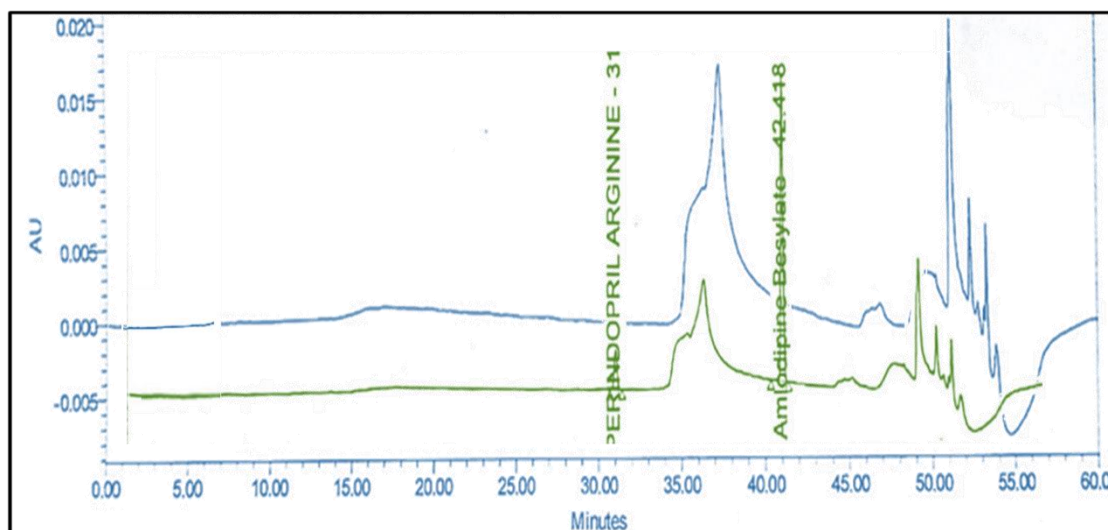


Figure 20 : Chromatogramme obtenu pour la solution standard (en Bleu) et les diluants (en vert) lors du test des substances apparentées par HPLC.

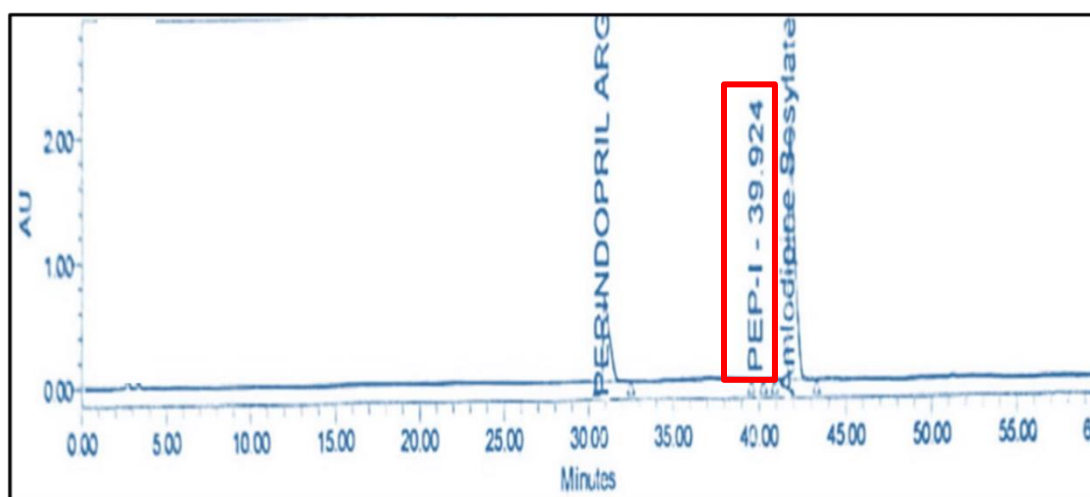


Figure 21 : Chromatogramme de la solution échantillon lors du test des substances apparentées par HPLC.

Les résultats du dosage des substances apparentées sont résumés dans **la figure 21** (le détail des résultats est présenté dans **le tableau LVI en annexe D**), confirmant l'absence des impuretés connues de l'Amlodipine (**Impureté A**) et l'absence des impuretés connues du Perindopril (**PEP-VIII, PEP-III, PEP-IV, PEP- II**). Cependant, l'impureté **PEP-I** (est présente à 0,130 %, elle s'est formée par hydrolyse mineure du Périndopril argénine. Mais elle ne dépasse pas la limite spécifiée par **la PE**, fixée à $\leq 0,5$ %. Les impuretés non spécifiques sont également inférieures à la limite de $\leq 0,2$ %. Cela indique qu'il n'y a pas de dégradation significative du principe actif. Les résultats obtenus montrent que ce médicament est conforme aux critères de **la PE**, (2017). Des résultats similaires ont été rapportés par **Paczkowska et al.**, (2014) et **kandic et al.**, (2024).

Les résultats obtenus de la teneur en eau du produit fini par le titrateur Karl fischer est **0,5 %**, ce qui est conforme aux normes de **la PE**, 2017 ($< 3\%$). Selon **Schlink et al.**, (2015), la teneur en eau trop élevée peut provoquer la dégradation hydrolytique du principe actif ou des excipients, ce qui altère la forme galénique (l'aspect et la texture) et favoriser ainsi la prolifération microbienne durant le stockage. C'est pourquoi la mesure précise de la teneur en eau du PF est essentielle ; elle doit être déterminée avec une précision rigoureuse.

III.5. Résultats du contrôle microbiologique de produit fini :

Les résultats du contrôle microbiologique du produit fini Tenoryl® Plus 10/10 mg sont présentés dans le tableau XXV et la figure 22, ils ont été obtenus après une période d'incubation de 5 jours pour les germes aérobies viables totaux, les levures et les moisissures, et après 3 jours pour les germes spécifiques, selon la méthodologie recommandée par **la PE**, (2017).

Tableau XXV : Résultats du contrôle microbiologique de produit fini.

Tests	Lecture		Normes PE (2017)	Conformité
Dénombrement des germes aérobies viables totaux, levures et moisissures:				Conformes aux spécifications décrites dans la PE (2017).
➤ Bactéries ➤ Levures et moisissures	1 ^{ère} lecture Après 3j	2 ^{ème} lecture Après 5j	≤1000 UFC/mg ≤100 UFC /mg	
	00	00		
	00	00		
Recherche des germes spécifiques				Conforme-aux spécifications décrites dans la PE (2017).
➤ <i>Escherichia coli</i>	Absence		Absence	

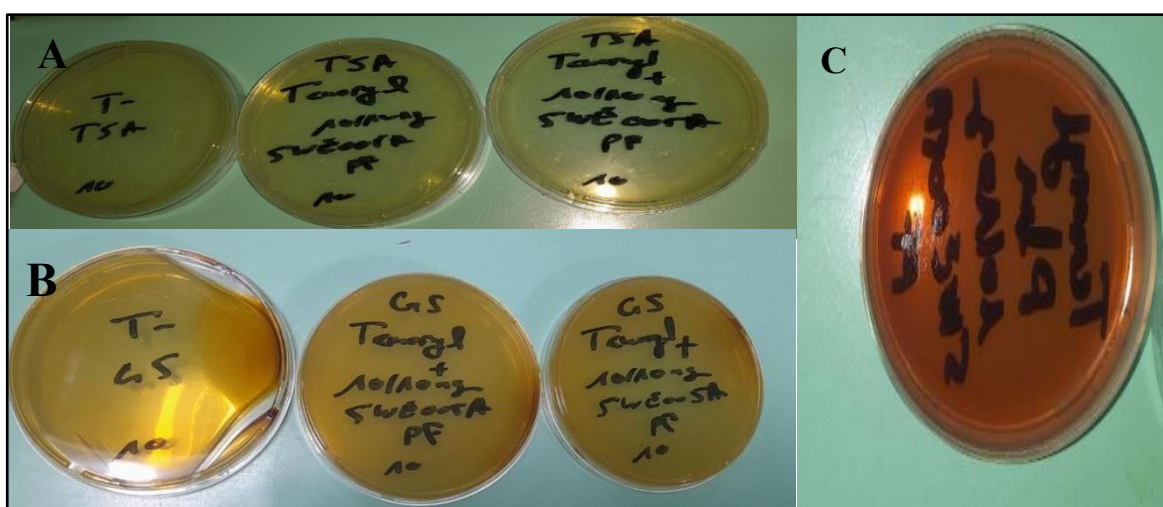


Figure 22 : Résultats du contrôle microbiologique réalisé sur le produit fini
Tenoryl® Plus 10/10 mg.

- A : Absence de croissance des germes aérobies viables (2^{ème} lecture)
 B : Absence des levures et moisissures (2^{ème} lecture).
 C : Absence d'*Escherichia coli* (1^{ère} lecture).

Les résultats du contrôle microbiologique réalisé sur le produit fini indiquent une absence totale des germes aérobies viables totaux (bactéries) dans le lot étudié, après incubation de 5j ce qui est conformes à la norme exigée par la PE, (2017)

Le dénombrement des levures et moisissures a montré une absence totale après incubation de 5j de ces derniers, ce résultat est donc conforme à la norme décrite par la PE (≤100 ufc/g). On constate une absence totale des germes spécifiques tels que *Escherichia coli*, ce résultat est également en adéquation avec la norme établie par la PE, (2017).

Les essais décrits pour le contrôle microbiologique des produits non obligatoirement stériles permettent le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures, des levures et la recherche des microorganismes spécifiques qui sont capables de se développer en aérobiose, Ces essais servent avant tout à déterminer si un produit est conforme aux exigences microbiologiques spécifiées de sa monographie (Roché et Niel, 2006).

La contamination microbienne entraîne des défauts de qualité du produit fini, le médicament doit donc répondre aux exigences fondamentales du dossier d'AMM et des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), à savoir : qualité, sécurité et efficacité. Tout au long de son cycle de vie, le médicament est exposé à de multiples sources de contamination, qui peuvent être induites par des micro-organismes vivants, capables de se multiplier tout au long de sa chaîne de production, notamment durant : la pesée, le mélange, la compression, l'enrobage, le conditionnement primaire et secondaire (Tréhel, 2015 ; BPF, 2025)

Si un test de contrôle qualité physico-chimique ou microbiologique subordonné aux exigences de la PE, (2017) de ce médicament démontre une non-conformité, cela impose la reprise du contrôle deux fois par deux analystes différents afin d'écarter toute erreur de manipulation ou de mesure initiale. Si les résultats de ces trois tests s'avèrent également non conformes, alors la non-conformité du lot est définitivement établie.

D'après le règlement intérieur de la filiale **Tabuk-pharmaceuticals**, tous les lots contaminés doivent être incinérés et pris en charge par une entreprise privée agréée par le ministère de l'environnement. L'équipe de cette entreprise collecte et transporte les médicaments contaminés vers une zone spécialisée pour l'incinération des produits pharmaceutiques.

On peut donc admettre que le produit fini du lot faisant l'objet de cette étude, est de bonne qualité microbiologique et ne renferme aucun germe dans l'ensemble des échantillons analysés, Cela est dû à plusieurs facteurs, notamment :

- L'état hygiénique des équipements et réactifs utilisés
- L'absence de contamination lors de la fabrication, et prélèvement d'échantillons
- L'absence des impuretés dans les matières premières
- Le respect des bonnes règles d'hygiène.

