

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Saad Dahleb-Blida

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



**Contrôle qualité physico-chimique des formes
intermédiaires des comprimés
Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours
de la validation du procédé de fabrication**

Thèse d'exercice

**PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Session : 2018-2019

Présenté par : Hamza RAGUED

Le : 14/07/2019

Abderrahim GUERCH

Encadré par : Dr L. AZZOUZ

Maitre-assistante en chimie analytique

Devant le jury :

Président du jury : Dr S. ARIES

Maitre-assistant en chimie minérale

Examinatrice : Dr F. BELAIDI

Maitre-assistante en chimie analytique

Examineur : Dr F. BOUZEKRI

Maitre-assistant en chimie thérapeutique

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Saad Dahleb-Blida

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



**Contrôle qualité physico-chimique des formes
intermédiaires des comprimés
Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours
de la validation du procédé de fabrication**

Thèse d'exercice

**PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Session : 2018-2019

Présenté par : Hamza RAGUED

Le : 14/07/2019

Abderrahim GUERCH

Encadré par : Dr L. AZZOUZ

Maitre-assistante en chimie analytique

Devant le jury :

Président du jury : Dr S. ARIES

Maitre-assistant en chimie minérale

Examinatrice : Dr F. BELAIDI

Maitre-assistante en chimie analytique

Examineur : Dr F. BOUZEKRI

Maitre-assistant en chimie thérapeutique

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous tenons à remercier **Dr L. AZZOUZ**, notre encadrante, pour le temps qu'elle nous a accordé pour nous diriger et les conseils qu'elle nous a apportés ainsi que ses lectures répétées dans le but d'obtenir une parfaite finalisation de ce travail.

Nous exprimons nos plus vifs remerciements à **Mr Amar YAHIAOUI**, responsable contrôle qualité, pour avoir été toujours là pour nous aider, nous le remercions pour son soutien moral et sa grande compréhension.

Aussi, nous tenons à vivement remercier **Mr Redouane FERHATI**, chef laboratoire contrôle qualité, pour avoir nous acceptés au sein du laboratoire et pour la confiance qu'il a bien voulu nous accorder.

Nous adressons nos remerciements au président du jury **Dr S. ARIES** et aux membres **Dr F. BELAIDI et Dr F. BOUZEKRI** d'avoir pris le temps pour évaluer ce travail.

Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe **TABUK Algérie**, de nous avoir accordé la chance de participer aux différentes activités, ainsi que leur assistance et disponibilité.

DEDICACES

A mes très chers parents

Qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes très chers frères et sœurs

Pour tous les bons moments passés ensemble

Pour avoir été toujours présents à mes côtés quand j'en avais besoin

Toute ma famille

Merci pour votre soutien et générosité.

A mes amis et mes collègues

Merci, d'être toujours à mes côtés, pour les meilleurs souvenirs

Merci pour votre soutien.

HAMZA

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	IV
DEDICACES.....	V
TABLE DES MATIERES	VI
LISTE DES TABLEAUX	XII
LISTE DES FIGURES.....	XVI
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XVIII
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	2
CHAPITRE I : PRESENTATION DE L'ORGANISME D'ACCUEIL	3
1. Tabuk Pharmaceuticals	4
2. Développement de Tabuk Pharmaceuticals	5
3. Tabuk Pharmaceuticals-Algérie.....	5
3.1 Présentation du laboratoire de contrôle qualité.....	6
CHAPITRE II : CONTEXTE REGLEMENTAIRE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	7
1. Généralités sur le médicament.....	8
1.1 Définition du médicament.....	8
1.1.1 Composition d'un médicament	8
1.1.2 Les formes galéniques	9
1.1.3 Médicament princeps	11
1.1.4 Médicament générique	11
1.2 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	11
1.3 Décision d'enregistrement	12
1.4 Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).....	12
2. Institutions en charge de l'activité pharmaceutique	12
2.1 Institutions mondiales	12
2.1.1 Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	12
2.1.2 Food and Drug Administration (FDA).....	12
2.2 Institutions européennes.....	13
2.2.1 Agence Européenne des Médicaments (EMA)	13
2.3 Institutions nationales	13
2.3.1 Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP)	13
2.3.2 Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP).....	14

3. Bases réglementaires	14
3.1 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	14
3.2 GMP d'Organisation Mondiale de la Santé	15
3.3 Bonnes pratiques du laboratoire (BPL).....	15
3.4 Pharmacopées	15
3.4.1 Pharmacopée européenne (Ph. Eur)	15
3.4.2 Pharmacopée américaine (USP).....	16
3.5 Pharmacopée Britannique (BP).....	16
3.6 International Conference on Harmonization (ICH)	16

CHAPITRE III : VALIDATION DU PROCÉDE DE FABRICATION D'UN GÉNÉRIQUE..... 18

1. Validation du procédé de fabrication d'un générique.....	19
1.1 Définitions.....	19
1.1.1 Validation	19
1.1.2 Fabrication.....	19
1.1.3 Procédé de fabrication	19
1.1.4 Validation du procédé de fabrication	19
1.2 Approches de validation du procédé de fabrication.....	20
1.2.1 Approche traditionnelle de validation du procédé de fabrication	20
1.2.2 Approche de vérification en continue du procédé de fabrication.....	21
2. Points critiques de contrôle qualité au cours de la validation du procédé de fabrication	22
2.1 Contrôle physicochimique	23
2.1.1 Matières premières	23
2.1.2 Formes intermédiaires	23
2.1.3 Produit fini.....	23
2.2 Contrôle microbiologique	23

CHAPITRE IV: PRESENTATION DU GÉNÉRIQUE VALSARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE (80/12,5) mg 24

1. Description du médicament	25
1.1 Composition.....	26
1.2 Données physicochimiques.....	27
1.2.1 Valsartan.....	27
1.2.2 Hydrochlorothiazide.....	27
1.3 Données pharmacologiques	28
1.3.1 Mécanisme d'action	28

1.3.2 Pharmacocinétique	28
1.3.3 Indications	28
1.3.4 Contre-indications	29
1.3.5 Interactions médicamenteuses	29
1.3.6 Effets indésirables	29
CHAPITRE V : PARAMETRES DE CONTROLE QUALITE PHYSICOCHIMIQUE DES FORMES INTERMEDIAIRES DES COMPRIMES VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (80/12,5mg)	30
1. Caractères organoleptiques	31
2. Uniformité de masse	31
3. Essai de friabilité	31
3.1.1 Appareillage	32
4. Essai de dureté	33
4.1.1 Appareillage	33
5. Essai de sécabilité	33
6. Essai de désagrégation	34
6.1.1 Appareillage	34
7. Essai de dissolution.....	35
7.1.1 Appareillage	36
8. Identification de(s) principe(s) actif(s)	37
9. Dosage de(s) principe(s) actif(s).....	38
10. Uniformité de teneur	38
CHAPITRE VI : METHODE D'ANALYSE-CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE	40
1. Principe de la chromatographie	41
2. Classification des méthodes chromatographiques	41
3. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)	42
3.1 Appareillage	42
3.1.1 Système de pompage	43
3.1.2 Phase mobile	43
3.1.3 Injecteur.....	44
3.1.4 Colonne chromatographique	45
3.1.5 Détecteurs.....	46
3.1.6 Enregistreur	48
4. Chromatogramme	48
4.1 Grandeurs utilisées en chromatographie	49

5. Conformité du système chromatographique (ou system suitability test SST).....	51
PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE	52
PROBLEMATIQUE	53
CHAPITRE I : PROCEDE DE FABRICATION DU GENERIQUE VALSARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE (80/12,5) mg	54
CHAPITRE II : CONTROLE QUALITE PHYSICO-CHIMIQUE DES FORMES INTERMEDIAIRES DES COMPRIMES VALSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE 80/12,5 mg	57
1. Matériel.....	58
1.1 Verreries.....	58
1.2 Petits matériels	58
1.3 Réactifs et standards	58
1.4 Appareillages et équipements	59
2. Méthodes.....	62
3. Analyse du mélange final	63
3.1 Prélèvement de l'échantillon à analyser.....	63
3.2 Caractères organoleptiques	63
3.3 Identification et dosage des principes actifs	63
3.3.1 Identification des principes actifs.....	63
3.3.2 Dosage des principes actifs	63
4. Analyse des comprimé nus	69
4.1 Prélèvement des échantillons à analyser.....	69
4.2 Analyse organoleptique	69
4.2.1 Critères d'acceptation.....	69
4.3 Essai de désintégration.....	70
4.3.1 Mode opératoire	70
4.3.2 Critères d'acceptation.....	70
4.4 Essai de dureté (ou essai de résistance à la rupture)	70
4.4.1 Mode opératoire	70
4.4.2 Critères d'acceptation.....	70
4.5 Essai de friabilité.....	71
4.5.1 Mode opératoire	71
4.5.2 Calculs.....	71
4.6 Poids moyen et uniformité de masse.....	72
4.6.1 Mode opératoire	72

4.6.2	Calculs	72
4.7	Identification des principes actifs	73
4.7.1	Mode opératoire	73
4.8	Dosage des principes actifs	73
4.8.1	Mode opératoire	73
4.8.2	Formules et calculs	76
4.8.3	Critères d'acceptation.....	77
4.9	Dosage unitaire par uniformité de teneur.....	78
4.9.1	Mode opératoire	78
4.9.2	Calcul	81
4.9.3	Critères d'acceptation.....	82
4.10	Essai de dissolution.....	84
4.10.1	Mode opératoire	84
4.10.2	Calcul	87
4.10.3	Critères d'acceptation	88
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS		90
1.	Résultats d'analyse du mélange final	91
1.1	Caractères organoleptiques	91
1.2	Identification de Valsartan et Hydrochlorothiazide	91
1.3	Dosage de valsartan et hydrochlorothiazide	94
1.3.1	Résultats de dosage du mélange du lot 01.....	94
1.3.2	Résultats du dosage du mélange des lot 02 et lot 03	97
1.3.3	Normes	100
2.	Résultats d'analyse des comprimés nus.....	101
2.1	Caractères organoleptiques	101
2.2	Essai de désintégration.....	102
2.3	Essai de Dureté	103
2.4	Essai de friabilité.....	104
2.5	Poids moyen et uniformité de masse.....	105
2.5.1	Normes	106
2.6	Identification de valsartan et hydrochlorothiazide dans les comprimés nus.....	107
2.7	Dosage de valsartan et hydrochlorothiazide dans les comprimés nus	109
2.7.1	Résultats	109
2.7.2	Normes	118
2.8	Uniformité de teneur des comprimés nus	119

2.8.1 Résultats	119
2.8.2 Normes	128
2.9 Dissolution des comprimés nus	129
2.9.1 Résultats de dissolution des comprimés nus du lot 01 (étape début de compression)	129
2.9.2 Résultats de dissolution des comprimés nus du lot 01 (milieu et fin de compression).....	131
2.9.3 Résultats de dissolution des comprimés nus des lots 02 et 03	134
CONCLUSION GENERALE.....	141
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	142

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Les tests effectués sur les formes étudiées et leurs références	62
Tableau 2 Conditions chromatographiques dans l'essai de dosage du mélange.....	65
Tableau 3 Séquence d'injections dans l'essai de dosage du mélange final.....	66
Tableau 4 Conditions chromatographiques dans l'essai de dosage des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot	75
Tableau 5 Séquences d'injections dans HPLC lors l'essai de dosage des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot	75
Tableau 6 Conditions chromatographiques dans l'essai d'uniformité de teneur des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot	80
Tableau 7 Séquence d'injections dans HPLC lors l'essai d'uniformité de teneur des comprimés nus.....	80
Tableau 8 Conditions opératoires de l'essai de dissolution.....	86
Tableau 9 Conditions chromatographiques dans l'essai de dissolution des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot	86
Tableau 10 Séquence d'injections dans HPLC dans l'essai de dissolution des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot.....	87
Tableau 11 Critères d'acceptation d'essai de dissolution pour les comprimés à libération immédiate	88
Tableau 12 Résultats d'identification des principes actifs de mélange final des 3 lots.....	93
Tableau 13 Résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution standard 1.1	94
Tableau 14 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs dans le mélange final	95
Tableau 15 Les prises d'essais de standard 01 et 02	96
Tableau 16 Résultats du dosage de valsartan et lhydrochlorothiazide dans le mélange final du lot 01	96
Tableau 17 Résultats obtenus à partir du chromatogramme du standard 1.1	97
Tableau 18 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs dans le mélange final des lots 02 et 03	98
Tableau 19 Les prises d'essai de standards 1 et 2	99
Tableau 20 Résultats du dosage de Valsartan et hydrochlorothiazide dans le mélange final du lot 02.....	99
Tableau 21 Résultats du dosage du Valsartan et l'Hydrochlorothiazide dans le mélange final du lot 03.....	100

Tableau 22 Résultats du dosage du Valsartan et l'Hydrochlorothiazide dans le mélange final du lot 03	100
Tableau 23 Résultats de l'analyse organoleptique des comprimés nus.....	101
Tableau 24 Résultats d'essai de désintégration pour les 3 lots.....	102
Tableau 25 résultats d'essai de dureté (en Newton) des comprimés nus des trois lots	103
Tableau 26 Résultats d'essai de friabilité pour les trois lots	104
Tableau 27 les poids individuels en mg des 20 comprimés nus pesés pour les trois lots	105
Tableau 28 Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot	106
Tableau 29 Résultats d'identification des principes actifs	108
Tableau 30 résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution standard 1.6.....	109
Tableau 31 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs dans les comprimés nus.....	110
Tableau 32 Les prises d'essais des standards 01 et 02.....	111
Tableau 33 Résultats du dosage de l'hydrochlorothiazide dans les comprimés nus.....	111
Tableau 34 Résultats du dosage de valsartan dans les comprimés nus	111
Tableau 35 résultats obtenus à partir de chromatogramme de la solution de standard 1.2	112
Tableau 36 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs.....	113
Tableau 37 Les prises d'essais de standard 01 et 02.....	114
Tableau 38 Résultats du dosage de l'hydrochlorothiazide dans les comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression).....	114
Tableau 39 Résultats du dosage de valsartan dans les comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression).....	114
Tableau 40 résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution de standard 1.1	115
Tableau 41 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs.....	116
Tableau 42 Les prises d'essai des standards 01 et 02	117
Tableau 43 Résultats du dosage de l'hydrochlorothiazide dans les comprimés nus des lots 02 et 03	117
Tableau 44 Résultats du dosage de valsartan dans les comprimés nus des lots 02 et 03	118
Tableau 45 normes de dosage des PA dans les comprimés nus	118
Tableau 46 Les prises d'essai des standards 01 et 02	119
Tableau 47 Résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 01 (étape début de compression).....	120
Tableau 48 Les prises d'essais des standards 01 et 02.....	120

Tableau 49 Résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 01 (étape milieu de compression).....	121
Tableau 50 Résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 01 (étape fin de compression)	122
Tableau 51 Les prises d'essais des standard 01 et 02	123
Tableau 52 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 02 (étape début de compression).....	123
Tableau 53 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 02 (étape milieu de compression).....	124
Tableau 54 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 02 (étape fin de compression).....	125
Tableau 55 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 03 (étape début de compression).....	126
Tableau 56 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 03 (étape milieu de compression).....	127
Tableau 57 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 03 (étape fin de compression).....	128
Tableau 58 normes de dosage unitaire et valeur d'acceptation.....	128
Tableau 59 résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution de standard 1.6....	129
Tableau 60 Résultats de la vérification du système pour l'essai de dissolution des comprimés nus du lot 01 (étape début de compression)	130
Tableau 61 Les prises d'essais des standards 01 et 02.....	131
Tableau 62 Résultats de dissolution des comprimés nus du lot 01 (étape début de compression)	131
Tableau 63 résultats obtenus à partir de chromatogramme de la solution de standard 1.6	132
Tableau 64 Résultats de la vérification du système pour l'essai de dissolution des comprimé nus (étapes milieu et fin de compression)	132
Tableau 65 Les prises d'essais de standard 01 et 02.....	133
Tableau 66 Résultats de dissolution des comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression).....	134
Tableau 67 résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution de standard 1.6....	134
Tableau 68 Résultats de la vérification du système pour l'essai de dissolution des comprimé nus dans les lots 02 et 03	135
Tableau 69 Les prises d'essais de standard 01 et 02.....	136
Tableau 70 Résultats de dissolution des comprimés nus de lot 02.....	137

Tableau 71 Résultats de dissolution des comprimés nus de lot 03.....	138
Tableau 72 tableau récapitulatif des résultats retenus lors de l'analyse du mélange final.....	139
Tableau 73 tableau récapitulatif des résultats retenus lors de l'analyse des comprimés nus..	140