Conclusion et perspectives

La production des médicaments en Algérie respecte strictement les normes de qualité, ces normes exigent l'hygiène, la stérilisation, la précision des dosages et un conditionnement sécurisé. Avant que le médicament ne soit disponible sur le marché, il est soumis à des tests des contrôles de qualité physico-chimique et microbiologique pour garantir son efficacité et sa sécurité.

Notre travail à la filiale d'industrie pharmaceutique Tabuk-Blida, nous a permis de faire une mise au point sur les techniques indispensables pour le contrôle de la qualité physico-chimique et microbiologique des médicaments, en particulier, celles appliquées sur un médicament non obligatoirement stérile **Tenoryl®Plus 10/10 mg**, selon les recommandations de **la PE (2017)**.

Les PA (Amlodipine besylate, Périndopril arginine) sont soumis à des tests de caractérisation pour vérifier l'aspect, la couleur et la solubilité. Différents tests d'identification par spectrophotométrie IR et HPLC ont été réalisés, afin d'assurer leur qualité, pureté et conformité aux normes avant leur intégration dans la chaîne de fabrication.

Les résultats du contrôle physico-chimique du mélange des sept point prélevés au cours de la production ont confirmé son aspect clair et homogène, sans changements de couleur, ce qui indique une bonne compatibilité physique entre les substances analysées. Concernant le dosage par HPLC, les résultats correspondent à 94,2 % et 95,1 % pour le Périndopril argénine et l'Amlodipine besylate respectivement, validant leur conformité **à la PE (2017)**.

Les comprimés nus ont été étudiés au début, au milieu et après la compression selon les différents tests de qualité suivants :

- Les résultats de poids moyen et d'uniformité de masse réalisés aux différentes étapes de compression ont montré que les comprimés respectent les limites spécifiées par PE (2017).
- Les résultats d'uniformité de teneur varient entre 1,8 et 5 %, et le dosage moyen varie entre 97,4 et 99 % ; ils sont conformes aux normes de la PE (2017), indiquant la bonne répartition des PA dans les comprimés.
- Les tests de dissolution montrent qu'aucune différence significative n'a été observée entre les comprimés au début, et au milieu et de la fin de compression. Cela veut dire que tous les CN se dissolvent correctement.

Le produit fini présente des propriétés physico-chimiques de haute qualité. Il se caractérise par une uniformité de masse et un temps de dissolution rapide, ce qui confirme une libération immédiate des PA. De plus, les résultats du dosage des PA et des substances apparentées indiquent que les teneurs de l'Amlodipine besylate et du Périndopril arginine sont conformes aux normes de **la PE (2017)**, et confirment également l'absence totale d'impuretés.

Concernant, l'analyse microbiologique du produit fini, elle est traduite par l'absence des bactéries et germes viables ainsi que les bactéries spécifiques, confirmant ainsi que les conditions d'hygiène ont été parfaitement respectées tout au long de la chaîne de production et cela prouve que le laboratoire du contrôle qualité de la filiale Tabuk-pharmaceuticals respecte les exigences fondamentales du dossier d'AMM à savoir : la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Tous ces résultats, depuis les matières premières jusqu'au produit fini, ont été conformes aux normes établies par la **PE (2017)**, ce qui permet leur stockage pendant six mois dans le site de production. Durant cette période, ils seront soumis à un contrôle obligatoire tous les 3 mois, car le médicament est toujours soumis à des conditions environnementales susceptibles d'affecter sa qualité à moyen et à terme (stabilité, contamination, teneur en principes actifs, homogénéité, etc.).

La période de stage au sein de cette industrie pharmaceutique a constitué expérience précieuse, Elle nous a permis d'assister aux différentes étapes de fabrication de ce médicament,

depuis la préparation jusqu'au conditionnement, en plus de découvrir les procédures d'assurance qualité et de sécurité. L'engagement de l'industrie envers les normes pharmaceutiques et réglementaires renforce notre confiance dans la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués localement. Il est néanmoins capital de garder à l'esprit qu'il faut toujours rester vigilant en tenant compte de :

- La présence d'un personnel motivé, qualifié et formé de façon appropriée.
- L'entretien du matériel et le nettoyage rigoureux des équipements et des locaux
- La qualité et le stockage des matières premières.
- La conformité aux normes requises par les études et la mise à jour de la pharmacopée européenne.

D'après nos propres constatations, nous estimons qu'il serait bénéfique d'ajouter une unité réservée à la surveillance de la toxicité au sein de cet établissement. Cette addition permettra de réaliser des évaluations régulières et approfondies de la sécurité des principes actifs et des excipients, contribuant ainsi à améliorer la qualité des produits et à garantir l'absence d'effets indésirables, en particulier lors d'une utilisation à long terme (pharmaco-vigilance). De plus, la présence de ce département soutiendra les recherches cliniques et précliniques, ce qui donnera à cette structure un avantage concurrentiel sur le marché.

Cette étude peut être utilisée pour le suivi de la qualité de tous les PA ainsi que les excipients. Les étudiants chercheurs peuvent adopter la même méthodologie scientifique et technique que celle utilisée dans cette recherche pour élargir le champ de leurs études et contribuer ainsi à renforcer le système global de contrôle qualité des formes pharmaceutiques. Cette approche offre également l'occasion d'acquérir des compétences pratiques dans l'application de techniques analytiques avancées et encourage la pensée critique et analytique dans l'évaluation de la qualité des différents composants d'un produit pharmaceutique.

Références Bibliographiques

A :

-Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM. (2024). Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain. Disponible sur :

<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/13/20240613-guide-bpf-2024-2.pdf> (Consulté le 10 juin 2025 à 16 :48).

-Ahmed, R. (2024). High-performance liquid chromatography (HPLC) : Principes, applications, versatilité, efficacité, innovation and comparative analysis in modern analytical chemistry and in pharmaceutical sciences. Clinical Investigation, 14(9), 1-12.

-ANSM (2023) Médicaments princeps. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/lesmedicaments/p/medicaments-princeps> (Consulté le 13 Février 2025 à 14 :15)

- ANSM (2013). Résumé des Caractéristiques du Produit : COVERAM 10mg/10mg, comprimé. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Disponible sur : <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0233060.htm> (consulté le 22 Mars 2025 à 14 :30).

- Aiache, J.M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V., Renoux, R. (2008) Initiation à la connaissance du médicament, Elsevier Masson, (5e édition), France. 413p.

-ATA Scientific. « Malvern Mastersizer 3000 ». ATA Scientific. Disponible sur : <https://www.atascientific.com.au/products/malvern-mastersizer-3000-ultra/> (consulté le 8 avril 2025 à 14 : 37).

B :

-Balwant, S.C., Dan, G.S. (2025). Methods and Instruments | Karl-Fischer-Titration, Encyclopedia of Electrochemical Power, Sources (Second Edition), Elsevier, pp. 119- 134. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-96022-9.00199-7>.

-Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) dans l'industrie pharmaceutique. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.delfinvacuums.com/fr/news/les-bonnes-pratiques-de-fabrication-bpf-dans-lindustrie-pharmaceutique> (consulté le 22 Mai 2025 à 10 : 42).

-Bouchicha, N., Lounaci, A., Guernoub, H., Benkassir, I. (2024). L'innovation dans les entreprises de l'industrie pharmaceutique en Algérie : Analyse conceptuelle et statut selon la demande sociale. In Innovation en Algérie : l'émergence d'un processus complexe- Chapitre 2. Éditions CREAD. Pp : 65–102.

-Brossard, A., Le Hir, J. C., Chaumril, C., Charrueau, S., Crauste-Manciet, S. (2016). Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments (2e éd.). Elsevier Masson, France. 528p.

-Bulsara, K.G., Patel, P., Cassagnol, M. (2025). Amlodipine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508/> (Consulté mai 14, 2025 à 15h45).

- Burnand, C., Clarke, K. (2006), Pharmacologie générale. Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux, France, pp : 282-288.

C :

- Camille,S . (2021). Chapitre III « L'autorisation de mise sur le marché », Droit Luxembourgeois des médicaments. Lefebvre Sarrut Belgium SA. Belgique.240p.
- Chantrel, B. (2021). A l'origine des médicaments. Cortex. Disponible sur : : <https://www.le-cortex.com/media/articles/a-lorigine-des-medicaments> (Consulté le 07 Mai 2025 à 14 :35).
- Clicours, S.D. Suivi de la qualité des produits pharmaceutiques (2025). Disponible sur : <https://www.clicours.com/suivi-de-la-qualite-des-produits-pharmaceutiques/> (Consulté le 13 Mai 2025 à 21 :14).
- Colomb, F. (2010). HPLC principe et appareillage : France académie de Rouen. Disponible sur : : <https://www.ac-rouen.fr> (consulté le 29 avril 2025 à 14h30).
- Conseil National Économique, Social et Environnemental CNESE. (2021) Industriepharmaceutique et brevets : Séminaire organisé à l'École Supérieure d'Hôtellerie et deRestauration d'Alger. https://www.cnese.dz/web/content?model=cnese_backend.post_doc&field=document&id=141 (Consulté le 9 juin 2025 à 10 :07).
- Centre national d'information sur la biotechnologie (2025). Résumé du composé PubChem pour le CID 6251, Mannitol.Disponible sur :
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mannitol> (consulté le 20 juin 2025 à 10 :50).
- Centre national d'information sur la biotechnologie (2025). Résumé du composé PubChem pour le CID 517347, glycolate de sodium. Disponible sur:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-Glycolate> (consulté le 20 juin 2025 à 10: 08).
- Centre national d'information sur la biotechnologie (2025). Résumé du composé PubChem pour le CID 165411828, Talc. Disponible sur:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Talc> (consulté le 20 juin 2025 à 10:08).
- Centre national d'information sur la biotechnologie (2025). Résumé du composé PubChem pour le CID 11177, stéarate de magnésium. Disponible sur:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Magnesium-Stearate> (consulté le 20 juin 2025 à 10.:20)

E :

- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare EDQM. (2022). Guide technique pour l'élaboration des monographies, 8^e édition. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/documents/52006/66555/Guide%2Btechnique%2Bpour%2Bl%27%C3%A9laboration%2Bdes%2Bmonographies%2C%2B8%C3%A8me%2B%C3%A9dition%2B%282022%29.pdf> (Consulté le 10 juin 2025 à 22 :49).
- Erk, N. (2001). Comparison of spectrophotometric and an LC method for the determination perindopril and indapamide in pharmaceutical formulations. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 26(1), 43-52.

G :

- Goirand, F., Bardou, M. (2012). Pharmacologie et Thérapeutiques, Chapitre II : Définition, classification et développement du médicament Aspects éthiques. Elsevier Health.France.256p.
- Gumieniczek, A., Mączka, P., Inglot, T., Pietraś, R., Lewkut, E., Perczak, K. (2013). New HPLC method for in vitro dissolution study of antihypertensive mixture amlodipine and perindopril using an experimental design. Open Chemistry, 11(5), 717–724.