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Développement de Tabuk Pharmaceuticals	5
Figure 2 Schéma représentant les voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes	10
Figure 3 Schéma représentant les différentes étapes de la "vie" d'un médicament.....	22
Figure 4 comprimé nu du générique (coté gravé)	25
Figure 5 comprimé nu du générique (coté plein)	26
Figure 6 comprimé pelliculé du générique	26
Figure 7 Structure de Valsartan	27
Figure 8 Structure de l'hydrochlorothiazide.....	27
Figure 9 Friabilimètre	32
Figure 10 schéma représentant le fonctionnement d'un duromètre	33
Figure 11 Appareil A pour le test de désagrégation	35
Figure 12 Schéma représentant une palette	37
Figure 13 schéma représentant l'appareillage d'une chaîne HPLC.....	42
Figure 14 Principe de fonctionnement d'une pompe à deux têtes en série	43
Figure 15 schéma représentant le fonctionnement d'un injecteur à boucle à 6 voies.....	44
Figure 16 structure du gel de silice.....	45
Figure 17 . Schéma représentant le principe du greffage de la silice	46
Figure 18 schéma montrant le fonctionnement d'un détecteur monochromatique.....	47
Figure 19 schéma montrant le fonctionnement d'un détecteur polychromatique.....	47
Figure 20 chromatogramme.....	48
Figure 21 Pic chromatographique	50
Figure 22 schéma représentant les étapes de fabrication des comprimés valsartan/hydrochlorothiazide 80mg/12,5mg et les différents points et stades de contrôle qualité physicochimique.....	56
Figure 23 Chaîne HPLC Waters e2695 détecteur UV-Visible 2489.....	60
Figure 24 Dissolutest (SOTAX).....	60
Figure 25 Friabilimètre (PHARMATON).....	61
Figure 26 Chromatogramme du standard 1	91
Figure 27 Chromatogramme de l'échantillon 01 du lot 01	91
Figure 28 Superposition entre le chromatogramme du standard 1 et l'échantillon 01 du lot 01	92
Figure 29 Chromatogramme du standard 1.1	94

Figure 30 Chromatogramme du standard 1.1	107
Figure 31 Chromatogramme de l'échantillon de début de la compression du lot 01	107
Figure 32 superposition entre le chromatogramme de l'échantillon chromatogramme du standard.....	107
Figure 33 Chromatogramme du standard 1.6	109
Figure 34 Chromatogramme du milieu de dissolution	129
Figure 35 Chromatogramme du standard 1.6	129

LISTE DES ABREVIATIONS

ACN : Acétonitrile

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BP : British Pharmacopeia

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CQ : Contrôle Qualité

DE : Décision d'Enregistrement

EMA : European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

ICH: International Conference on Harmonization

IPC : In Process Control

LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne

QC : Contrôle Qualité

RSD : Relative Standard Deviation

SST: Suitability System Test

USP / NF: United States Pharmacopeia / National Formulary

UV: Ultraviolet

WS: Working Standard

INTRODUCTION GENERALE

Les médicaments génériques sont de plus en plus distribués dans le monde en raison de leur coût allégé par rapport aux médicaments princeps.

Cette vulgarisation ne doit cependant pas être faite au détriment de la qualité du médicament, au risque de nuire à la santé du patient. Pour cela différents contrôles sont exigés avant la mise sur le marché du médicament générique et ceci conformément aux normes définies par les Pharmacopées Européenne et Américaine.

Différents essais physico-chimiques et pharmacotechniques sont réalisés sur le médicament au cours de la phase de validation de son processus de fabrication afin de s'assurer de sa conformité, une exigence de l'approbation réglementaire pour la commercialisation du produit.

Parmi tous ces essais, nous nous sommes intéressés aux essais de contrôle qualité physicochimique des formes intermédiaires des comprimés de Valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du processus de fabrication.

Ce travail est divisé en deux parties :

Une première partie théorique : relative à l'aspect réglementaire des médicaments et la validation du processus de fabrication, ainsi les différents essais exigés par la pharmacopée européenne et américaine pour contrôler la qualité des formes intermédiaires d'un générique (cas des comprimés).

Une deuxième partie pratique : relative aux différents essais de contrôle qualité physicochimique réalisés sur les formes intermédiaires des comprimés de Valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg, ainsi que les résultats obtenus.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : PRESENTATION DE L'ORGANISME D'ACCUEIL

1. Tabuk Pharmaceuticals

Tabuk Pharmaceuticals est une entreprise pharmaceutique leader fondée en 1994 à Riyad, Arabie saoudite, c'est la première entité non gouvernementale de l'industrie pharmaceutique saoudienne. [27]

Cette entreprise estime une croissance annuelle moyenne de vente de plus de 25% avec une gamme de produits comprend plus de 250 produits enregistrés.

Tabuk a un portefeuille de médicaments génériques couvrant tous les domaines thérapeutiques majoritaires, offre un excellent rapport qualité/prix, et est conforme à toutes les normes des marchés réglementés au Moyen-Orient et en Afrique du Nord

Tabuk Multinationale s'appuie sur son centre de recherche et de développement basé à Amman en Jordanie et ses 4 usines de production :

- 2 usines en Arabie Saoudite
- 1 usine au Soudan
- Et le dernier réalisé est celui de l'Algérie agréé par le ministère de la Santé et de la réforme hospitalière en 2016. »
- Avec un seul établissement en Arabie Saoudite habilité à la fabrication de produits lyophilisés

2. Développement de Tabuk Pharmaceuticals

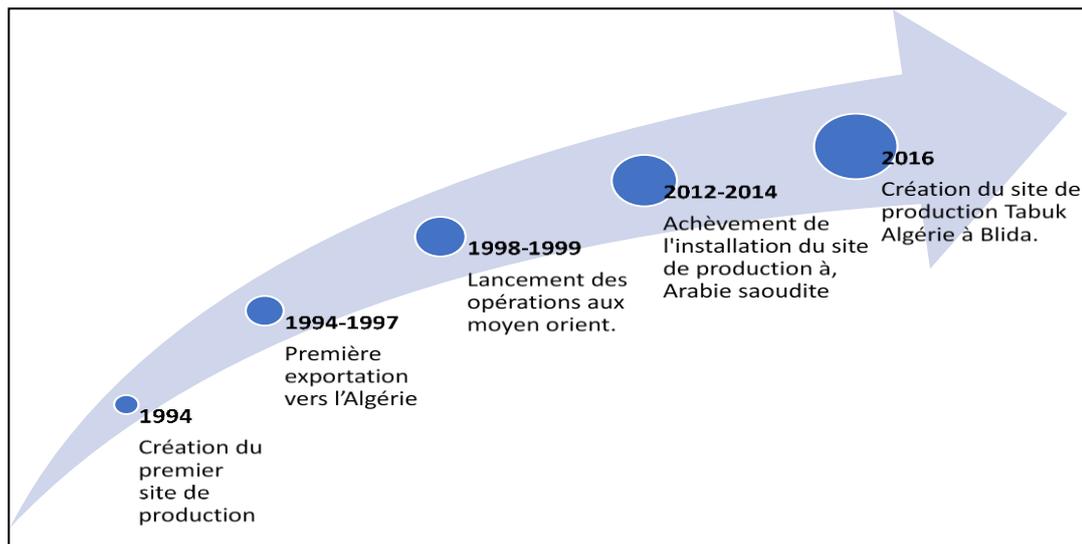


Figure 1 Développement de Tabuk Pharmaceuticals

3. Tabuk Pharmaceuticals-Algérie

La filiale Tabuk Algérie est créée en 2016 au niveau de la zone industrielle de la ville de Blida à Sidi Abdelkader.

Le site est conçu selon les dernières recommandations et standards internationaux et équipé par des équipements de production et de contrôle de hautes technologies.

Cette entreprise pharmaceutique est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules) non antibiotique avec une capacité de production de plus de 20 millions boîtes par an. [32]

La filiale Tabuk Algérie veille à assurer que chaque médicament produit doit répondre aux normes réglementaires internationales les plus élevées.

L'usine Tabuk Algérie à Blida comporte plusieurs locaux :

- Zone de production
- Magasin
- Administration
- Département d'assurance qualité
- Laboratoire de contrôle qualité (LCQ)

Notre stage s'est étalé sur un mois au niveau du laboratoire de contrôle qualité (LCQ) de la filiale.

3.1 Présentation du laboratoire de contrôle qualité

Il comprend :

1. Une salle d'instrumentation : où l'on fait l'analyse qualitative et quantitative par différentes méthodes :
 - Méthodes chromatographiques : chromatographie liquide (HPLC), chromatographie gazeuse (GC) ;
 - Méthodes spectrales : spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-Visible, spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge et spectrophotométrie d'absorption atomique.
2. Une salle de préparation : où l'on fait les différents essais, des mesures (pH, poids, conductivité...) et des préparations (solutions standards, échantillons, solutions de dilutions...) ;
3. Une salle pour les tests physiques tels que : dureté, friabilité... la salle est équipée de : duromètre, friabilimètre, dessiccateur halogènesetc
4. Une salle pour la conservation des réactifs ;
5. Une échantillothèque au niveau de laquelle les échantillons de matières premières et produits finis sont conservés en vue de contrôle ultérieur ;
6. Salle de stockage des verreries ;
7. Salle pour la documentation ;
8. Bureau du chef de laboratoire ;
9. Unité de contrôle microbiologique.

**CHAPITRE II : CONTEXTE
REGLEMENTAIRE EN
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

1. Généralités sur le médicament

1.1 Définition du médicament

Selon la pharmacopée Européenne 9^{ème} édition - Prescriptions générales un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animales ».

Le médicament est aussi défini par la pharmacopée Européenne 9^{ème} édition - Prescriptions générales comme « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme et/ou l'animal, ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ».

En Algérie, selon l'article 208 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 : « le médicament est défini comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions physiologiques ». [28]

1.1.1 Composition d'un médicament

1.1.1.1 Substance(s) active(s)

Selon la pharmacopée Européenne 9^{ème} édition - Prescriptions générales : « une substance active est toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps ».

1.1.1.2 Un excipient

Un excipient est défini comme « Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil

biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients ». [1]

1.1.2 Les formes galéniques

Les différentes voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes sont présentées à la figure 1 suivante

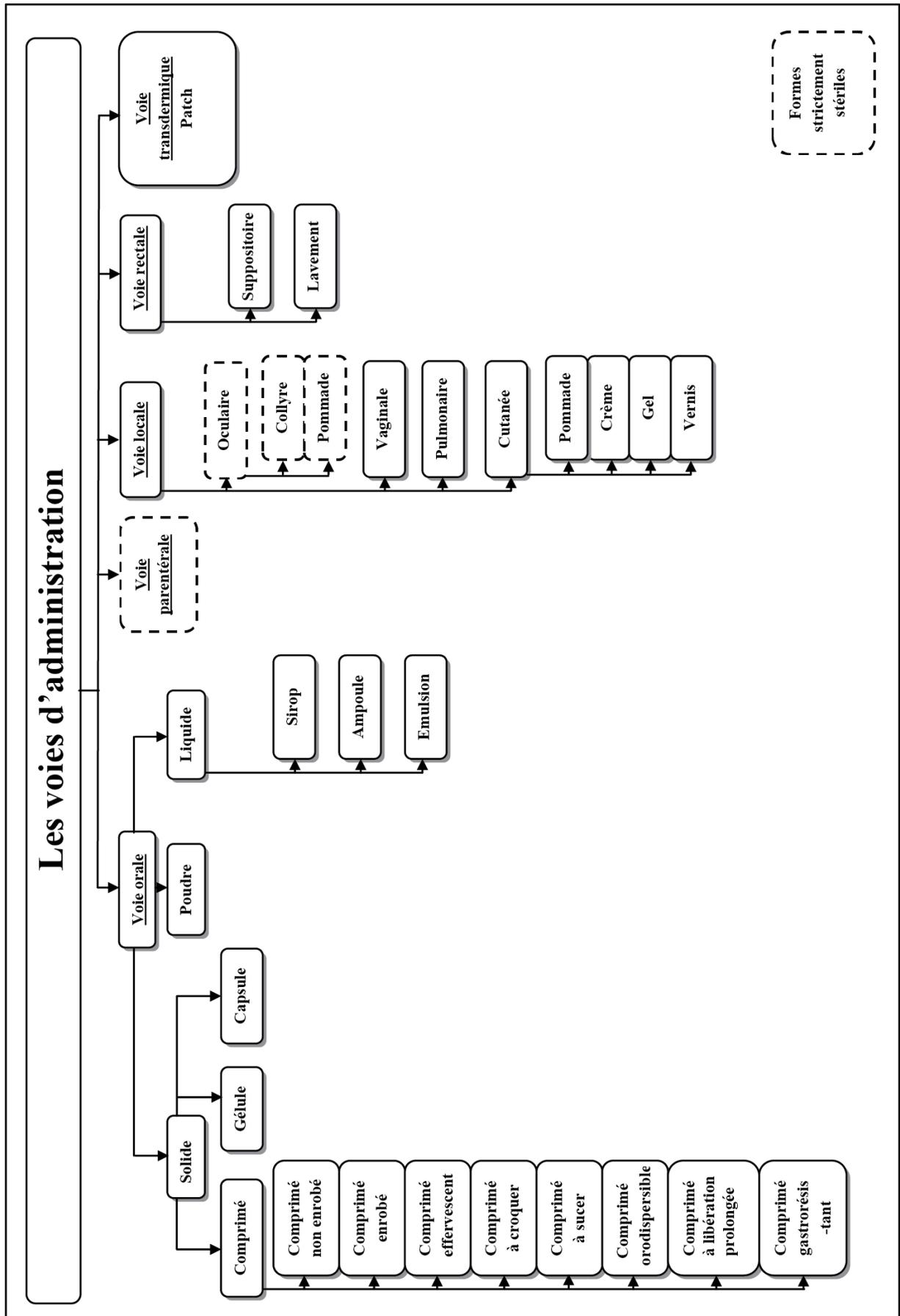


Figure 2 Schéma représentant les voies d'administration avec les formes galéniques correspondantes

La forme galénique sur laquelle on a travaillé est la forme comprimée pelliculé. Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules [13]

Le pelliculage est une opération fondamentale réalisée à la fin du processus de fabrication des comprimés, il consiste à recouvrir d'une ou plusieurs couches un comprimé afin de lui conférer des propriétés esthétiques ou fonctionnelles.

1.1.3 Médicament princeps

Un médicament princeps est défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général.

Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

1.1.4 Médicament générique

En Algérie, selon l'article 210 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relatif à la définition de la spécialité générique : le médicament générique est défini comme étant « tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation »

1.2 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

L'AMM est un document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. [3]

1.3 Décision d'enregistrement

Le processus d'agrément des produits pharmaceutiques appelé "Homologation" ou "Enregistrement" en vue de leur mise sur le marché, comporte une série de procédures différentes mais complémentaires. Un système complet d'homologation des médicaments suppose la disponibilité de données adéquates sur les investigations pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques, thérapeutiques et cliniques, ainsi que d'un personnel capable de les analyser

La décision d'enregistrement (DE) vise à éviter qu'un produit pharmaceutique ne puisse être commercialisé dans le pays avant l'octroi d'une autorisation délivrée à cet effet. [4]

1.4 Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

Les médicaments à fournir sont des produits ayant fait l'objet d'un enregistrement conformément à la réglementation en vigueur ou de l'octroi d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivrée par les services compétents du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

Leur conditionnement et leurs spécifications techniques doivent être conformes aux caractéristiques figurant sur leur décision d'enregistrement. [33]

2. Institutions en charge de l'activité pharmaceutique

2.1 Institutions mondiales

2.1.1 Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est l'institution spécialisée des Nations Unies pour la santé. L'OMS, fondée le 7 avril 1948, a pour but d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible. L'OMS est dirigée par les 192 Etats Membres réunis à l'Assemblée mondiale de la Santé. Cette assemblée est composée des délégués représentant les Etats Membres. [5]

2.1.2 Food and Drug Administration (FDA)

La FDA est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Créé en 1906, sous la présidence de Théodore Roosevelt, ce service du gouvernement américain, est

responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments après leur commercialisation.

Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis. [6]

2.2 Institutions européennes

2.2.1 Agence Européenne des Médicaments (EMA)

L'agence européenne des médicaments est une agence de l'Union européenne créée en 1995, elle a pour but d'évaluer, de coordonner et de superviser le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'union européenne.