H :

- Hoch, D., Tambourin, P. (2009). Les biotechnologies, clés de l'innovation thérapeutique dans le domaine de la santé. Médecine/sciences, 25 : 13-17, Disponible sur <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2009252s13> (Consulté le 07 Mai 2025 à 15 :22).
- Humbert, B., Mevellec, J.Y., Grausem, J., Dossot, M., Carteret, C. (2012) Spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge. Techniques d'analyse, Techniques de l'Ingénieur. Disponible sur : <https://doi.org/10.51257/a-v1-p2850>

K :

- Kamala Kumari, P.V., Srinivasa Rao, Y., Lakshmi Devi, A., Mallikarjun, P.N. (2015). Formulation and evaluation of orally disintegrating tablets of Amlodipine Besylate using novel co-processed superdisintegrants. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 34(1), 17–23.
- Kandić, M., Milenković, D., Kuntiće, V. (2024). Green RP-HPLC method for impurity profile of amlodipine in tablets. Archives of Pharmacy, 74(1), 14–27.
- Kumar, G.T.J., Andrews, B.S.A., Kumar Abbaraju, V.D.N.K. (2023). The significance of system suitability in high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis: Ensuring accurate and reliable results. International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology, 11(10), 29-35.

L :

- Le Hir, A., Chaumeil, J.C., Brossard, D. (2009). Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments (9ème éd.). Elsevier Masson SAS. France, 382p.
 - Lorena, C. (2024). Impact of polymorphism and particle size on the bioavailability of active pharmaceutical ingredients. Journal of Formulation Science & Bioavailability, 8(3), 208.
- Disponible sur : <https://www.hilarispublisher.com/open-access/impact-of-polymorphism-and-particle-size-on-the-bioavailability-of-active-pharmaceutical-ingredients.pdf>

O :

- Oniyangi, O., Cohall, D.H. (2020). Phytochemicals (Medicines derived from plants) for sickle cell disease. (Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, Éd.). Cochrane

Database of Systematic Reviews. Disponible sur :

<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004448.pub7> (Consulté le 27 Mai, 2025 à 16 :10).

P :

-Pavia, D.L ., Lampman,G.M ., Kriz,G.S ., Vyvyan,J.R . (2014). Introduction à la spectroscopie (5e éd., p. 13–38, 748 pages). Cengage Learning. ISBN 9781285460123. Disponible sur : <https://archive.org/details/introduction-to-spectroscopy-5th-edition-pavia>. (Consulté le 18 Mai 2025 à 14 :44).

-Patel,B.K ., Patel,S.K ., Patel,S.R . (2016). Analytical method development and validation for simultaneous estimation of Amlodipine Besylate and Perindopril Arginine in combined pharmaceutical dosage form. Pharm Biol Eval, 3, 120-128.

-Paczkowska, M ., Zalewski ,P ., Garbacki ,P ., Talaczyńska ,A ., Krause, A ., Cielecka-Piontek, J . (2014). The Development and Validation of a Stability-Indicating UHPLC-DAD Method for Determination of Perindopril l-Arginine in Bulk Substance and Pharmaceutical Dosage Form. Chromatographia, 77(21–22), 1497–1501.

-Pharmacopée Européenne (2013) 8e édition, Conseil de l'Europe, Direction de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé (EDQM), Strasbourg, Disponible sur :

<https://archive.org/details/EuropeanPharmacopoeia80/page/n7/mode/2up> (consultée le 12 Mai 2025 à 23 :26).

-Pharmacopée Européenne (2014) 8e édition, Conseil de l'Europe, Direction de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé (EDQM), Strasbourg, 3513p.

<https://archive.org/details/EuropeanPharmacopoeia80/page/n7/mode/2up> (consultée le 12 Mai 2025 à 23 :26).

-Pharmacopée Européenne (2017) 9e édition, Conseil de l'Europe, Direction de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé (EDQM), Strasbourg, 4290p.

R :

-Ragued,H ., Guerch,A . (2019). Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12 mg au cours de la validation du procédé de fabrication. Thèse pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie Faculté de medecine université de Saad Dahleb Blida. Algérie. 146p.

-Rani, A., Saini,K.C ., Bast, F., Varjani,S ., Mehariya,S ., Bhatia,S.K ., Sharma,N ., Funk,C . (2021). A Review on Microbial Products and Their Perspective Application as Antimicrobial Agents. Biomolecules, 11(12) : 1860.

-Raut, R ., Nagdive, A ., Rathod, S ., Raut,A ., Gaikwad, D . (2020) Formulation and evaluation of combination tablets of perindopril and amlodipine. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. Disponible sur :

<https://pharmascope.org/index.php/ijrps/article/view/1234> (consulté le 29 avril 2025 à 15h10).

- Romain,C ., Rosita,G . (2018) Oral solid dosage form of amlodipine and veterinary uses thereof (United States Patent Application Publication No. US 2018/0117023 A1). United States Patent and Trademark Office. Disponible sur :
- <https://patents.google.com/patent/US20180117023A1> (Consulté le 20 juin 2025 à 09 :35)
- Roché, Y., Niel,P . (2006). Analyses en microbiologie : Produits non stériles. Techniques de l'ingénieur Analyse et caractérisation. Paris. 3705 p.

S :

- Saleh, S.S., Lotfy, H.M., Tiris ,G., Erk, N., Rostom, Y. (2020). Analytical tools for greenness assessment of chromatographic approaches: Application to pharmaceutical combinations of Indapamide, Perindopril and Amlodipine. Microchemical Journal, 159, 105557.Disponible sur :
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026265X20325091>. (Consulté le 26 Mai 2025).
- Sather, M.R., Parsons, S., Boardman, K.D., Warren, S.R., Davis-Karim, A ., Griffin,K ., Betterton ,J. A ., Jones, M.S ., Johnson , S.H ., Vertrees ,J.E ., Hickey ,J.H ., Salazar, T.P ., Huang , G.D. (2018). Total integrated performance excellence system (TIPES) : A true north direction for a clinical trial support center. Contemporary Clinical Trials Communications, 9 :81–92.
- Schlienger, J.L. (2018). De l'opothérapie à l'hormonothérapie. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition, 12(3) : 110–114.
- Schlink , R ., Risse ,H . (2015). Détermination de la teneur en eau dans des comprimés par titrage automatique Karl Fischer. Metrohm AG. Disponible sur
- :[https://www.metrohm.com/fr_fr/applications/tp-technical posters/80006026.htmlmetrohm.com+6](https://www.metrohm.com/fr_fr/applications/tp-technical%20posters/80006026.htmlmetrohm.com+6) (consulté le 11 juin 2025 à 14:37).

- Sulfated, ash. Ph.Eur 2.4.14. Vitas Analytical Services. Disponible sur :
<https://www.vitas.no/applications/am-617-sulfated-ash-ph-eur-2-4-14>. (Consulté le 22 Mai 2025 à 16 :45).

T :

- Tari, J.J., Molina-Azorín , J.F., Heras, I. (2012). Benefits of the ISO 9001 and ISO 14001 standards : A literature review. Journal of Industrial Engineering and Management, 5(2) : 297–322.
- Thomas, L. (2025). Karl Fischer versus Loss-On-Drying. News-Medical. Disponible sur :
<https://www.news-medical.net/life-sciences/Karl-Fischer-versus-Loss-On-Drying.aspx>. (Consulté le 18 juin 2025 à 15 :09).
- Tréhel , C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de bordeaux. France .2015.115p.

V :

-Vandamme,T.F ., Rival, Y ., Pabst, J.Y., Heitz, C. (2010) Initiation à la connaissance du médicament, Édition Lavoisier, France, pp : 22.

-Vinod, D. Godse ., Dr Priyadarshani, R. Kamble ., Taresh, S. Patil . (2023). Analytical Method Development and Validation of Perindopril and Amlodipine as Multicomponent Formulation by HPLC Method. (2023). Int. J. Life Sci. Pharma Res.13(3) : 1-9

-Vossen , A.C ., Veld,I ., Smeet O.S.N.M ., Potsma , D.J ., Vermes , A ., Koch , C.B.P ., Vulte, A.G, Hannf, L.M . (2016). Design and stability study of an oral solution of amlodipine besylate for pediatric patients. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 92 : 220-223.

W :

-World Health Organization. (2025) Hypertension. Disponible sur <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (Consulté le 12 juin 2025 à 15 :30).

-Wzgarda,A ., Dettlaff,K ., Rostalska,M ., Pabian,E ., Regulska,K ., Stanisz ,B.J .(2017) Thermo-, radio- and photostability of perindopril tert-butyloamine in the solid state. Comparison to other angiotensin-converting enzyme inhibitors. Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR, 16(3) :1007-1018.

Y :

-Yabré, M. (2020). Méthodes d'analyses innovantes et peu polluantes pour le contrôle qualité des médicaments essentiels : application aux antipaludiques. Thèse de doctorat en chimie analytique et environnementale. Université de Bordeaux, France et de Joseph Ki-Zerbo, Burkina Faso. 138p.

Z :

- Zaid,A.N . (2020). A comprehensive Review on Pharmaceutical Film Coating: Past, Present, and Future. Drug Desing, Development and Therapy, 14 : 4613-4623

-Zhong, X ., Di, Z ., Xu,Y ., Liang ,Q ., Feng, K ., Zhang, Y., Di, L ., Wang, R . (2022) Mineral medicine: from traditional drugs to multifunctional delivery systems. Chinese Medicine, 17(1) :21.

-Zouanti Z. 2013. L'accès aux médicaments en Algérie : une ambiguïté entre les brevets des multinationales et marché du générique. Thèse de doctorat en sciences économiques : Université Hassiba Ben Bouali de Chlef. Algérie. 270p.

ANNEXES

Annexe A

Tableau XXVI : Paramètres pharmacocinétiques du Périndopril et de l'Amlodipine (ANSM, 2013).

	Périndopril	Amlodipine
Absorption	Après administration orale, ce PA est rapidement absorbé puis converti en Périndoprilate, dont la biodisponibilité moyenne est de 27%, le pic de concentration est atteint en 1h. Le pic de concentration plasmatique du Périndoprilate est atteint en 3 à 4h.	Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'Amlodipine est totalement absorbée avec un pic plasmatique entre 6 et 12 h après la prise.
Distribution	Le volume de distribution est de 0,2 l/kg pour la forme libre du Périndoprilate. La liaison du Périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle est concentration dépendante. Sa demi-vie plasmatique est de 1h.	Le volume de distribution est approximativement de 21l/kg. Des études in vitro ont révélé que l'Amlodipine présente une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 97,5 %.
Métabolisme	Il subit un métabolisme important avec seulement 4 à 12 % de la dose initiale excrétés sous forme inchangée dans les urines. En plus du Périndoprilate, seul métabolite actif, Il génère cinq autres métabolites qui ne possèdent pas de propriétés thérapeutiques appréciables (glucuronide de périndopril, glucuronide de périndoprilate, un lactame de périndopril et deux lactames de périndoprilate). La concentration plasmatique maximale du Périndoprilate est atteinte en 3 à 4h. -La prise d'aliments diminue la transformation en Périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, pour cela, le Périndopril doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.	Il est presque entièrement métabolisé par Le foie (par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450) en métabolites inactifs avec 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites qui sont excrétés dans les urines.
Élimination	Le Périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la Fraction libre est d'environ 17h, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours. L'élimination du Périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux.	L'élimination plasmatique de l'Amlodipine se fait en deux phases, la demi-vie d'élimination terminale comprise entre 35 et 50h. La concentration plasmatique de l'Amlodipine atteint l'état d'équilibre après 7 à 8 jours de traitement quotidien.

Annexe B**1. Les différentes étapes de production ainsi que les types de contrôle en cours à chaque phase.**

Tableau XXVII : Chronologie des opérations de production du médicament Tenoryl® Plus 10/10mg.

Étapes	Chronologie des opérations	Contrôle en cours
1	Réception des matières premières	Vérification des certificats d'analyse et conformité
2	Échantillonnage des matières premières	Prélèvement selon les procédures établies
3	Contrôle qualité des matières premières	Analyses physico-chimiques
4	Pesée des matières premières	Contrôle de la précision des pesées
5	Mélange des principes actifs	Homogénéité du mélange vérifié par échantillonnage
6	Granulation humide	Contrôle de la taille des granules et de l'humidité
7	Séchage des granules	Vérification de l'humidité résiduelle
8	Broyage des granules	Contrôle de la granulométrie
9	Lubrification du mélange	Homogénéité du mélange final
10	Compression des comprimés	Contrôle du poids, de la dureté et de l'épaisseur des comprimés
11	Pelliculage	Contrôle de l'uniformité de l'enrobage
12	Conditionnement primaire (Blister)	Vérification de l'intégrité des blisters et de l'étiquetage
13	Conditionnement secondaire (boîte)	Contrôle de la conformité des boîtes et des notices
14	Libération du lot	Revue des dossiers de lot et approbation finale

2- Appareils utilisés pour le contrôle physico-chimique.

		
Balance de précision (Marque : <i>SHIMADZU</i> Modèle : <i>AUW220D</i>)	pH mètre (Marque : <i>SevenCompact</i> Modèle : <i>Mettler-Toledo AG</i>)	A : Agitateur magnétique (Marque :- <i>DLAB</i>) B : Agitateur mécanique (Modèle : <i>MS-H-S/SK-O180-Pro</i>)
		
Spectrophotomètre IR (Marque : <i>SHIMADZU</i> Modèle : <i>IRAffinity - 1S</i>)	HPLC Marque : <i>Waters ALLIANCE</i> Modèle : <i>e2695</i>)	Dissolu-test (Marque : <i>SOTAX</i> Modèle : <i>AT7SMART</i>)
		
Bain ultrason (Marque : <i>EMAG -AG -</i> <i>Germmany</i> Modèle : <i>Emmi-D280</i>)	MasterSizer (Marque : <i>Malvern</i> Modèle : <i>MS3000</i>)	Karl -ficher (Marque : <i>METLLER TOLEDO</i> Modèle : <i>V30</i>)
		
Dessiccateur	Étuve sous vide (Marque : <i>Thermolab</i> Modèle : <i>VGK025D1A1</i>)	Four à moufle (Marque : <i>Chimique FABTEC</i>)

3- Verrerie et instruments utilisés dans le contrôle physico-chimique :

Tableau XXVIII : Instruments réutilisables et consommables à usage unique.

Instruments en verre/métal	Instruments à usage unique /consommables
- Eprouvette en verre graduée. - Fioles jaugées. - Spatules en inox. - Pipette en verre graduée. - Béchers. - Erlenmeyers. - Sabot de pesée. - Creusets.	- Filtre-seringue avec filtre membrane 0,45µm. - Cupules 2µm. - Gants de protection.

4- Réactifs utilisés pour analyse les principes actifs (PA), mélange (M), comprimés nus (CN) et produit fini (PN).

Tableau XXIX : Réactifs utilisés selon les types d'échantillons analysés (MP, M, CN, PF).

Réactifs utilisés pour les PA	Réactifs utilisés pour M	Réactifs utilisés pour CN	Réactifs utilisés pour PF
-Acide sulfurique. -Triéthylamine. - Acétonitrile. -Iode. - Méthanol. - Hydranal. -2-propanol. - Ethanol absolu 99,9°.	-Triéthylamine. -Acétonitrile.	-Tampon phosphate pH 6.5. -Triéthylamine. -Acétonitrile. -Acide chloridrique.	-Triéthylamine. - HCl. -Acétonitrile. -Acide perchlorique 70%.

Annexe C

1. Appareils utilisés dans le contrôle microbiologique :

Tableau XXX : Dispositifs et appareils utilisés pour le contrôle microbiologique.

	Photos
Hotte à flux laminaire	
Incubateur	
Etuve bactériologique	
Compteur de colonies (Marque : FUNKE GERBER Modèle : Colony Star)	

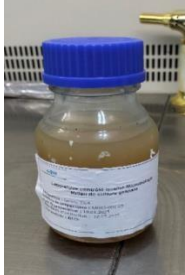
2. Verrerie et instruments utilisés dans le contrôle microbiologique :

Tableau XXXI : Matériel et consommables utilisés lors des manipulations en laboratoire.

Instruments en verre	Instruments à usage unique /consommables
-Flacon stériles.	- Gants de protection. - Pipettes pasteurs stériles. -Boîtes Pétri.

3. Milieux de culture utilisés dans le contrôle microbiologique :

Tableau XXXII : Composition des milieux de culture utilisés dans le contrôle microbiologique.

Milieux		Composition	Quantité
Solution tampon peptonée au chlorure de sodium PH =7.		- Phosphate monopotassique. - Phosphate disodique. - Chlorure de sodium. - Peptone de viande ou de caséine. - Eau purifiée.	3,6 g 7,2g 4,3g 1,0 g 1000 ml
Gélose Tryptone à la caséine de soja (TSA).		- Peptone pancréatique de caséine. - Peptone pancréatique de soja. - Phosphate dipotassique. - Agar.	15,0 g 5,0g 5,0g 15,0g
Milieu Sabouraud dextrose-gélosé (GS).		- Dextrose. - Mélange de peptone peptique de tissu animale et de peptone pancréatique de caséine (1 :1). - Gélose. - Eau purifiée.	40,0g 10,0 g 15,0 g 1000 ml
Milieu liquide aux peptones de caséine de soja (TSB).		- Peptone pancréatique de caséine. - Peptone pancréatique de soja. - Chlorure de sodium. - Phosphate dipotassique. - Glucose monohydraté. - Eau purifiée.	17,0g 3,0g 5,0g 2,5g 2,5g 1000 ml
Milieu liquide de MacConkey (MCB).		- Hydrolysats pancréatique de gélatine. - Lactose monohydraté. - Bile de boeuf déshydratée. - Pourpre de bromocrésol. - Eau purifiée.	20,0g 10,0 g 5,0g 10,0 g 1000 ml
Milieu gélosé de MacConkey.		- Hydrolysats pancréatique de gélatine. - Peptone de viande et de caséine. - Lactose monohydraté. - Chlorure de sodium. - Sels biliaires. - Gélose. - Rouge neutre. - Cristal violet. - Eau purifiée.	17,0g 3,0g 10,0 g 5,0g 1,5g 13,5 g 30,0 g 1g 1000 ml

4. Surveillance environnementale en zone stérile – Contrôle des surfaces

Tableau XXXIII : Mode de préparation de contrôle des surfaces de la hotte

	Mode opératoire
Contrôle air par sédimentation en cours de l'analyse (contrôle des surfaces de la hotte)	Remplir la boîte de Pétri avec 15 ml de gélose TSA, laisser solidifier sous flux laminaire, puis exposer la boîte ouverte à l'intérieur de la hotte pendant toute la durée de la manipulation. Ensuite, refermer soigneusement la boîte et l'incuber à 30–35 °C pendant 5 jours.

Annexe D

1. Analyses HPLC et tests de contrôle physico-chimiques.

Tableau XXXIV : Mode de préparation des solutions utilisées pour les analyses HPLC.

Préparation des solutions	Mode opératoire
Préparation de la solution tampon 95 % de Perindopril arginine (pour l'identification par HPLC) :	Dissoudre 2,5 g de dihydrogénophosphate de potassium dans 950 ml d'eau purifiée dans une fiole jaugée de 1000 ml. Agiter, puis ajuster le pH à $6,5 \pm 0,05$ à l'aide de triéthylamine.
Préparation de la solution tampon d'Amlodipine besylate (pour l'identification par HPLC) :	Une solution tampon est préparée en dissolvant 7 ml de triéthylamine dans 800 ml d'eau distillée. Le pH de la solution est ensuite ajusté à $3,0 \pm 0,1$ à l'aide d'acide phosphorique concentré. Une fois le pH correctement ajusté, le volume est complété à 1000 ml avec de l'eau distillée.
Préparation de la solution tampon pour le M et les CN (Test d'uniformité de teneur et dosage et dissolution) :	La solution tampon est préparée en dissolvant 2,63 g de dihydrogène phosphate de potassium (KH_2PO_4) dans 1000 ml d'eau purifiée. Le pH de la solution est ensuite ajusté à $6,5 \pm 0,1$ à l'aide de triéthylamine. La solution obtenue est ensuite filtrée à l'aide d'un filtre membrane de $0,45 \mu\text{m}$, puis dégazée avant utilisation.
Préparation de la phase mobile pour l'Amlodipine besylate (pour l'analyse des MP) :	Préparer puis filtrer un mélange de tampon PH=3; Méthanol ; Acétonitrile avec les proportions 50 :35 :15.
Préparation de la phase mobile pour le M, les CN et le PF (pour les essais d'uniformité de teneur, de dosage moyen et de dissolution)	Préparer un mélange (tampon:acétonitrile), avec un ratio de 650 :350 (v/v) puis dégazer avant utilisation.
Préparation de la phase mobile A (pour le test des substances apparentées du PF) :	Dissoudre 1 g de sel d'acide sulfonique de 1-heptane monohydraté dans 1000 ml d'eau purifiée. Ajouter ensuite 1 ml de triéthylamine, bien mélanger, puis ajuster le pH à $2,0 \pm 0,1$ à l'aide d'une solution diluée d'acide perchlorique. La solution obtenue doit être filtrée à travers une membrane de $0,45 \mu\text{m}$, puis dégazée avant utilisation.
Préparation de la phase mobile A pour le Périndopril (pour le dosage des PA) Tampon 95 % +solvant 5% :	-Préparation de la solution tampon 95 % : Dissoudre 2,5 g de dihydrogénophosphate de potassium dans 950 ml d'eau purifiée dans une fiole jaugée de 1000 ml. Agiter, puis ajuster le pH à $6,5 \pm 0,05$ à l'aide de triéthylamine. -Préparation du solvant : Prélever 50 ml d'acétonitrile (5 %) dans une fiole jaugée de 1000 ml, et compléter avec le tampon pour obtenir un mélange dans les proportions 950 :50 (tampon : acétonitrile). - Mélanger soigneusement les deux préparations, puis soniquer dans un bain à ultrasons pendant 20 minutes pour éliminer les bulles d'air. - Filtrer ensuite à l'aide d'un filtre à membrane $0,45\mu\text{m}$.
Préparation de la phase mobile B pour le Périndopril (pour le dosage des PA) et la recherche des substances apparentées (PF) :	- Prélever 1 litre de solution d'acétonitrile dans un flacon, à utiliser au cours de l'analyse HPLC.