2.3 Institutions nationales

2.3.1 Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP)

L'agence nationale des produits pharmaceutiques est une autorité administrative indépendante. Elle a été introduite dans la loi 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi 85-05 relative du 16 février 1985 à la protection et à la promotion de la santé, portant création de l'ANPP. [30]

Ella a pour principales missions :

- Enregistrement et homologation des produits pharmaceutiques, et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ;
- Délivrance des visas pour l'importation des produits pharmaceutiques, et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ;
- Contrôler la publicité et de veiller à une information médicale fiable relative aux produits pharmaceutiques, et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

2.3.2 Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP)

Le LNCPP a été créé en 1995, il a pour mission le contrôle de la qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques qui comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les dispositifs médicaux.

Dans le cadre de sa mission générale on peut citer, notamment :

- Etude des dossiers scientifiques et techniques de référence des produits pharmaceutiques soumis à l'enregistrement ;
- Surveillance de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits pharmaceutiques commercialisés. [9]

3. Bases réglementaires

3.1 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. [10]

Le guide est scindé en trois parties :

Partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments cette partie comporte 9 chapitres dont :

- **Chapitre 5** régit la production pharmaceutique, les directives de ce chapitre décrivent les différentes opérations pharmaceutiques, les équipements, les installations, le personnel, la validation, les matières premières et les produits finis.
- **Chapitre 6** régit le contrôle qualité, dans ce chapitre, sont décrites les bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité : la documentation, l'échantillonnage, les contrôles, programme de suivi de la stabilité et le transfert technique des méthodes d'analyse.

Partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières.

Partie III regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires.

3.2 GMP d'Organisation Mondiale de la Santé

Les GMP d'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (ou Good Manufacturing Practices) sont des normes de qualité définies par OMS.

Le premier projet de texte de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) a été préparé en 1967 par un groupe de consultants à la demande de l'assemblée mondiale de la Santé. Il a ensuite été soumis à l'Assemblée mondiale de la santé sous le titre projet de bonnes pratiques de fabrication dans la fabrication et le contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques et a été accepté. Le texte révisé a été examiné par le Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques en 1968 et publié en annexe à son vingt-deuxième rapport. Le texte a ensuite été reproduit en 1971 dans le supplément de la deuxième édition de La Pharmacopée Internationale.

En 1969, lorsque l'assemblée mondiale de la santé a recommandé la première version du schéma de certification de l'OMS sur la qualité des produits pharmaceutiques transportés dans le commerce international dans la résolution, elle a accepté en même temps le texte des BPF comme partie intégrante du schéma. Les versions révisées du régime de certification et du texte sur les BPF ont été adoptées en 1975. [11]

3.3 Bonnes pratiques du laboratoire (BPL)

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques. [12]

3.4 Pharmacopées

3.4.1 Pharmacopée européenne (Ph. Eur)

La Ph. Eur est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé.

Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

Elle définit aussi les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité. [13]

3.4.2 Pharmacopée américaine (USP)

United States Pharmacopeia (USP) est une pharmacopée pour les États-Unis publiée annuellement par la « United States Pharmacopeia » convention, une organisation à but non lucratif qui est propriétaire de la marque et détient les droits d'auteur sur la pharmacopée elle-même.

L'USP est publiée dans un volume combiné avec le « National Formulary » (un formulaire) comme l'USP-NF.

Les médicaments assujettis aux normes de l'USP comprennent les médicaments pour usage humain (sur ordonnance, en vente libre ou autrement) et les médicaments à usage vétérinaire. [26]

3.5 Pharmacopée Britannique (BP)

La Pharmacopée Britannique est publiée par le ministre de la Santé du Royaume-Uni ; sur recommandation de la commission des médicaments à usage humain.

L'édition actuelle (BP 2018) de la pharmacopée britannique comprend six volumes, qui contiennent près de 3000 monographies de substances actives, d'excipients et de préparations pharmaceutiques, ainsi que des chapitres généraux et des spectres de référence.

3.6 International Conference on Harmonization (ICH)

L'ICH (ou conférence internationale pour l'harmonisation) est un comité créé à l'initiative de la communauté économique européenne et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les États-Unis, le Japon et l'Union Européenne. [15]

Le rôle de l'ICH est de travailler à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Les ICH se déclinent en 4 grandes lignes directives (guidelines) reprenant les thématiques Qualité (guideline Quality (Q)), Sécurité (guideline Safety (S)), Efficacité (guideline Efficacy (E)) et Multidisciplinaires (guideline Multidisciplinary (M))

La ligne directive Qualité (Q) comporte plusieurs lignes de Q1 à Q11 :

L'ICH Q3 : concerne les impuretés, il explique les tests et évaluation des risques dans l'industrie pharmaceutiques.

- L'ICH Q3D : évalue les risques liés aux impuretés élémentaires.

L'ICH Q6 : La présente directive vise à contribuer à la création d'un ensemble unique de spécifications internationales pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques.

- L'ICH Q6A : (Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques) qui vise à contribuer à la création d'un ensemble unique de spécifications internationales pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques. Elle offre l'information sur la définition et la justification des critères d'approbation et sur la sélection des méthodes analytiques relativement aux nouvelles substances médicamenteuses d'origine chimique synthétique et aux nouveaux produits pharmaceutiques produits à partir de ces substances qui n'ont pas encore été homologués aux États-Unis, dans l'Union européenne ou au Japon.

L'ICH Q7 : relative aux bonnes pratiques de fabrication

**CHAPITRE III : VALIDATION
DU PROCEDE DE
FABRICATION D'UN
GENERIQUE**

1. Validation du procédé de fabrication d'un générique

1.1 Définitions

1.1.1 Validation

La validation est définie par les BPF comme étant « l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'application de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés » [34]

1.1.2 Fabrication

Est un ensemble d'opérations couvrant l'achat des matières et des produits de départ, la production, le contrôle qualité, la libération, le stockage et la distribution des produits finis, ainsi que les contrôles correspondants. [17]

1.1.3 Procédé de fabrication

Un procédé de fabrication correspond à une succession d'étapes déterminées qui vont permettre d'obtenir un produit « *output* » à partir de différents éléments entrants « *inputs* ».

Dans le domaine pharmaceutique, les « *inputs* » sont les matières premières, les équipements de production et le personnel aussi, et l'« *output* » correspondent au produit fini, c'est-à-dire médicament.

Ce procédé de fabrication est réalisé en suivant différents paramètres définis dans le procédé (vitesse d'agitation, débit de pulvérisation, etc.) et intervenant lors des différentes étapes de celui-ci. [18]

1.1.4 Validation du procédé de fabrication

La validation du procédé de fabrication permet de fournir la preuve écrite que le procédé est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée. [19]

On distingue 3 types de validation :

- **Validation prospective** : La validation des procédés doit être achevée avant la commercialisation du produit fini.

- **Validation concomitante** : Lorsque la validation prospective n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine.
- **Validation rétrospective** : Les procédés qui ont déjà été utilisés pendant un certain temps sans aucun changement significatif, peuvent aussi être validés selon un protocole approuvé.

1.2 Approches de validation du procédé de fabrication

La preuve de la validation est obtenue par la collection et l'évaluation des données depuis le début de la phase de développement jusqu'à la phase de production.

1.2.1 Approche traditionnelle de validation du procédé de fabrication

L'approche traditionnelle de validation d'un procédé de fabrication décrit les étapes de vie d'un médicament en 4 parties :

1. Phase de développement

Elle est subdivisée en 3 parties majeures :

- Le développement de la formule ;
- Le développement de la forme pharmaceutique ;
- Le développement du procédé de fabrication.

Et cela afin d'obtenir un produit pharmaceutique performant à l'échelle du laboratoire

2. Etape d'augmentation d'échelle (scale up)

Elle consiste à réaliser des lots de taille croissante afin de transférer les résultats obtenus à l'échelle du laboratoire en phase de développement, à l'échelle industrielle dans les meilleures conditions.

3. Phase de validation du procédé de fabrication

La phase de validation rassemble tous les éléments pré établis (paramètres, contrôles...) et les applique en rajoutant les équipements prévus afin de réaliser des lots à l'échelle final qui sont en nombre de trois (lots de validation), pour fabriquer des lots identiques (répétabilité des lots).

4. Production en routine

Cette étape consiste à mettre en place un système permettant de suivre et de contrôler le comportement du procédé et la qualité du produit de la matière première au produit fini.

Les résultats obtenus au cours de cette étape sont répertoriés dans une Revue Qualité Produit (RQP).

Il s'agit d'un document ayant pour objectif la vérification de la répétabilité du procédé, l'évaluation de ses tendances, la mise en évidence de la nécessité de modifier certains éléments tels que les spécifications ou les contrôles, la revalidation du procédé, et la favorisation de la mise en place d'améliorations.

1.2.2 Approche de vérification en continue du procédé de fabrication

Elle constitue la nouvelle approche de validation des procédés de fabrication intégrant le concept de « lifecycle ». Cette approche est présentée à la figure 2 suivante.

1. Conception du procédé (process design)

Cette phase englobe les activités relatives au développement et au « *scale up* ». Elle est appliquée lors du développement de nouveaux produits ou quand des changements importants sont effectués sur des produits déjà existants.

Elle a pour but d'obtenir des connaissances concernant le procédé et le produit, ainsi qu'établir une stratégie de contrôle du procédé.

2. Qualification du procédé (process qualification)

Le « process qualification » correspond à l'étape de validation dans l'approche classique. Cette étape qui évalue le « process design » pour vérifier si le procédé sera capable de produire de manière reproductible un produit de qualité requise.

3. Vérification continue du procédé (continuous process verification)

Elle consiste à effectuer un suivi suite à la phase de qualification du procédé afin d'accroître le niveau dans le procédé et de vérifier qu'il existe dans un état de contrôle durant la production de routine.

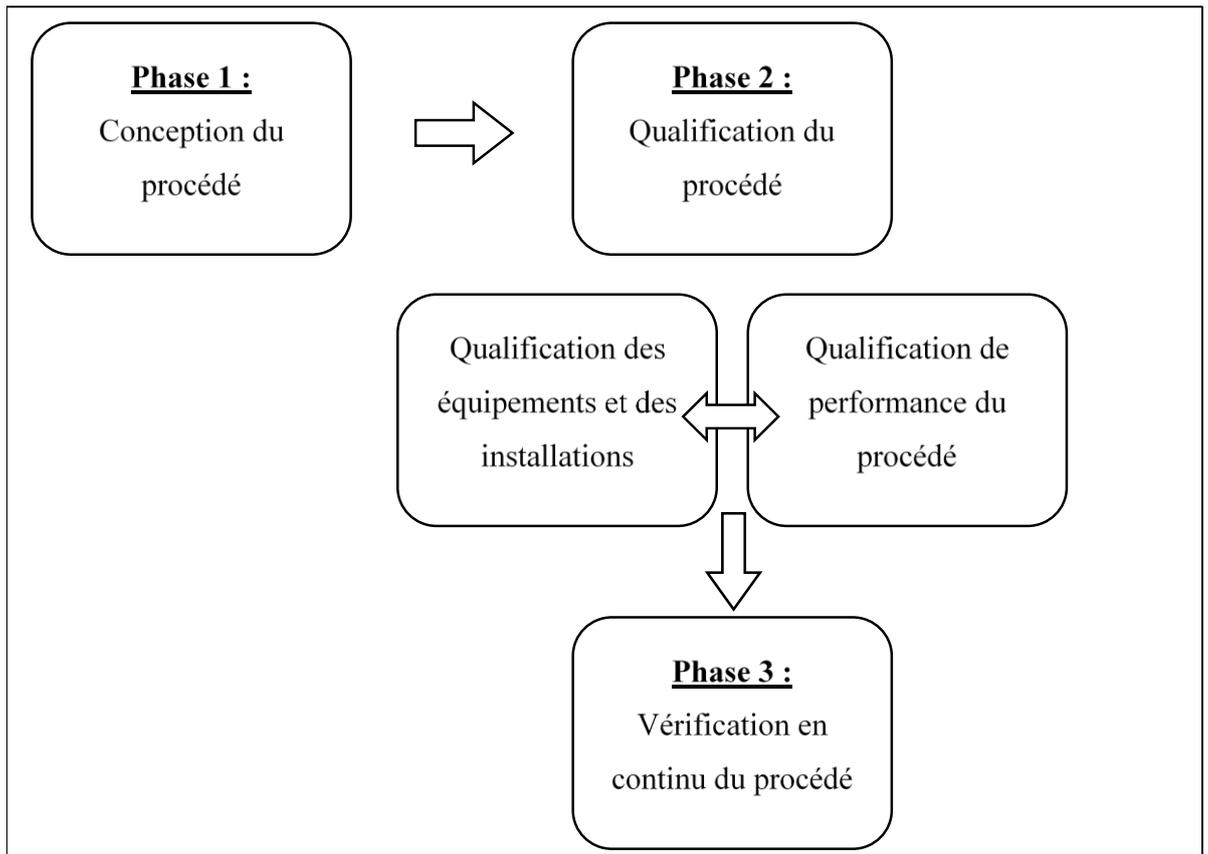


Figure 3 Schéma représentant les différentes étapes de la "vie" d'un médicament
-approche de vérification en continue du procédé de fabrication-

2. Points critiques de contrôle qualité au cours de la validation du procédé de fabrication

En industrie pharmaceutique, un contrôle qualité (CQ) rigoureux est requis à toutes les étapes de développement et de fabrication d'un médicament dès l'approvisionnement de matières premières jusqu'à libération de produits finis.

Ce contrôle qualité concerne le contrôle physicochimique et le contrôle microbiologique

2.1 Contrôle physicochimique

Il se fait sur les :

2.1.1 Matières premières

L'objectif est l'identification, puis la caractérisation des matières premières avant leur intégration au processus de production : pureté, concentration, teneur en eau, ... etc.

2.1.2 Formes intermédiaires

Les formes intermédiaires sont des produits parvenant à l'une des stades de fabrication du médicament, et qui sont destinés à entrer dans une nouvelle phase du processus de fabrication, ces formes intermédiaires se diffèrent d'une forme pharmaceutique à une autre, tels que le mélange final avant compression, et les comprimés nus avant pelliculage (pour le cas des comprimés pelliculés par exemple) .Ces formes intermédiaires doivent faire l'objet de contrôle qualité.

Les essais de contrôle physicochimique sur les formes intermédiaires dépendent de la forme pharmaceutique à analyser, pour les comprimés, par exemple, des contrôles à effectuer sont tels que : essai de friabilité essai d'uniformité de masse, essai d'uniformité de teneur ...etc.

2.1.3 Produit fini

Les contrôles sur produit fini sont effectués après le conditionnement au niveau du laboratoire de contrôle qualité tels que : essai de dissolution, essai de substances apparentées, dosage des PA...etc.

2.2 Contrôle microbiologique

Le contrôle microbiologique fait partie intégrante du contrôle qualité, dans la fabrication d'un produit pharmaceutique. Il est réalisé tout au long de la chaîne de production, de la matière première au produit fini. Une analyse microbiologique doit permettre d'isoler et d'identifier un microorganisme spécifique (méthode qualitative) ou de quantifier une flore particulière dans un échantillon (méthode quantitative).

**CHAPITRE IV: PRESENTATION DU
GENERIQUE VALSARTAN /
HYDROCHLOROTHIAZIDE
(80/12,5) mg**

Parmi les médicaments fabriqués par l'usine de Tabuk Algérie, on s'est intéressé à l'association thérapeutique Valsartan/Hydrochlorothiazide dosés à 80/12,5 mg. Il s'agit d'un antihypertenseur.

Les propriétés pharmaceutiques et pharmacologiques seront détaillées dans le présent chapitre.

1. Description du médicament

Le générique Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg est le générique du princeps Co-Tareg®. Il se présente sous forme de comprimés pelliculés contenant 80 mg de Valsartan et 12,5 mg d'Hydrochlorothiazide.

Les comprimés du générique ont une forme ovale et une couleur rose avec une gravure « HK » d'un côté et pleins de l'autre côté.

Le générique Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg est conditionné dans une boîte de 30 comprimés de 3 blisters.



Figure 4 comprimé nu du générique
(coté gravé)



Figure 5 comprimé nu du générique
(coté plein)



Figure 6 comprimé pelliculé du générique

1.1 Composition

Chaque comprimé contient :

Principes actifs : Valsartan.... 80 mg,

Hydrochlorothiazide12,5 mg.

Excipients : Cellulose microcristalline, Crospovidone, Dioxyde de silicium colloïdal, Stéarate de magnésium.

Solution de pelliculage : Opadry, Oxyde de fer rouge, Carnoba, Alcool isopropylique, Acétone, Eau purifiée.