Préparation de la solution standard stock de Perindopril arginine (test de dissolution des CN et du PF) :	Peser avec précision 22,2 mg de Périndopril arginine standard (WS) dans une fiole jaugée de 200 ml. Ajouter ensuite 150 ml de milieu de dissolution et soumettre la solution à une sonication jusqu'à dissolution complète de la substance. Une fois dissoute, compléter au volume avec le même milieu de dissolution, puis agiter afin d'assurer une homogénéité optimale de la solution.
Préparation de la solution standard stock d'Amlodipine besylate (test de dissolution des CN et du PF) :	Peser précisément 30,8 mg d'Amlodipine besylate (WS) dans une fiole de 200 ml. Ajouter 150 ml de milieu de dissolution et soniquer la solution jusqu'à dissolution complète de la substance. Compléter ensuite au trait avec le même milieu de dissolution, puis agiter afin d'obtenir une solution homogène.
Préparation de la solution standard stock de Perindopril arginine (Test des substances apparentées du PF) :	Peser précisément 25 mg de Perindopril arginine WS dans une fiole jaugée de 100 ml. Ajouter environ 70 ml de diluant, puis soniquer jusqu'à dissolution complète de la substance. Compléter ensuite au trait avec le même diluant, puis agiter soigneusement pour homogénéiser la solution.
Préparation de la solution standard stock d'Amlodipine besylate (pour le test des substances apparentées du PF) :	Peser précisément 25 mg d'Amlodipine, correspondant à 34,7 mg d'Amlodipine besylate WS, dans une fiole jaugée de 100 ml. Ajouter environ 70 ml de diluant et soniquer jusqu'à dissolution complète de la substance. Compléter ensuite au volume avec le diluant, puis agiter soigneusement pour homogénéiser la solution.
Préparation de solution d'acide perchlorique dilué (pour le test des substances apparentées du PF) :	Diluer 50 ml d'acide perchlorique (70%) dans un bécher de 250 ml qui contient 50 ml d'eau puis agiter.
Préparation du diluant (pour le test des substances apparentées du PF) :	Dans bêche, on prépare un mélange d'eau et d'acétonitrile avec un ratio de 70 :30 (v/v).
Préparation de la solution de HCl 0,01 N (milieu de dissolution pour les CN et le PF) :	La solution HCl 0,01N est préparée en diluant 0,83 ml d'acide chloridrique 37% dans 1000 ml d'eau purifiée.

2. Critères de conformité du système HPLC selon le type d'échantillon analysé dans le cadre du contrôle physico-chimique.

Tableau XXXV : Critères de performance pour la matière première, le mélange, les comprimés nus et produit fini.

	Conformité de système HPLC	Norme
Les principes actifs (PA)	-Le coefficient de variation (RSD).	≤ 2%
	-Le nombre de plateaux théoriques.	≥1000
	-Le facteur de symétrie.	≤ 2%
Le mélange (M)	-Le coefficient de variation.	≤ 2%
	-Le facteur de symétrie.	≤ 2%
Les comprimés nus (CN)	-Le coefficient de variation.	≤ 2%
	- Le facteur de symétrie.	≤ 2%
	-Le nombre de plateaux théoriques.	≥1000
Le produit fini (PF)	-Le coefficient de variation.	≤ 5 %
	-Le facteur de symétrie.	≤ 2%
	-Le nombre de plateaux théoriques.	≥ 1000

3- Critères d'acceptation du dosage unitaire pour les CN et le PF.

Tableau XXXVI : Critère d'acceptation.

Avec : **L1** : Valeur d'acceptation maximale autorisée.

L2 : Intervalle maximal autorisé pour l'écart des unités individuelles examinées par rapport à la valeur calculée de M.

Niveau	Nombre d'échantillon	Norme (PE, 2016)
L1 = 15,0	Test réalisé sur 10 échantillons	$VA \leq L1$
Si $VA > L1$		
L2 = 25,0	Test réalisé sur 30 échantillons	$VA \leq L1$ Le dosage unitaire d'aucune unité (X) ne doit dépasser les limites ci-après : $[1 - (L2 \times 0,01) M] \leq X \leq [1 + (L2 \times 0,01) M]$

Tableau XXXVII : Les trois niveaux de critères d'acceptation.

Niveaux	Nombre d'unités	Critères d'acceptation
S1 (1ere étape)	6	Aucune unité n'est inférieure à $Q + 5\%$ ($\geq Q + 5\%$) : Chaque unité doit contenir au moins $Q + 5\%$ de principe actif dissous, où Q est la quantité minimale attendue.
S2	6 (Si une ou deux unités de S1 ne respectent pas $Q + 5\%$, tester 6 unités supplémentaires (total : 12 unités).	La moyenne des 12 unités (S1 + S2) est supérieure ou égale à Q ($\geq Q$) et Aucune unité n'est inférieure à $Q - 15\%$ ($\geq Q - 15\%$).
S3	12 (Si les critères de S2 ne sont pas remplis, tester 12 unités supplémentaires (total : 24 unités).	La moyenne des 24 unités (S1 + S + S3) est supérieure ou égale à Q ($\geq Q$). Au maximum 2 unités sont inférieures à $Q - 15\%$ ($\geq Q - 15\%$). Et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25\%$ ($\geq Q - 25\%$).

4- Conditions chromatographiques selon le type d'échantillon et le test réalisé :

Tableau XXXVIII : Paramètres HPLC appliqués aux PA, M, CN et PF pour les tests de dosage et de dissolution.

Conditions chromatographiques	Principes actifs		Mélanges, comprimés nus et produit fini	Test de dissolution de comprimés nus et produit fini
	Amlodipine besylate	Périndopril argénine		
Colonne	C8 (150mm×3,9mm)	C8 (250mm×4,6mm.5µm)	C8 (250mm×4,6mm.5µm)	C8 (250mm×4,6mm.5µm)
Longueur d'onde	237nm	210nm	210nm	210nm
Débit	1 ml /min	1 ml /min	1,5 ml /min	1,5 ml /min
Volume d'injection	10µl	20µl	5µl	50µl
Température colonne	60°C	60°C	60°C	60°C
Température échantillon	5°C	5°C	5°C	5°C

5. Méthodes analytiques et formules de calcul des teneurs et impuretés pour les différentes formes pharmaceutiques.

Tableau XXXIX : Méthodes analytiques et formules de calcul des teneurs et impuretés pour les différentes formes pharmaceutiques.

	Tests effectués	Formule	Signification des abréviations utilisées dans la formule
Les Principes actifs	% de Périndopril arginine.	$\frac{\text{Aire éch} \times \text{Pe Std} \times \text{P Std} \times 542,67}{\text{Aire Std} \times \text{Pe éch} \times 98,639 \times 441,61} \times 100$	Aire éch : Aire obtenue à partir des solutions échantillons. Aire std : Aire obtenue à partir des solutions témoins. Pe Std : Prise d'essai en mg de Périndopril tert-butylamine. Pe éch : Prise d'essai en mg de la solution échantillon. P : % de Pureté du Périndopril tert-butylamine. 542,67 : Poids moléculaire de Périndopril Arginine. 441,61 : Poids moléculaire de Périndopril tert-butylamine. 98,61 : Constante d'acceptabilité.
	% de l'Amlodipine besylate.	$\frac{\text{Aire éch} \times \text{Pe std} \times 5 \times 50 \times 100 \times p}{\text{Aire std} \times 50 \times 100 \times 5 \times \text{Pe éch}} \times 100$	Aire éch : Aire obtenue à partir de la solution échantillon. Aire std : Aire obtenue à partir de la solution témoin. C std : Concentration en mg/ml de la solution témoin. C éch : Concentration en mg/ml de la solution échantillon. P : % de Pureté du standard de référence.
Le mélange	Pourcentage Périndopril arginine et Amlodipine besylate dans les solutions échantillons	$\frac{\text{Aire éch} \times \text{C std} \times \text{P \%}}{\text{Aire std} \times \text{C éch}} \times 100$	Aire éch : Aire obtenue à partir de la solution échantillon. Aire std : Aire obtenue à partir de la solution témoin. C std : Concentration en mg/ml de la solution témoin. C éch : concentration en mg/ml de la solution échantillon. P : % de Pureté du standard de référence.
Le Comprimé nus et produit fini (PF)	Dosage unitaire par uniformité de teneur	$\frac{\text{Surf éch} \times p \% \times \text{ps std1} \times \text{FD de std} \times \text{LC}}{\text{M std 1} \times \text{ps éch} \times \text{FD éch} \times \text{LC}}$	Surf éch : Surface obtenue à partir des solutions échantillons. Ps Std1 : prise d'essai de standard. ps éch : prise d'essai d'échantillon. LC : Dosage théorique en mg (Label claim). FD std1 : Facteur de dilution de standard 1. FD éch : Facteur de dilution de l'échantillon.
	Valeur d'acceptation	$ M - \bar{x} + ks$	M : Valeur de référence. $\bar{x}$: Moyenne des teneurs individuelles. N : Effectif de l'échantillon K : Constante d'acceptabilité. Si n = 10 ; K=2,4 Si n = 30 ; K= 2 S : Écart type de l'échantillon. $\left \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1} \right ^{1/2}$

	Test de dissolution	$\frac{\text{Aire éch} \times \text{C std} \times 1000 \times p (\%)}{\text{Aire std} \times \text{LC}}$	Aire éch : Surface obtenue à partir des solutions échantillons. Aire std : Surface obtenue à partir de la solution témoin. C Std : Concentration en mg/ml de la solution témoin. LC : Dosage théorique en mg (Label claim). P % : Pourcentage de pureté du standard de référence.
	Dosage moyen	$\text{Teneur \%} = \frac{\text{Aire éch} \times \text{Cstd} \times \text{P} (\%)}{\text{Aire std} \times \text{C éch}}$	Aire éch : Aire obtenue à partir des solutions échantillons. Aire std : Aire obtenue à partir de la solution témoin. C std : Concentration en mg/ml de la solution témoin. C éch : Concentration en mg/ml de la solution échantillon. P % : Pourcentage de pureté du standard de référence.
Le produit fini (PF)	% Impuretés Perindopril	$\frac{\text{Aire imp} \times \text{C std} \times \text{P\%} \times \text{RRF}}{\text{Aire std} \times \text{C éch}}$	Aire imp : Aire d'impuretés obtenue à partir de solution échantillon. Aire std : Aire Périndopril obtenue à partir de la solution standard. C std : Concentration Périndopril obtenue à partir de la solution standard. P% : Pourcentage de la pureté de Périndopril WS. RRF : Facteurs de rétention relatifs
	% Amlodipine Impureté	$\frac{\text{Aire imp} \times \text{C std} \times \text{P\%} \times \text{RRF}}{\text{Aire std} \times \text{C éch}}$	Aire imp : Aire d'Amlodipine impureté A obtenue à partir de solution échantillon Aire std : Aire d'Amlodipine obtenue à partir de la solution standard. C Std : Concentration d'Amlodipine obtenue à partir de la solution standard. P% : Pourcentage de la pureté de l'Amlodipine WS.
	% Impuretés individuelles	$\frac{\text{Aire imp} \times 100}{\sum \text{des aires}}$	Aire imp : L'aire du pic correspondant à une impureté individuelle. Σ des aires: La Somme des aires de toutes les substances détectées.
	% Total des impuretés	% total des Impuretés = % d'Amlodipine impureté + % des impuretés de Périndopril connu + % des impuretés individuelles.	

Annexe D

❖ Résultats du dosage des PA :

Tableau XL : Détails des résultats du dosage des PA (Périndopril argénine et Amlodipine besylate).