1.2 Données physicochimiques

1.2.1 Valsartan

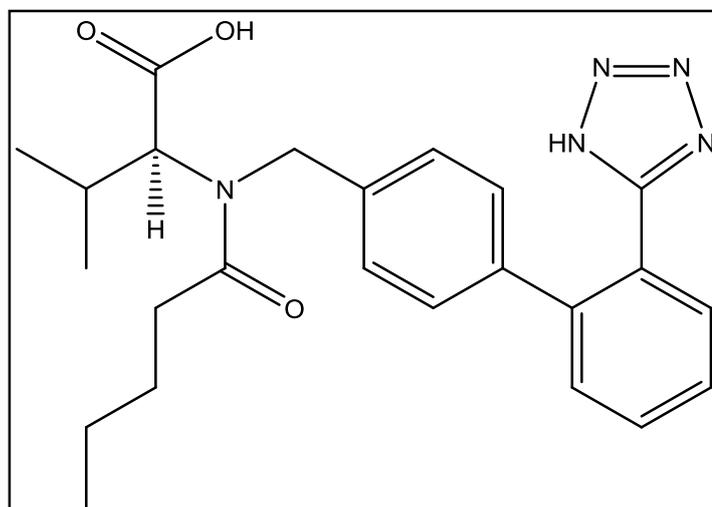


Figure 7 Structure de Valsartan

Nom chimique : acide (S)-3-méthyl-2-(N-{[2'-(2H-1, 2, 3,4-tétrazol-5-yl) biphényl-4-yl] méthyl} pentanamido) butanoïque.

Formule brute : C₂₄H₂₉N₅O₃

Masse molaire : 435,5188 g/mol

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre, modérément soluble dans le chlorure de méthylène.

1.2.2 Hydrochlorothiazide

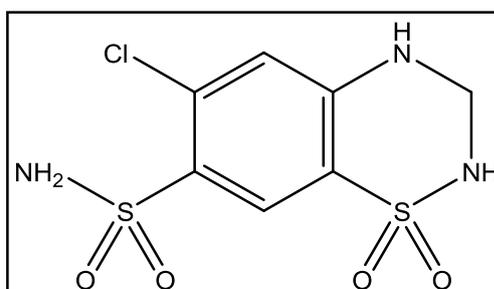


Figure 8 Structure de l'hydrochlorothiazide

Nom chimique : 6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

Formule brute : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Masse molaire : 297,739 g/mol

pka : 7,9

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'hydrochlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

1.3 Données pharmacologiques

1.3.1 Mécanisme d'action

Le Valsartan est un antagoniste des récepteurs de type AT1 de l'angiotensine II, il inhibe les effets vasoconstricteurs de celle-ci, associé avec un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide).

L'Hydrochlorothiazide est un diurétique sulfamidé agit en inhibant la réabsorption du sodium et du chlore au niveau du tubule distal du néphron. [25]

1.3.2 Pharmacocinétique

- Absorption digestive correcte.
- Métabolisation hépatique (faible pour le Valsartan).
- Forte liaison aux protéines plasmatique (90-99%).
- Elimination par voie bilio-fécale (70%) et urinaire (30%), demi-vie d'élimination de 6 à 20 heures.
- Passage transplacentaire et dans le lait maternel. [25]

1.3.3 Indications

Cette association thérapeutique administrée par voie orale est indiquée :

- Chez l'adulte présentant une Hypertension artérielle essentielle.

- Chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le Valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. [25]

1.3.4 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres sulfamides, ou à l'un des excipients.
- Femme enceinte (2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse), et allaitement.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Sténose des artères rénales bilatérale ou unilatérale.
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique. [25]

1.3.5 Interactions médicamenteuses

- **Associations contre-indiquées** : potassium, sels désodés au potassium, lithium, AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- **Associations déconseillées** : diurétiques hypokaliémiants
- **Associations nécessitant des précautions d'emploi** : insuline et sulfamides hypoglycémiants, corticoïdes, autres antihypertenseurs, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, baclofène. [25]

1.3.6 Effets indésirables

- Déshydratation
- Sensation vertigineuse
- Paresthésie
- Syncope
- Vision trouble
- Acouphène
- Hypotension
- Toux

**CHAPITRE V : PARAMETRES DE
CONTROLE QUALITE
PHYSICOCHEMIE DES FORMES
INTERMEDIAIRES DES COMPRIMES
VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE
(80/12,5mg)**

Le contrôle qualité (CQ), une opération essentielle dans l'industrie pharmaceutique, il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies.

Au cours de la validation du procédé de fabrication des médicaments formes intermédiaires font l'objet de contrôle au cours de la fabrication (IPC ou In Process Control), ainsi au niveau du laboratoire de contrôle qualité.

Les principes des essais de contrôle physico-chimiques effectués sur les formes intermédiaires des comprimés pelliculés (formes étudiées) sont détaillés dans ce présent chapitre.

1. Caractères organoleptiques

Il est très important de présenter un médicament d'aspect favorable et cela en vérifiant quelques paramètres tels que la couleur, la forme, les gravures sur les comprimés, ainsi l'homogénéité d'aspect.

2. Uniformité de masse

L'essai d'uniformité de masse des comprimés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises, a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse pour l'ensemble des comprimés d'un même lot. [1]

3. Essai de friabilité

L'essai de friabilité permet de s'assurer que les comprimés nus présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation. [1]

Cet essai appliqué sur un certain nombre de comprimés nus, consiste à apprécier la perte de masse de ces comprimés, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions. [13] [14]

3.1.1 Appareillage

Le fraibilimètre est un tambour rotatif d'un diamètre intérieur de 283 mm à 291 mm et d'une hauteur de 36 mm à 40 mm.

Le tambour est constitué d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique. L'une des faces du tambour est amovible.

A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, selon une trajectoire curviligne de rayon

Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tours/minute. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.

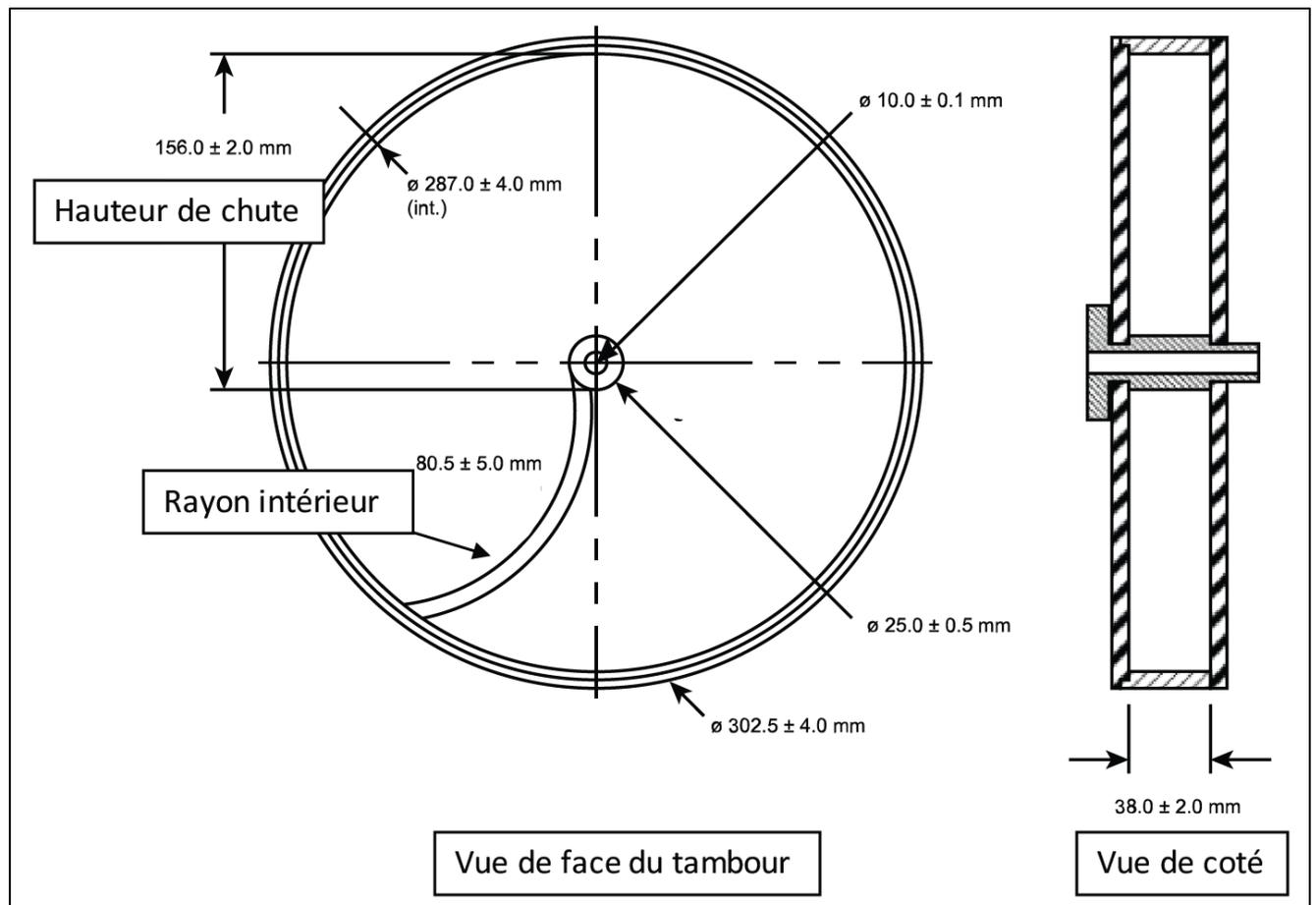


Figure 9 Friabilimètre

4. Essai de dureté

L'essai de dureté permet de s'assurer que les comprimés nus présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures. [1]

La dureté d'un comprimé est déterminée en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement.

4.1.1 Appareillage

Il est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre.

La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement, elle est plus grande que la zone de contact avec le comprimé.

L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 newton près.

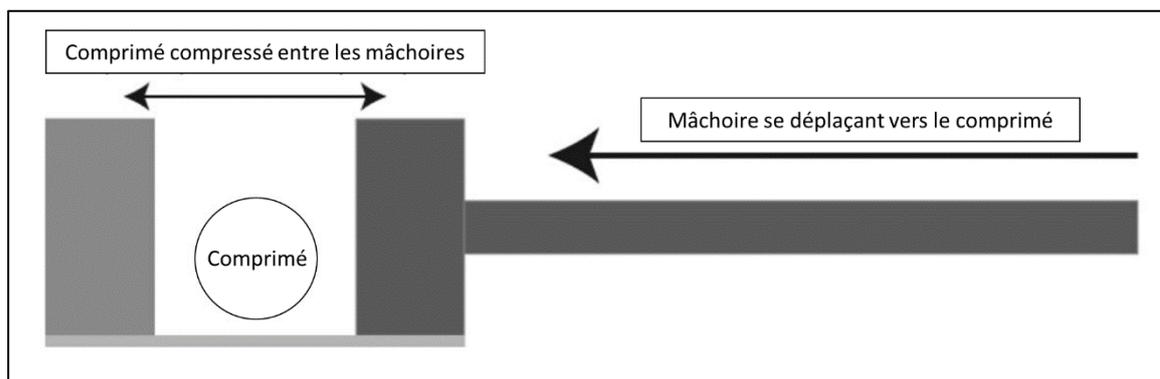


Figure 10 schéma représentant le fonctionnement d'un duromètre

5. Essai de sécabilité

Réalisé sur les comprimés portant une ou plusieurs barres de cassure qui permettent de satisfaire à la posologie, le test de sécabilité a pour objectif de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du comprimé.[1]

Vérifier sur un certain nombre de comprimés portant des barres de cassure, que leurs fractions sont de masses à peu près égales.

6. Essai de désagrégation

L'essai est basé sur la mise en évidence de l'aptitude des comprimés nus à se désagréger, en milieu liquide, sans que le(s) principe(s) actif(s) qu'ils contiennent ne soit (soient) dissout(s). [1]

Pour cela, le temps de désagrégation des comprimés nus est à déterminer dans des conditions expérimentales bien définies. [13] [14]

6.1.1 Appareillage

Pour les comprimés de dimensions normales (inférieures à 18 mm), l'appareil type (A) est utilisé pour l'essai de désagrégation.

La partie principale de l'appareil est constituée d'un assemblage rigide supportant 6 tubes cylindriques transparents.

Chaque tube a une longueur de $77,5 \pm 2,5$ mm et un diamètre intérieur de $21,85 \pm 1,15$ mm, et une paroi de $1,9 \pm 0,9$ mm d'épaisseur. Chacun de ces tubes est pourvu d'un disque cylindrique (diamètre $20,7 \pm 0,15$ mm et épaisseur $9,5 \pm 0,15$ mm) en matière plastique transparente.

Les tubes sont maintenus verticaux par 2 plaques séparées, superposées, en matière plastique rigide et percées chacune de 6 trous.

Sous la plaque inférieure est fixée une toile métallique en fils d'acier inoxydable. La plaque supérieure porte, fixée en son centre, une tige métallique qui permet de relier l'assemblage à un dispositif mécanique destiné à assurer un mouvement vertical, alternatif et régulier.

Le nombre de déplacements complets (montée-descente) est de 29 à 32 par minute. L'appareil est plongé dans un liquide de délitement (eau purifiée) contenu dans un vase cylindrique de 1 litre ou dans tout autre récipient convenable.

Un système thermostatique permet de maintenir le liquide à une température comprise entre 35-39 °c.

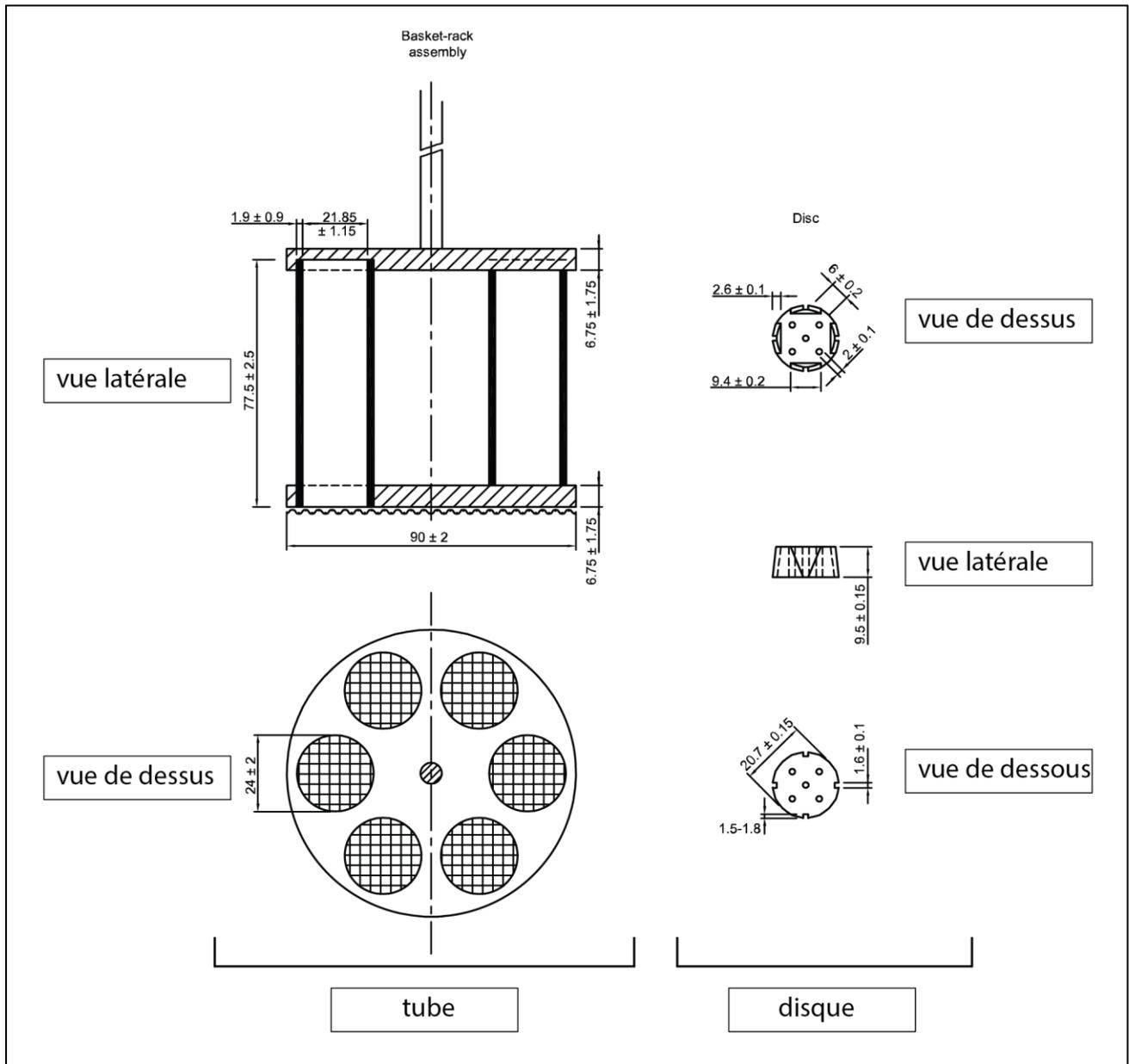


Figure 11 Appareil A pour le test de désagrégation

7. Essai de dissolution

Le test de dissolution in vitro appliqué aux comprimés, permet de s'assurer qu'une fois administrés, ces derniers libèreront le(s) PA qu'ils contiennent pour le(s) mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré.

L'essai de dissolution est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent. [1] [13] [14]

7.1.1 Appareillage

Pour réaliser le test de dissolution des formes orales solides, quatre équipements peuvent être utilisés selon la Ph. Eur 9^{ème} édition :

- Appareil 1 : dissolutest à Panier ;
- Appareil 2 : dissolutest à palette ;
- Appareil 3 : dissolutest à piston ;
- Appareil 4 : dissolutest à cellule à flux continu.

Nous allons détailler uniquement l'appareil 2 (à palette), utilisé dans notre étude.

La palette est formée d'une pale et d'une tige. La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La palette est conforme aux spécifications de la figure.

Une distance de 25 ± 2 mm est maintenue pendant l'essai entre le bord inférieur de la pale et le fond du récipient. La pale et la tige sont en métal ou autre matériau rigide et inerte approprié, et forment un tout. Elles peuvent être recouvertes d'un placage approprié permettant de les rendre inerte.

On laisse la préparation tomber au fond du récipient avant de mettre la palette en rotation.

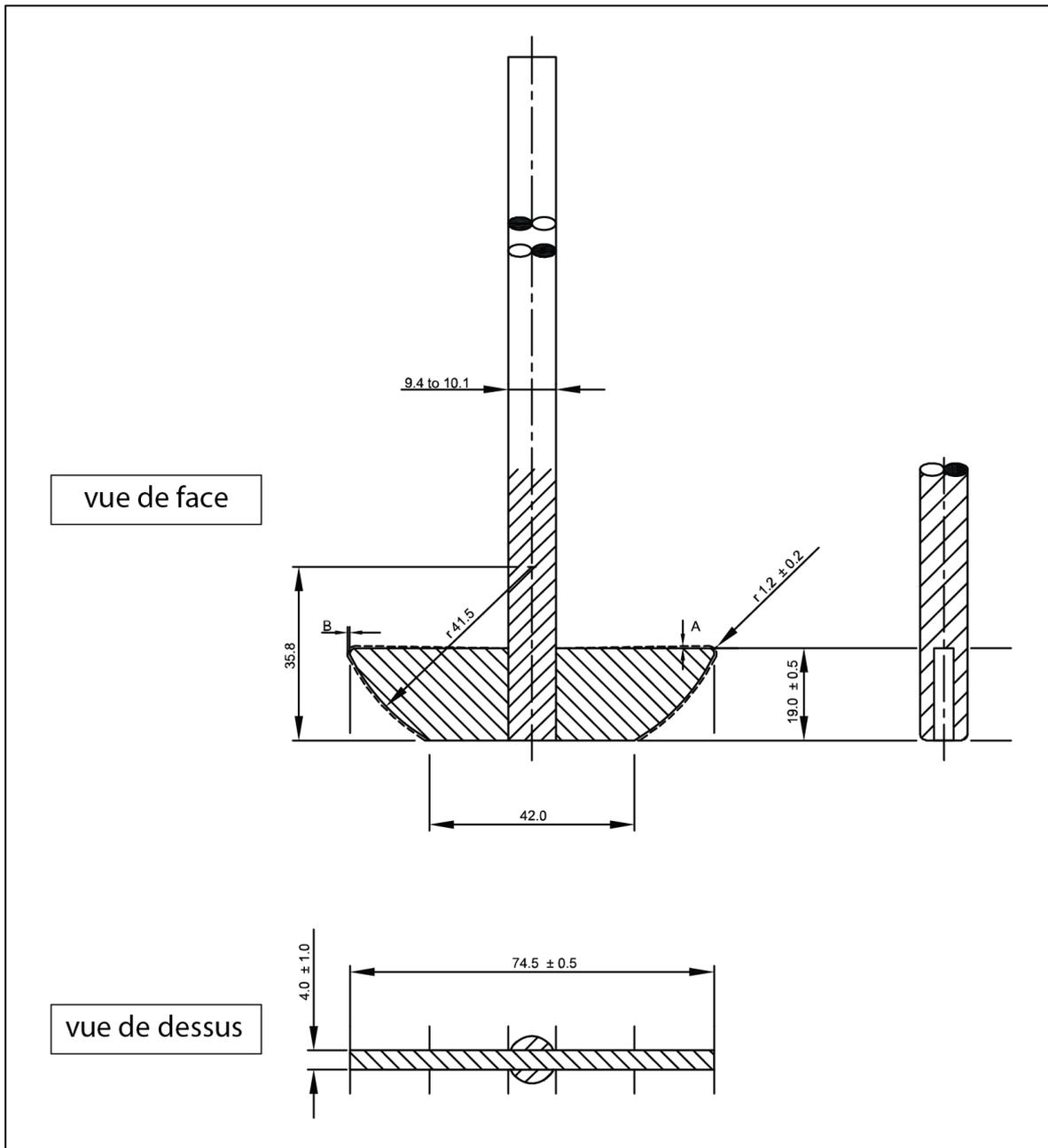


Figure 12 Schéma représentant une palette

8. Identification de(s) principe(s) actif(s)

L'identification d'un PA dans un comprimé a pour but de s'assurer que ce dernier contient le(s) PA spécifié(s) par le fabricant. Par cet essai, il est possible de déceler des médicaments contrefaits par substitution du PA. [22]

C'est une analyse qualitative par des méthodes physicochimiques spécifiques au PA à identifier. Les méthodes d'identification du PA les plus citées par les pharmacopées sont :

- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ;
- La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge : L'analyse des radiations absorbées permet d'identifier les transitions entre niveaux d'énergie et d'en déduire des informations sur la structure de la molécule.
- La spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible ;
- Chromatographie sur couche mince ;
- Les réactions chimiques caractéristiques du PA (réactions colorées en tube par exemple).

Par exemple, lors de l'identification par HPLC, un PA est dit conforme si le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution de poudre du PA analysée a le même temps de rétention que le pic du chromatogramme obtenu avec la solution de référence.

L'identification par spectroscopie d'absorption dans l'UV-visible ou dans l'infrarouge consiste à comparer les spectres d'absorption entre une solution échantillon et une solution de référence.

9. Dosage de(s) principe(s) actif(s)

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

Les pharmacopées proposent dans la monographie de chaque préparation, une méthode analytique validée qui permet de doser le PA avec spécificité et précision. La méthode analytique la plus préconisée par les pharmacopées est l'HPLC. [22]

10. Uniformité de teneur

L'essai d'uniformité de teneur des comprimés permet de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active sur l'ensemble des comprimés d'un même lot de spécialité.

Ce test consiste à déterminer les teneurs individuelles en PA d'un nombre spécifié de comprimé du lot et à vérifier que chaque teneur individuelle se trouve dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Ce test est exigé, lorsque la teneur en PA est inférieure à 2 mg ou si le taux ne dépasse pas 2 %. Dans le cas contraire, ce test est facultatif. [13] [14]

**CHAPITRE VI : METHODE
D'ANALYSE-
CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE
HAUTE PERFORMANCE**

1. Principe de la chromatographie

La chromatographie est une technique analytique qui permet la séparation des constituants d'un mélange en phase homogène liquide ou gazeuse.

Le principe repose sur l'équilibre de concentrations des composés présent entre deux phases en contact : la phase stationnaire et la phase mobile.

La séparation est basée sur l'entraînement différentiel des constituants présents dans la colonne. Ces derniers la parcourent avec des temps proportionnels à leurs propriétés intrinsèques (taille, structure...) ou à leur affinité avec la phase stationnaire (polarité...). En sortant de la colonne les constituants du mélange passent à travers un détecteur qui mesure en continu la quantité de chacun. [23]

2. Classification des méthodes chromatographiques

Selon la nature de la phase mobile, on distingue :

- La chromatographie en phase liquide (CPL) ;
- La chromatographie en phase gazeuse (CPG) ;
- La chromatographie en phase supercritique (CPS).

Selon le phénomène mis en jeu, on distingue :

- Chromatographie de partage (la plus utilisée) ;
- Chromatographie d'adsorption ;
- Chromatographie par échange d'ions ;
- Chromatographie par exclusion de taille.

3. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide haute performance (HPLC) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces à séparer entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire. Elle est principalement fondée sur les mécanismes de partage. [13]

3.1 Appareillage

L'appareillage présenté à la figure (7) se compose de plusieurs compartiments. La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur. [13]

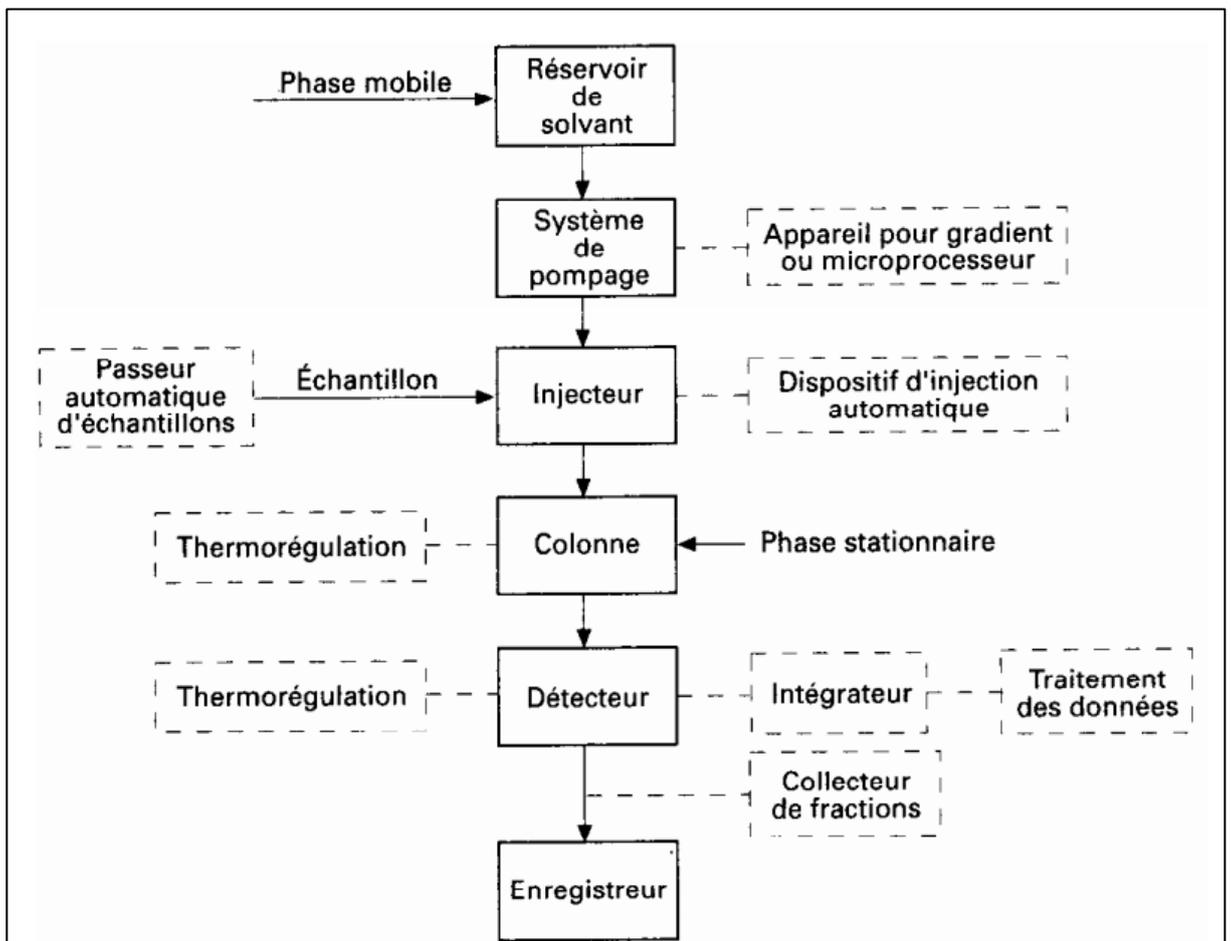


Figure 13 schéma représentant l'appareillage d'une chaîne HPLC

3.1.1 Système de pompage

Il permet de prélever l'éluant, d'en réguler le débit et de maintenir la pression qui est généralement comprise entre 100 et 250 bars.

Le plus utilisé est le système à pistons à mouvement alternatif, il présente l'avantage d'avoir un volume de chambre faible, ce qui permet de changer facilement de solvant, et qu'il permet de réguler facilement le débit par simple changement de la fréquence du mouvement.[24]

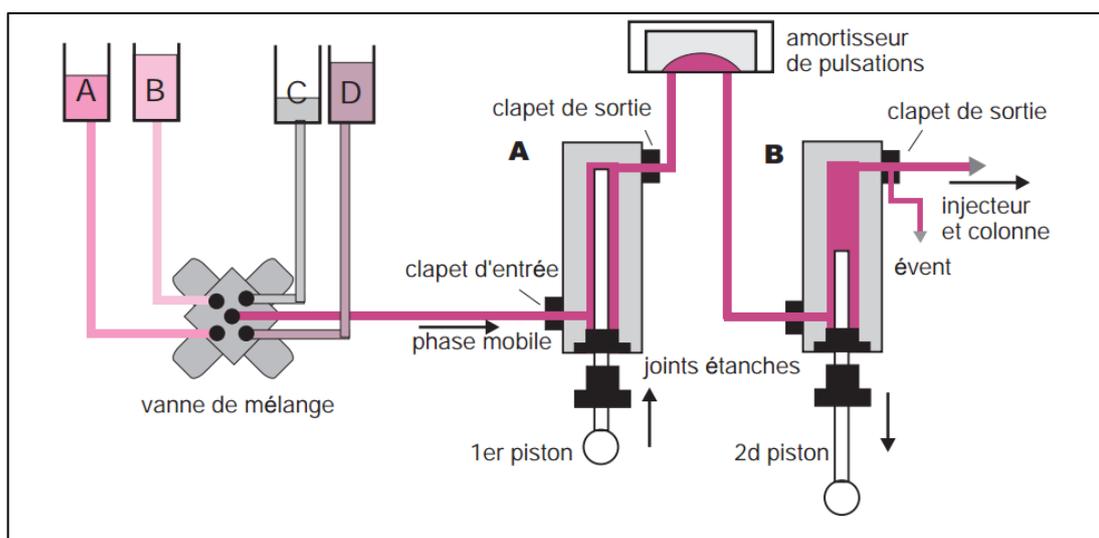


Figure 14 Principe de fonctionnement d'une pompe à deux têtes en série

3.1.2 Phase mobile

Elle est constituée par un liquide qui se déplace le long de la phase stationnaire. Elle sert à déplacer les solutés tout au long de la colonne. La composition de la phase mobile peut être constante le long de l'analyse c'est le « mode isocratique » ou variable c'est le « mode gradient d'élution ».

- **Mode isocratique** : Ce mode d'élution, très simple à mettre en œuvre, consiste à faire débiter par la pompe les mêmes proportions de solvants constituant la phase mobile sur toute la durée de l'analyse.
- **Gradient d'élution** : Un gradient d'élution est une variation des proportions des constituants du mélange éluant. Ce mode d'élution est généralement préféré pour les analyses des mélanges complexes car il permet de réduire le temps d'analyse tout en conservant une séparation satisfaisante des analytes.

3.1.3 Injecteur

L'injection d'un volume précis de l'échantillon en tête de colonne doit se faire en un temps bref afin de perturber le moins possible le régime de circulation de la phase mobile qui doit être stable de la colonne au détecteur. On utilise pour ce faire, une vanne haute pression à plusieurs voies placée juste avant la colonne [24]. Elle fonctionne en deux temps :

- **Position de chargement (*load*)**, où seule la communication entre pompe et colonne est assurée, l'échantillon est introduit à pression atmosphérique à l'aide d'une seringue dans un petit volume tubulaire appelé *boucle d'échantillonnage*.
- **Position d'injection (*inject*)**, l'échantillon est inséré dans le flux de la phase mobile par rotation de 60° qui permet d'inverser le sens de circulation dans la boucle.