	Périndopril argénine	Amlodipine besylate
Pe échantillon (mg)	34,8	25,4
Pe standard (mg)	28	25,2
Facteur de dilution éch	0,01	0,002
Pureté%	99,6%	99,9%
Surface de standard	5820178	889909
Surface d'éch	5837533	878643
Dosage %	100,13	98,6
Limite de dosage %	[95% -101]	[97% -102]
RSD%	0,5	0,1
Facteur de symétrie	1,7	1,5
Nombre de plateaux théoriques	1401	4411

❖ Résultats de dosage du mélange :

Tableau XLI : Détails des résultats du dosage du mélange par HPLC.

		Amlodipine		Périndopril		Limite%
	Pesée échantillon	Surface	Dosage	Surface	Dosage	
Point 01	514,6	3906978	93,1	1287131	93,6	[90-110]
Point 02	512,2	3946794	94,5	1306479	95,3	
Point 03	513,9	4143570	98,8	1307397	95,2	
Point 04	510,4	3998300	96	1266119	92,8	
Point 05	513,5	4054668	96,8	1302860	95	
Point 06	512,1	3906693	93,5	1280307	93,6	
Point 07	514,7	3889873	92,6	1284027	93,4	
Moyenne		/	95,1	/	94,2	[90-110]
RSD			2,4		1,1	≤ 5%
Nombre de plateaux théoriques		11844		1752		≥ 1000
Pureté		100,2		95,9		
Pe standard		34,8		25,5		
Facteur de dilution		0,02		0,02		
Facteur de de symétrie		98		98		[98-102]
Lebel clean		10		10		
FC		0,72				

▪ Calcul du Perte à la dessiccation Pour le PA Périndopril argénine :

$$Pd\% = \frac{Pe - (Pf - Pv)}{Pe} \times 100$$

Pv : poids de capsule vide = 69,8402 (g).

Pe : prise d'essai = 1,0007 (g).

Pf : poids final de la capsule = 70,8344 (g).

✚ **Norme** : $Pd \leq 0,1\%$.

$$Pd\% = \frac{1,0007 - (70,8344 - 69,8402)}{1,0007} \times 100$$

Pd=0,65%

▪ Calcul des cendre cendres sulfuriques :

✓ **Pour le Périndopril argénine :**

$$Cs\% = \frac{Pf - Pv}{Pe} \times 100$$

Pf : Poids de creuset final = 25,1240 (g)

Pv : Poids de creuset vide = 25,1237 (g).

Pe : Prise d'essai = 1,0004 (g).

✚ **Norme** : $Cs \leq 0,1\%$.

$$Cs\% = \frac{25,1240 - 25,1237}{1,0004} \times 100$$

Cs=0,03%

✓ **Pour l'Amlodipine besylate :**

Pf : poids de creuset final = 30,1646 (g)

Pv : poids de creuset vide = 30,1633 (g).

Pe : prise d'essai = 1,0388 (g).

✚ **Norme** : $Cs \leq 0,2\%$.

$$Cs\% = \frac{30,1646 - 30,1633}{1,0388} \times 100$$

Cs = 0,1%.

❖ Résultats de mesure de la taille des particules des PA par le MasterSizer.

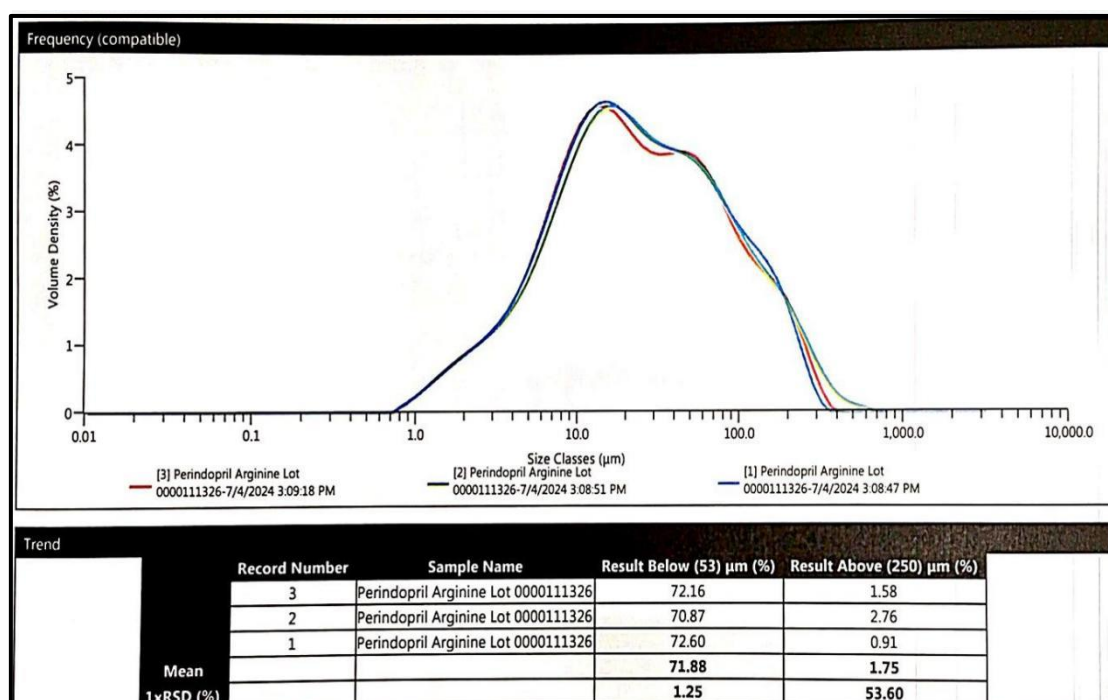


Figure 23 : Graphe de taille des particules pour le Périodril argénine.

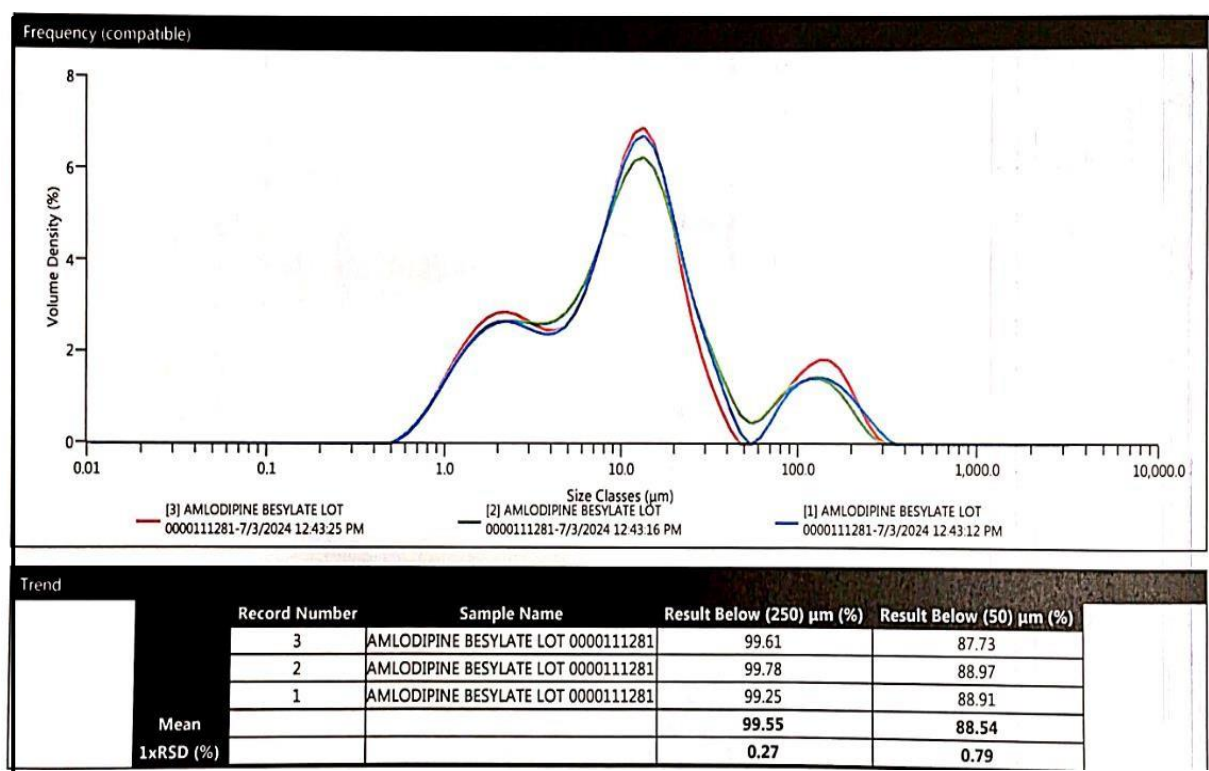


Figure 24 : Graphe de taille des particules pour l'Amlodipine besylate.

❖ Résultats de comprimés nus

Résultats du poids moyenne et uniformité de masse :

Tableau XLII : Détails des résultats du poids moyen et uniformité de masse des comprimés nus au début de la phase de compression

		Norme (±7,5%)		Norme (±15%)		Etat
N° Unité	Masse des CP	-7,5%	+7,5%	-15%	+15%	
1	205,30	190,5	221,4	175,1	236,9	Conforme aux normes de la PE (2017)
2	207,90					
3	206,00					
4	205,70					
5	207,50					
6	206,00					
7	206,70					
8	206,20					
9	205,80					
10	206,10					
11	205,70					
12	204,20					
13	205,90					
14	206,20					
15	204,90					
16	206,80					
17	204,40					
18	206,90					
19	205,50					
20	205,50					
Moyenne	205,96	Au maximum deux unités peuvent s'écarter		Aucune unité ne dépasse (±15%)		
Min	204,20					
Max	207,90					

Tableau XLIII : Détail des résultats du poids moyen et uniformité de masse des comprimés nus au milieu de la phase de compression

N° Unité	La masse de CP	Norme ($\pm 7,5\%$)		Norme ($\pm 15\%$)		Etat
		-7,5%	+7,5%	-15%	+15%	
1	202.90					Conforme aux normes de la PE (2017)
2	204.90					
3	205.20					
4	202.90					
5	204.90					
6	202.80					
7	205.10					

8	204.70	189.3	219.9	173.9	235.3	
9	205.20					
10	205.20					
11	203.50					
12	206.90					
13	202.60					
14	204.60					
15	205.10					
16	203.80					
17	203.60					
18	206.40					
19	206.90					
20	204.70					
Moyenne	204.6	Au maximum deux unités peuvent s'écarter		Aucune unité ne dépasse (±15%)		
Min	202.60					
Max	206.90					

Tableau XLIV : Détail des résultats du poids moyen et uniformité de masse des comprimés nus en fin de compression

		Norme (+-7,5%)		Norme (+-15%)		Etat
N° Unité	La masse du CP	-7,5%	+7,5%	-15%	+15%	
1	206,10	189,4	220,1	174,1	235,5	Conforme aux normes de la PE (2017)
2	205,60					
3	202,80					
4	203,50					
5	205,40					
6	204,50					
7	206,10					
8	206,20					
9	206,10					
10	204,90					
11	204,50					
12	205,60					
13	206,10					
14	202,50					
15	205,60					
16	204,90					
17	203,10					
18	204,00					
19	204,30					
20	203,60					
Moyenne	204,8	Au maximum deux unités peuvent s'écarter		Aucune unité ne dépasse		
Min	202,50					
Max	206,20					

❖ Résultats d'uniformité de teneur :

Tableau XLV : Détail des résultats obtenus lors du test d'uniformité de teneur des comprimés nus (début, milieu, fin de compression)

	CN début		CN milieu		CN fin	
	Périndo	Amlo	Périndo	Amlo	Périndo	Amlo
Pureté std %	95.9	100.2	95.9	100.2	95.9	100.2
Pe std (mg)	25.1	34.8	25.1	34.8	25.2	34.7
Facteur de dilution std	0.02					
Lebel clean	10	10	10	10	10	10
Facteur de dilution éch	0.05					

Tableau XLVI : Détail des résultats du test d'uniformité de teneur des comprimés nus selon le moment de prélèvement (début, milieu, fin)

Résultats	CN début		CN milieu		CN fin	
	Périndo	Amlo	Périndo	Amlo	Périndo	Amlo
Pesée d'échantillon	206.4		206.2		203.9	
	206.1		203.2		203.4	
	205.1		203.9		204.2	
	205		204.4		205.1	
	204.2		204.12		202.9	
	206.2		204.4		204.8	
	204.7		204.1		206	
	205.4		207.4		203.3	
	206.1		205.1		205.1	
	206.3		204.3		205.7	
Surface d'échantillon	1271352	3888096	1320386	4079272	1303085	4079595
	1244604	3818279	1312633	4065692	1295068	4029177
	1227367	3715507	1282502	4000461	1324984	4094739
	1263559	3844498	1292584	4001988	1318101	4100893
	1214252	3743111	1296494	4027993	1323432	4079876
	1221723	3770585	1313613	4087815	1305830	4085802
	1229217	3784583	1274040	3979680	1301874	4053653
	1218747	3787639	1332991	4159612	1310893	4055182
	1227125	3806686	1319581	4074249	1330647	4139834
	1239803	3809811	1297485	4035310	1332010	4142632

Dosage %	100,4 98,4 97,5 100,4 96,9 96,5 97,8 96,7 97,0 97,9	98,9 97,2 95,1 98,4 96,2 96,0 97,0 96,8 96,9 96,9	96,5 97,4 94,8 95,3 95,8 96,9 94,1 96,9 97,0 95,7	98,4 99,6 97,6 97,4 98,2 99,5 97,0 99,8 98,9 98,3	96,4 96,1 97,9 97,0 98,4 96,2 95,4 97,3 97,9 97,7	99,7 98,7 99,9 99,6 100,2 99,4 98,0 99,4 100,5 100,3
X (Moyenne)	97.9	97	96	98.5	97	99.6
M (valeur de référence)	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	99.6
RSD%	1.4	1.1	1.1	1	1	0.8
Valeur d'acceptation	3.9	4.2	5	2.3	3.8	1.8

❖ Résultats du test-dissolution ;

Tableau XLVII : Détail des résultats obtenus lors le test de dissolution des comprimés nus (début, milieu, fin de compression)

Test	Norme	Résultats (dosage %)						Etat
Dissolution	≥ 80%	CN début		CN milieu		CN fin		Conforme aux normes de la PE (2017)
		Perindo	Amlo	Perindo	Amlo	Perindo	Amlo	
		91	103.5	95.3	94.2	96	91.9	
		88.9	100.3	96	96.4	96.6	92.9	
		89.5	99.2	93	93.2	98.1	95.6	
		88.6	97.2	94.1	94.8	97.6	95.1	
		89.4	98.8	94.5	94.8	98	97	
		89.2	98.1	95.7	88.2	97.9	97.7	
		Min		88.6	97.2	93	88.2	
Max		91	103.5	96	96.4	98	97.7	
Moyenne		90	100	95	94	97	95	
		Résultat (Surface d'échantillon)						
		264036	845070	262430	789141	264277	769440	
		257900	818903	264345	806952	265870	778105	
		259634	810259	256053	780386	270036	800516	
		256995	793589	259076	794334	268610	796627	
		259399	806944	260158	793793	269836	812259	
		258664	800935	263492	738978	299460	818612	

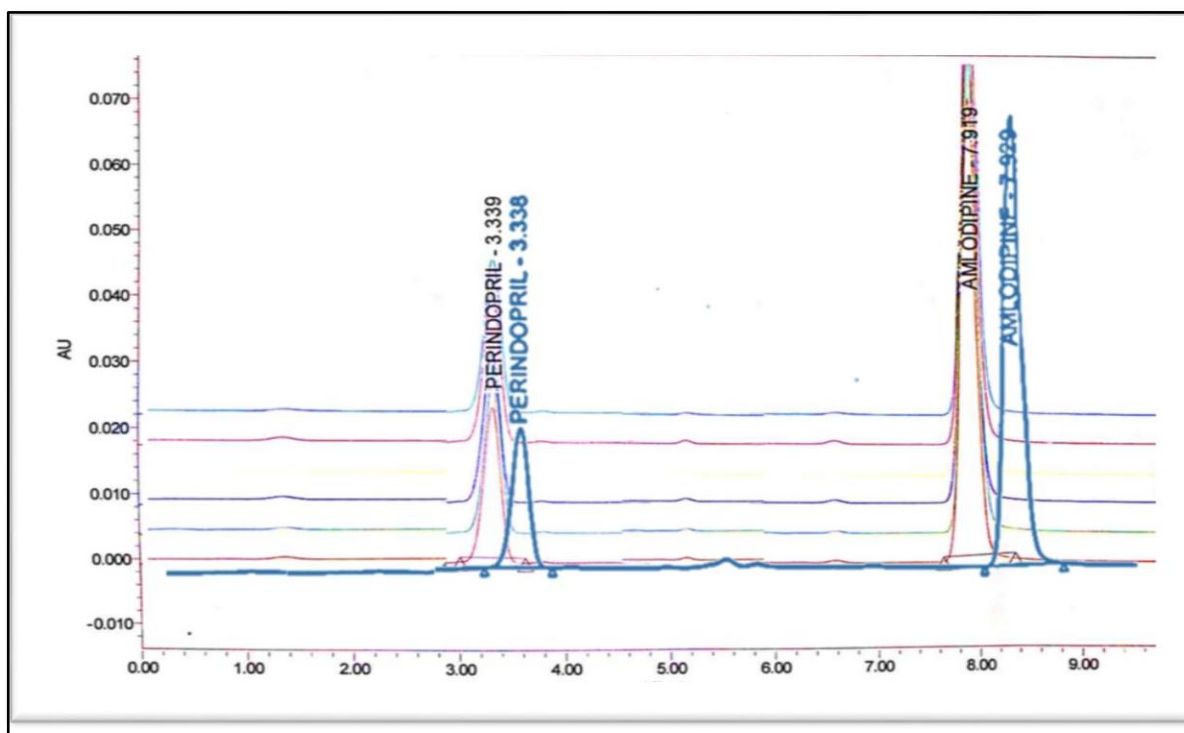


Figure 25 : Chromatogramme de la solution standard (en bleu foncé) et les solutions des échantillons (comprimés nus en milieu) lors du test de dissolution

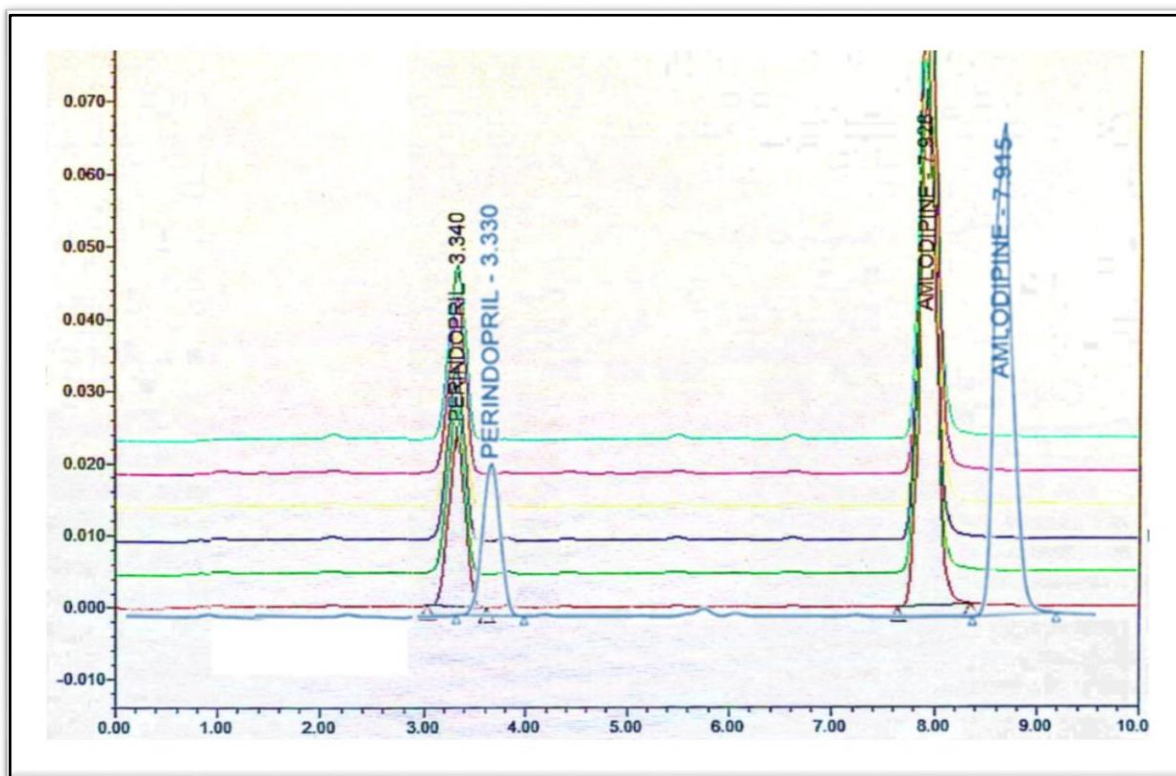


Figure 26 : Chromatogramme de la solution standard (en bleu) et les solutions des échantillons (comprimés nus en fin) lors du test de dissolution.