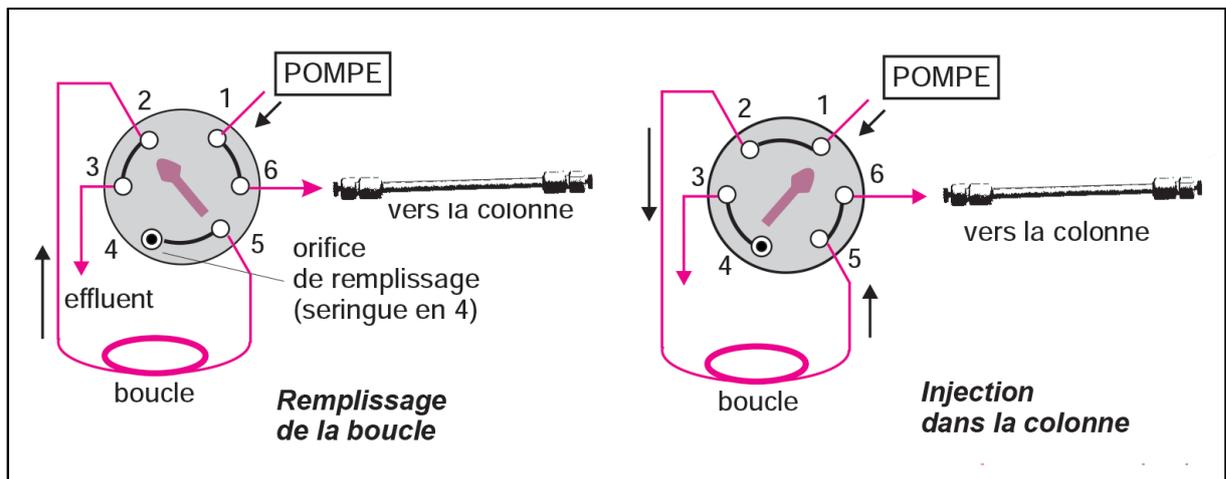


Figure 15 schéma représentant le fonctionnement d'un injecteur à boucle à 6 voies

3.1.4 Colonne chromatographique

C'est le cœur du système au niveau duquel la séparation a lieu, une colonne HPLC est caractérisée par sa phase stationnaire, sa longueur, son diamètre et la taille de ses particules. [24]

La phase stationnaire : Appelée également phase fixe est une des deux phases formant le système chromatographique. Elle peut être constituée par un solide, un gel ou un liquide imprégnant la colonne.

3.1.4.1 Phases stationnaires

✚ Gel de silice

C'est la matière de base des phases actuelles, c'est un solide amorphe ayant pour formule de composition $\text{SiO}_2(\text{H}_2\text{O})_n$, il n'est plus utilisé tel quel en chromatographie analytique.

C'est un polymère inorganique réticulé. Il comporte des groupements silanols ($\text{Si}-\text{OH}$) en nombre variable. Ces groupements sont responsables des propriétés catalytiques acides de ce matériau très polaire. [24]

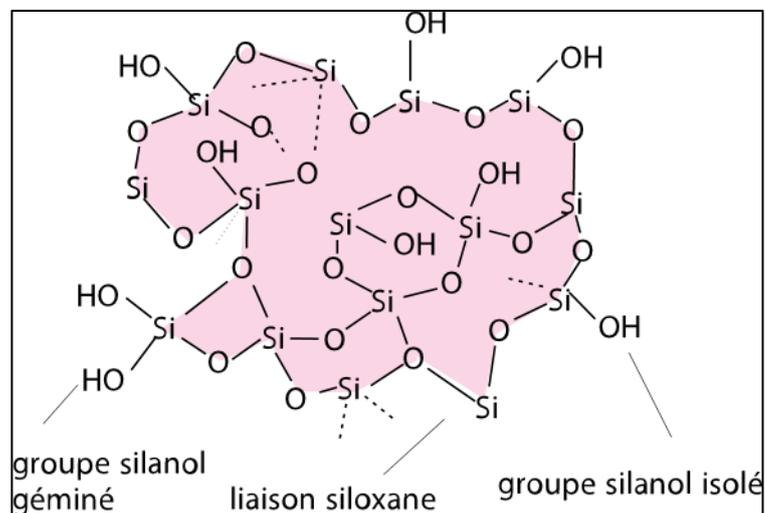


Figure 16 structure du gel de silice

✚ Les silices greffées

Le gel de silice étant très polaire rendant la séparation plus difficile et moins reproductible. Des modifications ont été faites sur ce dernier pour en diminuer la polarité élevée, ces modifications portent sur les groupements silanols actifs par greffage chimique. [24]

Les greffons les plus courants sont les chaînes d'hydrocarbures C2 à C18, les colonnes avec les greffons C8 et C18 étant les plus utilisées.

Ces phases greffées, dont la polarité peut être ajustée avec précision, sont à l'origine de la chromatographie de partage à polarité de phase inversée, utilisée dans quasiment toutes les séparations.

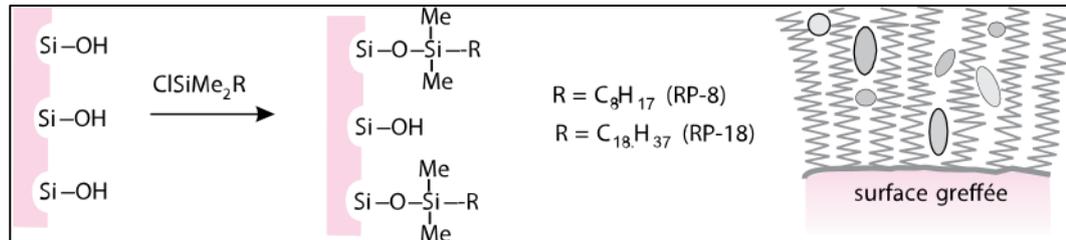


Figure 17 . Schéma représentant le principe du greffage de la silice

3.1.5 Détecteurs

Les détecteurs les plus utilisés sont les spectrophotomètres dans l'ultraviolet/visible (UV/Vis), dont les détecteurs à barrette de diodes. La détection peut également reposer sur la fluorimétrie, la réfractométrie différentielle, des méthodes électrochimiques, la diffusion de la lumière, la détection d'aérosols chargés, la spectrométrie de masse, la radioactivité et d'autres méthodes particulières. [13]

3.1.5.1 Détecteur par spectrophotométrie UV-Visible

La détection est basée sur la loi de Beer-Lambert

$$(A = \epsilon_{\lambda}lc)$$

Avec :

A : absorbance de la solution traversée

ϵ_{λ} : Coefficient d'absorption molaire ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$)

l : épaisseur (en cm) de la solution traversée

c : concentration molaire

L'absorbance A de la phase mobile est mesurée en sortie de colonne, à la(les) longueur(s) d'onde(s) λ dans l'UV ou le visible. La phase mobile ne doit pas, ou très peu, absorber par elle-même.

Il mesure l'absorbance absolue d'un solvant et soluté ou la différence d'absorbance entre le solvant et le solvant et soluté (en présence d'une cellule de référence) à longueur(s) d'onde(s) fixe(s) de 254 ou 280 nm ou à longueur(s) d'onde(s) variable(s) entre 190 et 800 nm ou à longueur(s) d'ondes multiple(s) comme les réseaux de diodes. [24]

La détection peut être monochromatique ou polychromatique :

Détection monochromatique (utilisé dans notre étude)

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

Le modèle de base se compose d'une source au deutérium, d'un monochromateur pour isoler une bande passante étroite (10 nm) ou une raie, d'une cellule à circulation d'un volume de quelques ml (trajet optique de 0,1 à 1 cm) et d'un moyen de détection optique.

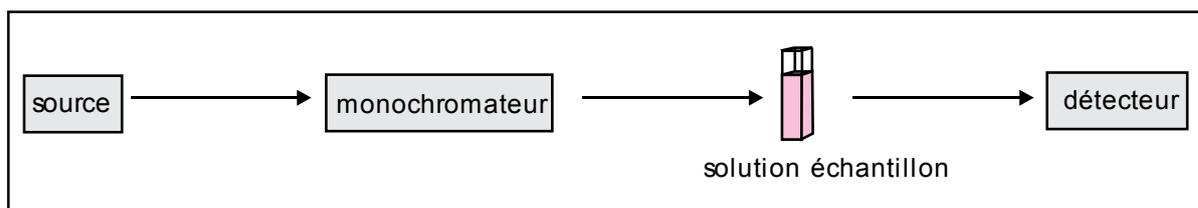


Figure 18 schéma montrant le fonctionnement d'un détecteur monochromatique

Détection polychromatique

C'est le système de détection le plus perfectionné, il permet d'acquérir simultanément le spectre à plusieurs longueurs d'ondes ou de changer de longueur d'onde en cours d'analyse.

Grâce à un réseau de diodes, la mesure de l'absorbance simultanément dans tout le domaine du spectre permet d'obtenir le spectre UV-visible de l'analyte ce qui permet son identification.

Dans la pratique les spectres sont stockés en mémoire et sont visualisables par la suite à l'aide d'un logiciel approprié. On obtient un « spectro-chromatogramme tridimensionnel : $A = f(\lambda, t)$ » où A est l'absorbance, t est le temps et λ est la longueur d'onde.

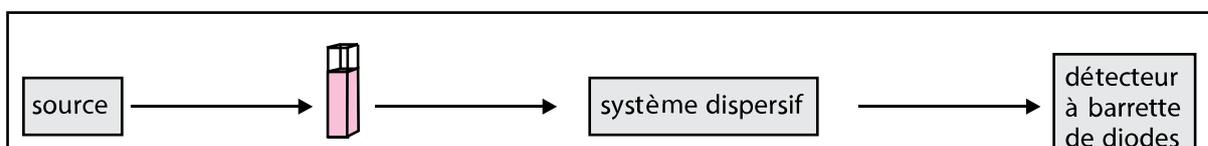


Figure 19 schéma montrant le fonctionnement d'un détecteur polychromatique

3.1.6 Enregistreur

Il s'agit d'un micro-ordinateur régi par un logiciel approprié qui récupère toutes les données issues du détecteur, il trace les chromatogrammes et intègre les paramètres liés : la surface du pic, le temps de rétention, le facteur de symétrie, la résolution entre les pics et le nombre de plateaux théoriques pour chaque soluté.

4. Chromatogramme

Le chromatogramme est une représentation graphique de la réponse d'un détecteur; de la concentration d'un effluent ou d'une autre grandeur utilisée comme mesure de la concentration d'un effluent en fonction du temps. [13] [24]

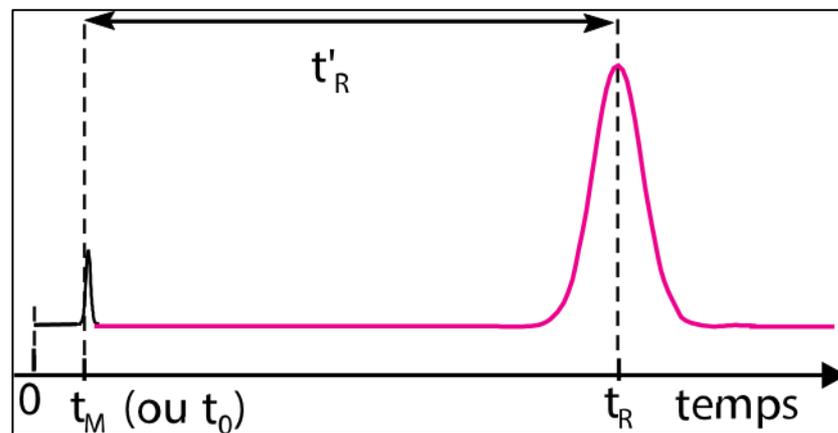


Figure 20 chromatogramme

Temps de rétention (t_R) : Temps requis pour l'éluion d'un composant

Temps mort « hold-up time » (t_0) : Temps requis pour l'éluion d'un composant non retenu.

Temps de rétention corrigé t'_R : $t'_R = t_R - t_0$

4.1 Grandeurs utilisées en chromatographie

Les grandeurs utilisées en chromatographie pour caractériser une méthode de séparation concernent essentiellement la colonne.

Facteur de rétention k (ou de capacité)

Le facteur de capacité k permet de s'affranchir des paramètres géométriques de la colonne pour exprimer le temps de rétention t_r d'un analyte de façon relative par rapport à t_0 temps mort de la colonne

$$k = \frac{t_r - t_0}{t_0}$$

$$t_r = t_0(1 + k)$$

Facteur de séparation (ou sélectivité) entre deux solutés

La sélectivité α est une grandeur qui permet de caractériser la distance qui sépare le sommet de deux pics chromatographiques consécutifs 1 et 2 :

$$\alpha = \frac{t_{r2} - t_0}{t_{r1} - t_0} = \frac{k_2}{k_1}$$

Efficacité (nombre de plateaux théoriques)

La performance d'une colonne (efficacité apparente) est calculée à partir des données obtenues dans des conditions isothermes, isocratiques ou isodenses, selon la technique utilisée, en termes de nombre de plateaux théoriques à l'aide de l'équation suivante :

$$N = 5,54 \left(\frac{t_r}{\delta} \right)^2$$

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

δ : largeur du pic à mi-hauteur

Le nombre de plateaux théoriques dépend du composant considéré ainsi que de la colonne, de la température de la colonne, de la phase mobile et du temps de rétention. [13]

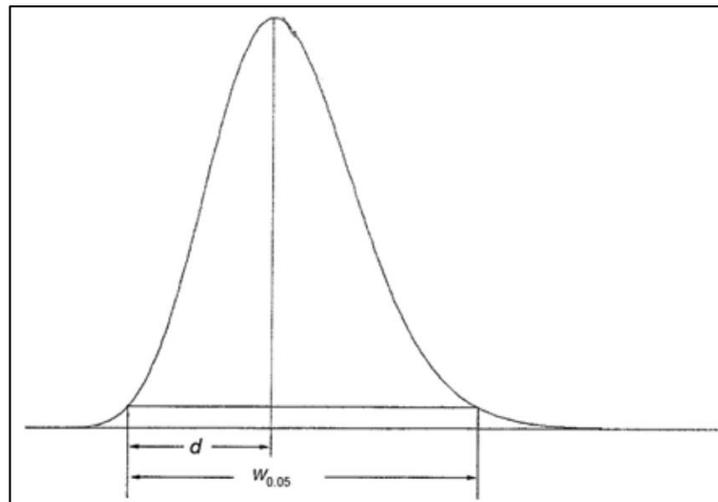
Facteur de symétrie

Figure 21 Pic chromatographique

Selon la Ph. Eur 9^{ème} édition, le facteur de symétrie d'un pic A_s est calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$A_s = \frac{\omega}{2d}$$

ω : largeur du pic au vingtième de sa hauteur,

d : distance entre la perpendiculaire abaissée du maximum du pic et le bord d'entrée du pic au vingtième de sa hauteur.

Facteur d'asymétrie (tailing factor)

Selon l'USP-30/NF-25 le facteur d'asymétrie est calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$T = \frac{\omega}{2f}$$

ω : largeur du pic au vingtième de sa hauteur,

f : distance entre la perpendiculaire abaissée du maximum du pic et le bord d'entrée du pic au vingtième de sa hauteur.

Normes : le facteur d'asymétrie doit être inférieur à 2 ($T_f \leq 2$)

Résolution

La résolution R_s mesure la séparation qu'elle existe entre deux pics chromatographiques. Plus R_s est grand, meilleure est la séparation. Si les pics chromatographiques sont gaussiens, la séparation est pratiquement complète pour $R_s = 1$ (2 % de recouvrement entre les deux pics).

$$R_s = 2 \frac{(t_{r2} - t_{r1})}{\omega_2 + \omega_1}$$

5. Conformité du système chromatographique (ou system suitability test SST)

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

Les essais de conformité du système font partie intégrante de la méthode et visent à vérifier les performances du système chromatographique. Les paramètres généralement utilisés pour évaluer les performances de la colonne sont l'efficacité, le facteur de rétention, la résolution et le facteur de symétrie ainsi la répétabilité liée au système. [13]

Répétabilité liée au système

La répétabilité de la réponse est exprimée, en pourcentage, par l'écart type relatif RSD (%) estimé à partir d'une série d'au moins 3 mesures consécutives effectuées par injection de la solution témoin, et calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$RSD(\%) = \frac{100}{\bar{y}} \sqrt{\frac{\sum(y_i - \bar{y})^2}{n - 1}}$$

y_i : valeurs individuelles (aires),

\bar{y} : moyenne des valeurs individuelles,

n : nombre des valeurs individuelles.

Le système doit satisfaire aux critères de conformité pendant toute la procédure chromatographique.

PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE

PROBLEMATIQUE

Au niveau du laboratoire pharmaceutique Tabuk Algérie, il nous a été proposé de travailler sur le générique Valsartan/Hydrochlorothiazide 80mg/12,5mg sous forme de comprimés pelliculés.

Notre objectif est d'évaluer la qualité des formes intermédiaires (mélange final et comprimés nus) du générique sur le plan physicochimique au cours de la validation de son procédé de fabrication et cela afin de pouvoir passer à l'étape de « pelliculage », étape finale de ce procédé.

Pour ce fait, différents tests physico-chimiques et pharmacotechniques ont été effectués au niveau du laboratoire de contrôle qualité selon les normes de la pharmacopée européenne (Ph. Eur 9^{ème} édition) et américaine 30^{ème} édition (USP-30 /NF-25).

**CHAPITRE I : PROCEDE DE
FABRICATION DU GENERIQUE
VALSARTAN /
HYDROCHLOROTHIAZIDE
(80/12,5) mg**

Le processus de fabrication des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg a eu lieu au niveau de la zone de production.

Ces comprimés doivent passer par plusieurs étapes commençant par la pesée des matières premières et se terminant par le conditionnement secondaire. La fabrication a été faite sur 3 lots.

Durant le processus fabrications, plusieurs tests physico-chimiques et pharmacotechnies sont effectués afin de s'assurer de la qualité de ce produit.

Ces tests comportent le contrôle au cours de la fabrication (IPC) et le contrôle au niveau du laboratoire de contrôle qualité (LCQ)

Les différentes étapes du processus de fabrication avec les différents points de contrôle qualité physicochimique sont présentés à la figure 22 suivante :

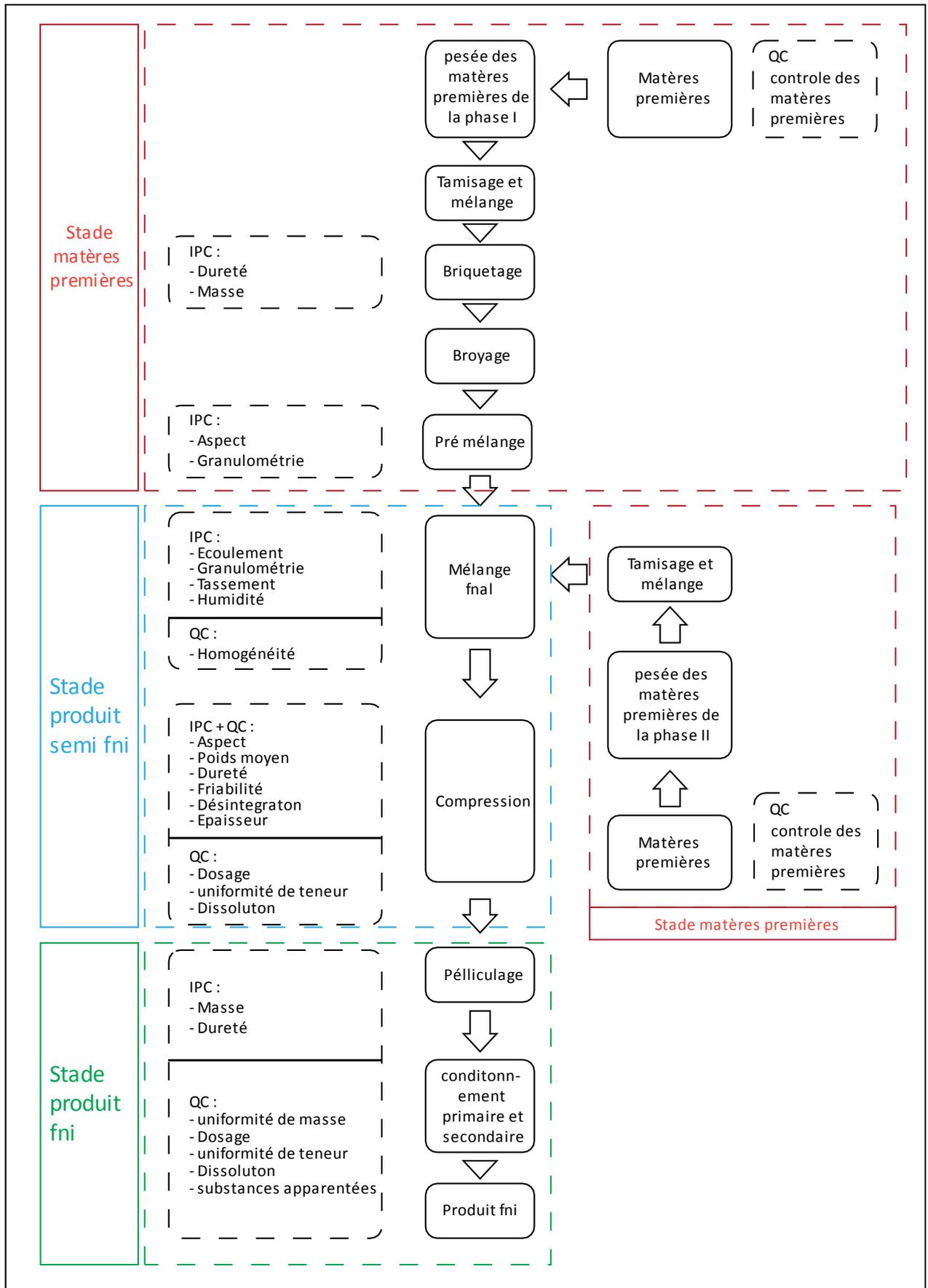


Figure 22 schéma représentant les étapes de fabrication des comprimés valsartan/hydrochlorothiazide 80mg/12,5mg et les différents points et stades de contrôle qualité physicochimique

**CHAPITRE II : CONTROLE
QUALITE PHYSICO-CHIMIQUE
DES FORMES INTERMEDIAIRES
DES COMPRIMES VALSARTAN/
HYDROCHLOROTHIAZIDE 80/12,5
mg**

1. Matériel

1.1 Verreries

- Bêchers (100 mL, 500 mL et 10 000 mL)
- Eprouvettes (1000 mL).
- Erlen-Meyers (1 000, 2 000 et 5 000 mL)
- Fioles jaugées (20 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL et 250 mL) de classe A
- Mortiers et pilons en porcelaine
- Pipettes (graduée de classe A (1mL)
- Pipettes jaugées de (10 mL et 20mL) de classe A
- Vials waters (2 mL)

1.2 Petits matériels

- Colonne THERMO SCIENTIFIC (packing C18; 100 mm × 4, 6 mm; 5 µm (USP L1)).
- Compte-gouttes
- Spatules.
- Seringues (5 mL)
- Filtres à membrane en polyfluorure de vinylidène (PVDF) de porosité de 0,45 µm. (MILIPORE)
- Outils de protection (lunettes, masques, gants).

1.3 Réactifs et standards

- Eau purifiée
- Acétonitrile grade HPLC
- Acide trifluoroacétique
- Hydroxyde de sodium NaOH 5 N ($M_{r_{NaOH}} = 40 \text{ g/mol}$)

- Poudre de dihydrogène de potassium phosphate KH_2PO_4 ($M_{r_{\text{KH}_2\text{PO}_4}} = 136\text{g/mol}$)
- Valsartan WS (pureté 100,6%)
- Hydrochlorothiazide WS (pureté 99,8%)

1.4 Appareillages et équipements

- Chromatographe liquide haute performance à détecteur ultraviolet-visible (Waters e2695 détecteur UV-Visible 2489)
- Dissolutest (SOTAX)
- Duromètre : (PHARMATON)
- Friabilimètre : (PHARMATON)
- Appareil du test de désintégration des comprimés (DISITEST 50)
- Hotte (Thermo SCIENTIFIC)
- Balance analytique (METTLER TOLEDO) (min : 0,1 mg, max : 200 000 mg)
- pH-mètre (METTLER TOLEDO).
- Bain ultrason (ISOLAB)
- Agitateur magnétique (IKA RH basic 2).



Figure 23 Chaîne HPLC Waters e2695 détecteur UV-Visible 2489



Figure 24 Dissolutest (SOTAX)

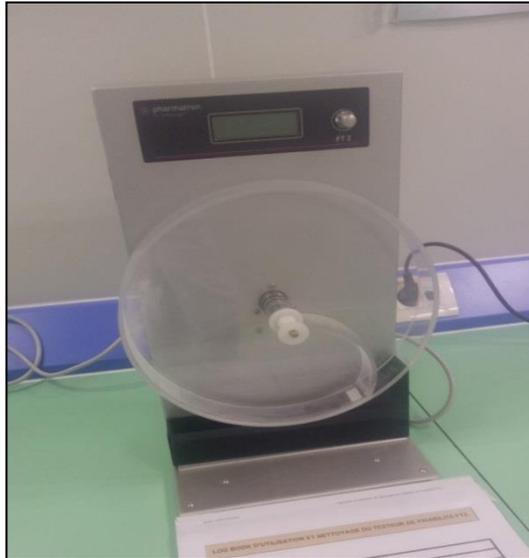


Figure 25 Friabilimètre (PHARMATON)

2. Méthodes

Les différents essais réalisés pour contrôler la qualité du produit semi-fini suivent les indications des pharmacopées américaine 30^{ème} édition et européenne 9^{ème} édition.

Les différents tests effectués et leurs références correspondantes sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 Les tests effectués sur les formes étudiées et leurs références

Essai	Référence
Friabilité	Ph. Eur 9 ^{ème} édition et USP-30/NF-25
Dureté	Spécification interne de TABUK PHARMACEUTICALS
Uniformité de masse	Ph. Eur 9 ^{ème} édition et USP-30/NF-25
Désintégration	Ph. Eur 9 ^{ème} édition et USP-30/NF-25
Dissolution	USP-30/NF-25
Uniformité de teneur	Ph. Eur 9 ^{ème} édition et USP-30/NF-25
Identification des PA	Méthode interne de TABUK PHARMACEUTICALS
Dosage des PA	Méthode interne de TABUK PHARMACEUTICALS

La méthode dosage adoptée a été validée au niveau du département de recherche et développement situé à Amman, Jordanie et transférée au laboratoire de contrôle qualité de la filiale Tabuk-Algérie [32]

Ces essais ont été effectués sur la poudre du mélange final sur les comprimés nus au niveau du laboratoire de contrôle qualité (LCQ).

3. Analyse du mélange final

Les essais sur les grains du mélange final concernent l'identification et le dosage des substances actives des trois lots produits.

3.1 Prélèvement de l'échantillon à analyser

L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. Il se fait dans des conditions d'asepsie et effectué avec soin, au moyen du matériel et des outils appropriés.

L'échantillonnage est réalisé au niveau de la zone de production par des cadres ou techniciens du laboratoire de contrôle qualité, qualifiés et dédiés aux prélèvements,

Le prélèvement est effectué sur 7 points différents du bin du mélange.

3.2 Caractères organoleptiques

Analyser visuellement la poudre et vérifier son aspect et sa couleur

3.3 Identification et dosage des principes actifs

3.3.1 Identification des principes actifs

3.3.1.1 Mode opératoire

Comparer les temps de rétention des échantillons avec ceux des standards Valsartan et hydrochlorothiazide après analyse par HPLC.

3.3.2 Dosage des principes actifs

3.3.2.1 Mode opératoire

3.3.2.1.1 Préparation de la phase mobile

- Dans un erlen de 1000 mL, transférer 500 mL d'eau purifiée et 500 mL d'ACN puis ajouter 1 mL d'acide trifluoroacétique
- Dégazer la phase mobile au bain ultrason pendant 10 min

3.3.2.1.2 Préparation du diluant

- Dans un erlen de 5000 mL, transférer 1500 mL d'eau purifiée et 1500 mL d'ACN

- Agiter le diluant à l'aide d'un agitateur magnétique.

3.3.2.1.3 Préparation de la solution standard

La préparation se fait en deux fois (standard 1 et standard 2)

- Peser environ précisément 25,0 mg d'Hydrochlorothiazide WS et 320,0 mg de Valsartan WS
- Transférer les prises d'essai dans une fiole jaugée de 250 mL
- Ajouter environ 200 mL du diluant
- Soniquer la solution dans le bain ultrason pendant 15 min avec une agitation occasionnelle
- Laisser refroidir la solution pendant 5 min
- Compléter le volume au trait de jauge avec le diluant et agiter manuellement
- Diluer 10 mL de de la solution préparée dans un volume final de 50 mL avec le diluant et agiter manuellement par retournement (facteur de dilution est égal à 0.0008)
- Filtrer quelques millilitres de la solution diluée à travers un filtre à membrane 0,45 μm .
- Remplir le vial (2mL) avec la solution filtrée
- Analyser par HPLC-UV-Visible

3.3.2.1.4 Préparation de la solution échantillon

On prépare 7 solutions d'échantillons pour chaque lot produit

- Peser environ précisément 171,6 mg de la poudre du mélange final
- Transférer la prise d'essai dans une fiole jaugée de 250 mL et ajouter environ 200 mL du diluant
- Soniquer la solution au bain ultrason pendant 15 min avec agitation occasionnelle
- Retirer la solution et la laisser refroidir pendant 5 min
- Compléter le volume de la solution au trait de jauge avec le diluant et agiter mutuellement par retournement

- Diluer 20 mL de cette solution dans une fiole de 25 mL avec le diluant et agiter manuellement par retournement (le facteur de dilution est égal 0.0032)
- Filtrer quelques millilitres de la solution diluée à travers un filtre à membrane 0,45 μm .
- Remplir le vial de 2mL avec la solution filtrée
- Analyser par HPLC-UV-Visible

3.3.2.1.5 Conditions chromatographiques

Tableau 2 Conditions chromatographiques dans l'essai de dosage du mélange

Equipement	HPLC Waters e 2695
Colonne chromatographique	colonne packing C18 ; 100 mm \times 4,6 mm ; 5 μm (USP L1)
Phase mobile	Eau, acétonitrile et acide trifluoroacétique (50, 50, 0,1)
Mode d'analyse	Isocratique
Température de la colonne	25° C
Débit	0,4 mL /min
Volume d'injection	10 μL
Détecteur	Ultraviolet –Visible
Longueur d'onde	265 nm
Temps d'analyse	15 min

3.3.2.1.6 Séquence d'injections

Tableau 3 Séquence d'injections dans l'essai de dosage du mélange final

Séquence d'injections	Nombre d'injections
Phase mobile	1 injection
Diluant	1 injections
Standard 01	6 injections
Standard 02	2 injections
Echantillon 01	1 injection
Echantillon 02	1 injection
Echantillon 03	1 injection
Echantillon 04	1 injection
Echantillon 05	1 injection
Echantillon 06	1 injection
Echantillon 07	1 injection
Standard 01 (réinjection)	1 injection

3.3.2.2 Formules et Calculs

✚ Teneur en principes actifs

La teneur en principes actifs dans chaque échantillon est calculée à l'aide de la relation suivante :

$$D(\%) = \frac{\text{Aire}(Ech)}{\text{Aire}(Std)} \times \frac{Pe(Std)}{Pe(Ech)} \times \frac{Fd(Std)}{Fd(Ech)} \times \frac{Pm}{LC} \times \frac{P(\%)}{100} \times 100$$

Avec :

$D(\%)$: la teneur en PA en pourcentage

$\text{Aire}(Ech)$: La surface du pic du principe actif correspondant à l'échantillon examiné

$\text{Aire}(Std)$: La surface du pic du principe actif correspondant à la solution standard

$Pe(Std)$: Prise d'essai du standard en mg

$Pe(Ech)$: Prise d'essai de l'échantillon en mg

$F_d(Std)$: Facteur de dilution de la solution standard

$F_d(Ech)$: Facteur de dilution de la solution échantillon

Pm : Poids moyen théorique.

$P(\%)$: La pureté du standard exprimée en pourcentage

LC : label claim ou dosage théorique (80 mg pour valsartan est 12,5 mg pour l'hydrochlorothiazide).