❖ Résultat du dosage moyen :

Tableau XLVIII : Détail des résultats obtenus lors du test de dosage moyen des comprimés nus (début, milieu, fin)

Test	Norme (PE,2017)	Résultats		Etat
Dosage moyenne	90-110%	Surface d'échantillon	Cp début	Conforme aux normes de la PE (2017)
			Périndopril	
			1230862	
			Amlodpine	
			3830260	
			Cp milieu	
			Périndopril	
			1305789	
			Amlodpine	
			4060345	
		Dosage %	Cp fin	
			Périndopril	
			1303431	
			Amlodpine	
			4053390	
		Dosage %	Cp début	
			Périndopril	
			97.4	
			Amlodpine	
			97.6	
			Cp milieu	
			Périndopril	
			96.4	
			Amlodpine	
			99	
			Cp fin	
			Périndopril	
			96.2	
			Amlodipine	
			98.7	

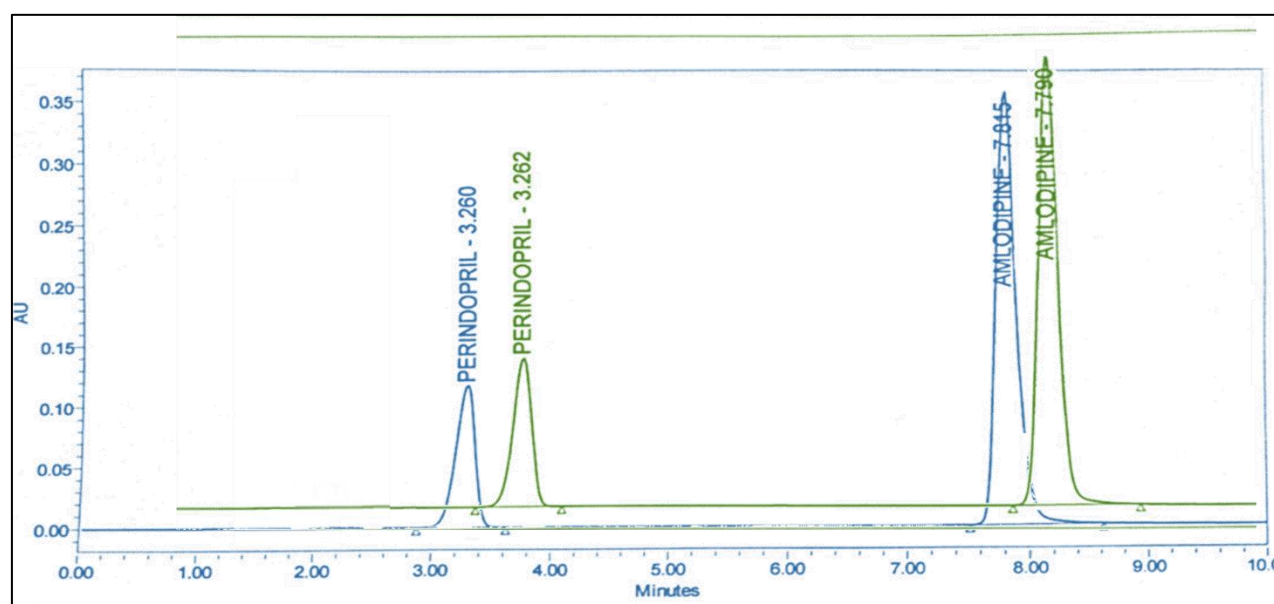


Figure 27 : Chromatogramme de la solution standard en bleu et les solutions des échantillons en vert (comprimés nus en milieu) lors du test de dosage moyen.

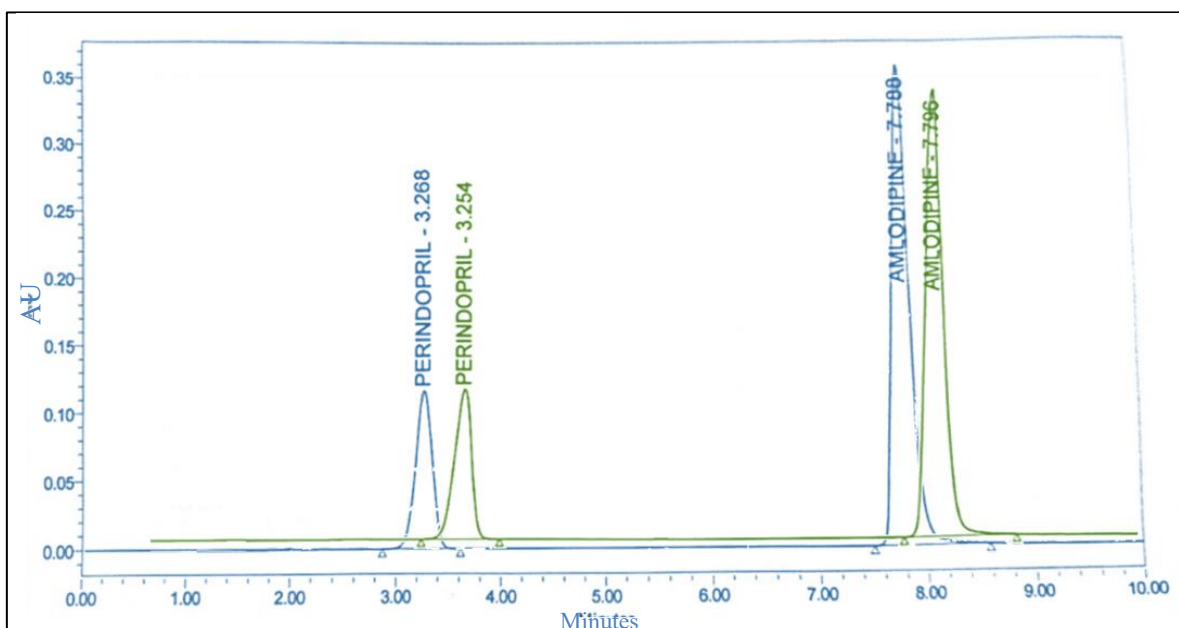


Figure 28 : Chromatogramme de la solution standard en bleu et les solutions des échantillons en vert (comprimés nus fin) lors du test de dosage moyen

❖ **Résultat de conformité du système :**

Tableau XLIX : Détails des résultats de conformité du système du dosage moyen et uniformité de teneur des CN (début, milieu et fin de compression).

	Cp nus début		Cp nus milieu		Cp nus fin		Norme
Conformité de système	Pérndo	Amlo	Pérndo	Amlo	Pérndo	Amlo	
RSD	0.8	0.9	0.2	0.1	0.2	0.1	≤ 2
Nombre de plateau	1957	11441	1898	10879	1898	10879	≥ 1000
Facteur de symétrie	0.9	1.2	0.9	1.2	0.9	1.2	≤ 2

Tableau L : Détails des résultats de conformité du système du dissolution des CN (début, milieu et fin de compression).

	Cp nus début		Cp nus milieu		Cp nus fin		Norme
Conformité de système	Pérndo	Amlo	Pérndo	Amlo	Pérndo	Amlo	
RSD	0.3	0.6	0.2	0.3	0.2	0.3	≤ 2
Nombre de plateaux	2061	12758	1994	11934	1985	11921	≥ 1000
Facteur de symétrie	0.9	1.1	0.9	1.1	0.9	1.1	≤ 2

❖ Résultats poids moyen des 20 comprimés du produit fini :

Tableau LI : Résultats du poids moyen du PF

N° CP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Poids (mg)	205,5	204,6	206,0	205,6	202,7	205,9	205,4	203,9	206,4	204,6
N° CP	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Poids (mg)	203,5	205,3	208,2	203,1	205,1	205,3	208,7	206,7	206,2	205,3
Poids Moyen (P _M)							205,4			
Min							202,7			
Max							208,7			
Norme	Au max deux unités peuvent s'écarter de (P _M)±7,5%					+7,5	220,8			
						-7,5	190,0			
	Aucune unité ne dépasse (P _M)±15%					+15	236,2			
						-15	174,6			

❖ Résultats d'uniformité de teneur :

Tableau LII : Détails des résultats du dosage des PA (Périndopril argénine et Amlodipine besylate).

	Périndopril	Amlodipine
Pureté std %	95,9	100,2
Pe std (mg)	25,4	34,7
Facteur de dilution std	0,02	
Lebel clean	10	10
Facteur de dilution éch	0,05	
Facteur de symétrie	0,9	1,3
Nombre de plateaux théoriques	1813	10314
RSD%	0,2	0,2

Tableau LIII : Résultats d'uniformité de teneur du PF.

	Pesée échantillon	Surface Périndopril	Surface Amlodipine	Dosage Périndopril %	Dosage Amlodipine %	Lmite %
Point 01	204,2	1274861	3950484	96,0	95,5	
Point 02	206,5	1327187	4172048	98,9	99,8	
Point 03	206,4	1313975	4138503	97,9	99,0	
Point 04	206,2	1295191	4061677	96,6	97,3	
Point 05	203,3	1344256	4189961	101,7	101,8	
Point 06	206,5	1199354	3777547	89,3	90,3	
Point 07	205,1	1325790	4127895	99,4	99,4	
Point 08	205,0	1345875	4236408	101,0	102,0	
Point 09	207,4	1347307	4194490	99,9	99,9	
Point 10	204,5	1351549	4233054	101,7	102,2	
X (Moyenne)				98,3	98,7	
M valeur de référence				98,5	98,7	
RSD%				3,8	3,7	
VA				9,1	8,7	≤ 15

❖ Résultats de test-dissolution :

Tableau LIV : Résultats de test-dissolution du PF

	Surface Périndopril	Surface Amlodipine	Dosage %	Dosage %	Lmite Amlodipine %	Lmite Périndopril %
Comprimé 01	269378	787634	96,8	96,0	≥ 80%	≥ 80%
Comprimé 02	283542	811783	101,9	98,9		
Comprimé 03	274568	777403	98,6	94,7		
Comprimé 04	270184	768693	97,1	93,7		
Comprimé 05	265706	808353	95,4	98,5		
Comprimé 06	273077	754631	98,1	91,9		
Min			95,4	91,9		
Max			101,9	98,9		
Moyenne			98	96		

❖ Résultats de dosage du produit fini :

Tableau LV : Résultats de dosage moyenne du produit fini

	Amlodipine	Périndopril	Limite %
Pesé échantillon	1026,3	1026,3	90-110%
Facteur de dilution éch	0,01		
Surface d'éch	1336626	4173683	
Dosage %	100,2	100,4	

❖ Résultats des substances apparentées du produit fini :

Tableau LVI : Résultats des substances apparentées du produit fini

	RRF	RRT	Surface inj 01	Surface inj 02	Dosage %	Dosage %	Limite %
Périndopril	1,00	1,00	0	0			
Amlodipine	1,00	1,34	0	0			
Amlodipine impureté A	0,69	1,14	0	0	0 ,000	0 ,000	≤ 1,0%
PEP-VIII	0,71	0,17	0	0	0 ,000	0 ,000	≤ 0,5%
PEP-II	1,00	0,31	0	0	0 ,000	0 ,000	≤ 1,5%
PEP-III	0,91	0 ,73	0	0	0 ,000	0 ,000	≤ 0,5%
PEP-IV	0,82	0,89	0	0	0 ,000	0 ,000	≤ 0,5%
PEP- I	0 ,93	1,26	24149	24437	0,128	0,130	≤ 0,5%
Autres impuretés individuelles non spécifiées	1,00		0	0	0 ,000	0 ,000	≤ 0,2%
Total des impuretés			24149	24437	0,128	0,130	≤ 4,0%

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique Université Saad Dahleb Blida 01
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences de la Nature
et de la Vie.

Option : Biochimie

Thème

**Contrôle de la qualité physico-chimique et
microbiologique du médicament Tenoryl® Plus 10/10
mg fabriqué par tabuk pharmaceuticals -Blida et suivi
de sa chaîne de production.**

Soutenu le : 01 /07 / 2025

Présenté par :

M^{elle} Kacimi Hafsa / M^{elle} Bougherara Ikram / M^{elle} Ferdjouni Afaf

Devant le jury composé de :

M^{me} TOBAL SEGHIR *G. Hamane*

Nom :

Grade/Lieu :

Qualité :

Mme SAIDI.F
Mme TOBAL SEGHIR.S
Mme TOUAIBIA.M
Mme HAMDA.KH

Pr/USDB1
MAA/USDB1
MCA/USDB1
Superviseur control qualité/Tabuk

Présidente
Examinatrice
Promotrice
Co-Promotrice

Année universitaire :2024-2025