Le facteur de similarité entre le standard 1 et le standard 2

$$\text{Facteur de similarité}(\%) = \frac{\text{Aire (Std1)} \times \text{Pe(Std2)}}{\text{Aire (Std2)} \times \text{Pe(Std1)}} \times 100$$

Aire(Std 1) : La surface moyenne des pics du principe actif obtenue après injection de la solution standard 1

Aire(Std 2) : La surface moyenne des pics du principe actif obtenue après injection de la solution standard 2

$Pe(Std 1)$: Prise d'essai du standard 1 en mg

$Pe(Std 2)$: Prise d'essai du standard 2 en mg

Le facteur de recouvrement entre le re-standard 1 et le standard 1

$$\text{Facteur de recouvrement}(\%) = \frac{\text{Aire re - standard}}{\text{Aire (std 1)}} \times 100$$

$\text{Aire(re - standard 1)}$: La surface du pic du principe actif obtenue après réinjection de la solution standard 1

Aire(Std 1) : La surface moyenne du pic du principe actif obtenue après injection de la solution standard 1

3.3.2.3 Critères d'acceptation

Identification des principes actifs

Les principaux pics des principes actifs de la solution échantillon doivent avoir des temps de rétention correspondants à ceux obtenus avec la solution standard

Dosage des principes actifs

Pour le dosage du PA dans le mélange final, l'USP préconise que la teneur individuelle soit comprise entre 90 et 110% de la teneur théorique, et la teneur moyenne soit comprise entre 95 et 105% (selon la procédure interne) avec $RSD \leq 5\%$

Conformité du système chromatographique

- Le coefficient de variation des six injections de la solution standard 01 doit être inférieur ou égal à 2,0% ($RSD \% \leq 2,0\%$)
- Facteur d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide doit être inférieur ou égal à 2 (selon la procédure interne)
- Nombre de plateaux théoriques pour les deux PA doit être supérieur ou égal à 1000 ($N \geq 1000$)
- Une bonne résolution entre les deux pics suppose que $R_s \geq 1,5$
- Le taux de recouvrement entre le standard 1 et le standard 2 doit être compris dans l'intervalle 98 – 102 %.
- Le taux de recouvrement entre le standard 1 et le re-standard 1 (réinjection du standard 1) doit être compris dans l'intervalle 98 – 102 %

4. Analyse des comprimés nus

Les essais réalisés sur les comprimés nus concernent l'essai de friabilité, l'essai de dureté, l'essai de désintégration, l'uniformité de masse, l'identification, le dosage des PA, l'essai de dissolution et l'uniformité de teneur. Ils sont effectués sur les trois stades de compression (début, milieu et fin) des trois lots fabriqués

4.1 Prélèvement des échantillons à analyser

Le prélèvement des formes intermédiaires se fait au niveau de la zone de production de façon aléatoire.

Il consiste à prélever de façon indépendante « n » unités d'échantillons au cours du processus de la compression, et ceci sur 03 niveaux :

- Prélever n unités d'échantillons au début de la compression ;
- Prélever n unités d'échantillons au milieu de la compression ;
- Prélever n unités d'échantillons à la fin de la compression.

Pour chaque lot produit, l'ensemble des unités prélevées constituent ce que l'on appelle le « composite ».

4.2 Analyse organoleptique

- Prélever au hasard 10 comprimés nus
- Procéder à un examen visuel de l'aspect, la forme et la couleur des comprimés nus

4.2.1 Critères d'acceptation

- Les comprimés nus ont une forme ovale avec une couleur blanche à blanc cassé.
- Les comprimés ont une gravure « HK » d'un côté et pleins de l'autre côté.

4.3 Essai de désintégration

4.3.1 Mode opératoire

- Prélever 6 comprimés nus des trois stades différents (début, milieu, fin) de compression ;
- Placer chacun d'eux dans l'un des 6 tubes de l'appareil de désintégration puis ajoutez le disque ;
- Introduire ensuite l'assemblage des 6 tubes dans le vase cylindrique de 1 litre contenant de l'eau purifiée, qui est le liquide de délitement, maintenue à $37 \pm 2^\circ\text{C}$ durant l'essai ;
- Faire fonctionner l'appareil pendant 10 min
- Examiner l'état des comprimé analysés.

4.3.2 Critères d'acceptation

Selon l'USP-30/NF-25 et la Ph. Eur-09 édition, les comprimés nus contrôlés satisfont à l'essai de désagrégation si tous les 6 comprimés prélevés sont désagrégés au bout de 10 min.

4.4 Essai de dureté (ou essai de résistance à la rupture)

4.4.1 Mode opératoire

L'essai est effectué sur 10 comprimés nus des trois stades de compression (début, milieu, fin) de chaque lot produit

- Placer un comprimé nu entre les 2 mâchoires de l'appareil de dureté ;
- Lancer la mesure de la force nécessaire pour provoquer la rupture du comprimé ;
- Eliminer tout débris de comprimés entre les mâchoires de l'appareil avant chaque nouvelle détermination.

4.4.2 Critères d'acceptation

En se référant aux spécifications internes fixées par le laboratoire fabricant, la dureté des comprimés du générique valsartan/hydrochlorothiazide 80mg/12,5 mg doit être comprise entre 60 et 140 N.

4.5 Essai de friabilité

4.5.1 Mode opératoire

- Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg, prélevez un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g.
- A l'aide de la balance analytique, peser environ 37 comprimés (les comprimés doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai) ;
- Mettre ces derniers dans le tambour
- Enclencher la mise en marche selon les critères suivants :
 - Vitesse de rotation : 25 ± 1 rotations par min.
 - Nombre de rotation : 100 rotations.
- Faire sortir les comprimés du tambour puis éliminer les poussières libres comme précédemment
- Peser à nouveau les comprimés nus à analyser, si aucun d'eux n'est fêlé, fissuré ou cassé.

4.5.2 Calculs

La friabilité est exprimée en termes de perte en masse, et calculée en pourcentage de la masse initiale des comprimés nus prélevés :

$$F(\%) = \frac{|M_i - M_f|}{M_i} \times 100$$

Avec :

F (%) : Perte en masse, exprimée en pourcentage.

M_i (mg) : Masse initiale.

M_f (mg) : Masse finale.

1.1.1.1 Critères d'acceptation

Selon la Ph. Eur 9^{ème} édition et l'USP-30/NF-25, la perte en masse des 37 comprimés nus prélevés doit être inférieure à 1%.

4.6 Poids moyen et uniformité de masse

4.6.1 Mode opératoire

L'essai se fait sur les trois lots et sur les 3 stades de compression (début, milieu et fin)

- Prélever aléatoirement 20 comprimés nus ;
- Peser individuellement chaque comprimé nu ;
- Enregistrer la masse de chaque comprimé ;
- Déterminer leur poids moyen « Pm »

4.6.2 Calculs

La masse moyenne des 20 comprimés est déterminée à l'aide de la formule suivante :

$$Pm = \frac{\sum_{i=1}^n PT}{n}$$

Avec :

Pm : Masse moyenne des comprimés.

PT : Masse d'un comprimé.

n : Nombre de comprimés

1.1.1.2 Critères d'acceptation

Poids moyens

Le Pm doit être compris dans l'intervalle 167,5-177,5 mg

Uniformité de masse

Selon la Ph. Eur 9^{ème} édition et l'USP-30/NF-25 :

- La masse individuelle de 2 comprimés au plus des 20 comprimés peuvent s'écarter de la masse moyenne de $Pm \pm 7,5\%$

- La masse individuelle d’aucun comprimé ne peut s’écarter de plus de $P_m \pm 15\%$

4.7 Identification des principes actifs

4.7.1 Mode opératoire

Comparer les temps de rétention des échantillons avec ceux des standards Valsartan et hydrochlorothiazide après analyse par HPLC.

4.8 Dosage des principes actifs

4.8.1 Mode opératoire

4.8.1.1 Préparation de la phase mobile

- Dans un erlen de 1000 mL, transférer 500 mL d’eau purifiée et 500 mL d’ACN puis ajouter 1 mL d’acide trifluoroacétique
- Dégazer la phase mobile au bain ultrason

4.8.1.2 Préparation du diluant

- Dans un erlen de 2000 mL, transférer 1000 mL d’eau purifiée et 1000 mL d’ACN
- Agiter à l’aide d’un agitateur magnétique.

4.8.1.3 Préparation de la solution standard

La préparation se fait en deux fois (standard 1 et standard 2)

- Peser environ précisément 25,0 mg d’Hydrochlorothiazide WS et 320,0 mg de Valsartan WS
- Transférer les prises d’essai dans une fiole jaugée de 250 mL
- Ajouter environ 200 mL du diluant dans la fiole
- Soniquer la solution dans le bain ultrason pendant 15 min avec agitation occasionnelle
- Laisser refroidir la solution pendant 5 min
- Compléter le volume au trait de jauge avec le diluant

- Diluer 10 mL de de la solution préparée dans un volume final de 50 mL avec le diluant et agiter manuellement par retournement (facteur de dilution est égal à 0.0008)
- Filtrer quelques millilitres de la solution diluée à travers un filtre à membrane 0,45 μm .
- Remplir la vial (2ml) avec la solution filtrée ;
- Analyser par HPLC-UV-Visible

4.8.1.4 Préparation des solutions échantillons

On prépare une seule solution échantillon dans chaque stade de compression (début, milieu, fin) des comprimés nus des trois lots produits

- Peser 20 comprimés individuellement et calculer leur poids moyen « Pm »
- Broyer les comprimés dans un mortier à pilon bien propre jusqu'à avoir une poudre fine
- Peser environ précisément 325 mg de la poudre obtenue
- Transférer la prise d'essai dans une fiole jaugée de 250 mL
- Ajouter environ 200 mL du diluant dans la fiole
- Soniquer la solution dans le bain ultrason pendant 15 min avec agitation occasionnelle
- Laisser refroidir la solution pendant 5 min
- Compléter le volume au trait de jauge avec le diluant
- Diluer 10 mL de de la solution préparée dans un volume final de 50 mL avec le diluant et agiter manuellement par retournement (facteur de dilution est égal à 0.0008).
- Filtrer quelques millilitres de la solution diluée à travers un filtre à membrane 0,45 μm .
- Remplir la vial de 2 mL avec la solution filtrée ;
- Analyser par HPLC-UV-Visible

4.8.1.5 Conditions chromatographiques

Tableau 4 Conditions chromatographiques dans l'essai de dosage des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot

Equipement	HPLC Waters e 2695
Colonne chromatographique	Colonne packing C18 ; 100 mm × 4,6 mm ; 5 µm (USP L1)
Phase mobile	Eau, acétonitrile et acide trifluoroacétique (50, 50, 0,1)
Mode d'analyse	Isocratique
Température de la colonne	25° C
Débit	0,4 mL /min
Volume d'injection	10 µl
Détecteur	Ultraviolet –Visible
Longueur d'onde	265 nm
Temps d'analyse	15 min

4.8.1.6 Séquence d'injection

Tableau 5 Séquences d'injections dans HPLC lors l'essai de dosage des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot

Séquence d'injections	Nombre d'injections
Phase mobile	1 injection
Diluant	1 injection
Standard 01	6 injections
Standard 02	2 injections
Echantillon 01	1 injection
Standard 01 (réinjection)	1 injection

4.8.2 Formules et calculs

✚ Teneur en principes actifs

La teneur en principes actifs dans les comprimés nus est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$D(\%) = \frac{\text{Aire}(Ech)}{\text{Aire}(Std)} \times \frac{Pe(Std) \times P}{100} \times \frac{Pm}{Pe(Ech) \times LC} \times 100$$

Avec :

$D(\%)$: la teneur en PA en pourcentage

$\text{Aire}(Ech)$: La surface du pic du principe actif correspondant à l'échantillon examiné ;

$\text{Aire}(Std)$: La surface du pic du principe actif correspondant à la solution standard

$m(Std)$: masse du PA dans la solution standard en mg

$m(Ech)$: masse de PA dans la solution échantillon en mg

$Pe(Std)$: prise d'essai du standard en mg

$Pe(Ech)$: prise d'essai de l'échantillon en mg

Pm : poids moyen des 20 comprimés prélevés

P : la pureté du standard

✚ Facteur de similarité entre le standard 1 et le standard 2

$$\text{Facteur de similarité}(\%) = \frac{\text{Aire}(Std1) \times Pe(Std2)}{\text{Aire}(Std2) \times Pe(Std1)} \times 100$$

$\text{Aire}(Std 1)$: La surface moyenne des pics du principe actif obtenue après injection de la solution standard 1

$\text{Aire}(Std 2)$: La surface moyenne des pics du principe actif obtenue après injection de la solution standard 2

$Pe(Std 1)$: Prise d'essai du standard 1 en mg

$Pe(Std 2)$: Prise d'essai du standard 2 en mg

✚ Facteur de recouvrement entre le re-standard 1 et le standard 1

$$Facteur\ de\ recouvrement(\%) = \frac{Aire\ re - standard}{Aire\ (std\ 1)} \times 100$$

$Aire(re - standard 1)$: La surface du pic du principe actif obtenue après réinjection de la solution standard 1

$Aire(Std 1)$: La surface moyenne du pic du principe actif obtenue après injection de la solution standard 1

4.8.3 Critères d'acceptation

✚ Identification des principes actifs

Les substances actives dans l'échantillon à analyser doivent avoir des temps de rétention comparables avec ceux des substances de références correspondantes

✚ Dosage des principes actifs

L'USP-30/NF-25 préconise que la teneur moyenne soit comprise entre 90 et 110% de la teneur théorique.

Soit donc, une teneur de 72-88 mg de Valsartan et 11,25-13,75 mg d'Hydrochlorothiazide dans chaque comprimé.

✚ Conformité du système chromatographique

Avant chaque analyse par HPLC, injecter six fois la solution standard pour vérifier la fiabilité du système :

- Le coefficient de variation des six injections de la solution standard 01 doit être inférieur ou égal à 2,0% ($RSD\ \% \leq 2,0\%$)
- Le facteur d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide doit être inférieur ou égal à 2 (selon la procédure interne)
- Le nombre de plateaux théoriques pour les deux PA doit être supérieur ou égal à 1000 ($N \geq 1000$)
- Une bonne résolution entre les deux pics suppose que $R_s \geq 1,5$

- Le taux de recouvrement entre le standard 1 et le standard 2 doit être compris dans l'intervalle 98–102 %.
- Le taux de recouvrement entre le standard 1 et le re-standard 1 (réinjection du standard 1) doit être compris dans l'intervalle 98–102 %.

4.9 Dosage unitaire par uniformité de teneur

4.9.1 Mode opératoire

4.9.1.1 Préparation de la phase mobile

- Dans un erlen de 1000 mL, transférer 500 mL d'eau purifiée et 500 mL d'ACN puis ajouter 1 mL d'acide trifluoroacétique
- Dégazer la phase mobile au bain ultrason

4.9.1.2 Préparation du diluant

- Dans un erlen de 4000 mL, transférer 2000 mL d'eau purifiée et 2000 mL d'ACN agiter sur un agitateur magnétique.

4.9.1.3 Préparation de la solution standard

La préparation se fait en deux fois (standard 1 et standard 2)

- Peser environ précisément 25,0 mg d'Hydrochlorothiazide WS et 320,0 mg de Valsartan WS
- Transférer les prises d'essai dans une fiole jaugée de 250 mL
- Ajouter environ 200 mL du diluant dans la fiole
- Soniquer la solution dans le bain ultrason pendant 15 min avec agitation occasionnelle
- Laisser refroidir la solution pendant 5 min
- Compléter le volume au trait de jauge avec le diluant
- Diluer 10 mL de de la solution préparée dans un volume final de 50 mL avec le diluant et agiter manuellement par retournement (facteur de dilution est égal 0.0008)

- Filtrer quelques millilitres de la solution diluée à travers un filtre à membrane 0,45 μm .
- Remplir la vial (2ml) avec la solution filtrée ;
- Analyser par HPLC-UV-Visible

4.9.1.4 Préparation des solutions échantillons

On prépare 10 solutions échantillons de chaque stade (début, milieu, fin) de l'étape de compression et cela sur les trois lots produits

- Placer chaque comprimé nu prélevé dans une fiole jaugée de 250mL.
- Ajouter 200 mL environ de diluant dans la fiole et giter manuellement
- Soniquer au bain ultrasons pendant 15 min avec agitation occasionnelle.
- Compléter ensuite au volume de la fiole 250mL en y ajoutant le diluant.
- Diluer 20 mL de cette solution dans une fiole de 25 mL avec le diluant et agiter manuellement par retournement (facteur de dilution est égal à 0.0032).
- Filtrer quelques millilitres de la solution diluée à travers un filtre à membrane 0,45 μm
- Remplir la vial de 2 mL avec la solution filtrée ;
- Analyser par HPLC-UV-Visible

4.9.1.5 Conditions chromatographiques

Tableau 6 Conditions chromatographiques dans l'essai d'uniformité de teneur des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot

Equipement	HPLC Waters e 2695
Colonne	colonne packing C18 ; 100 mm × 4,6 mm ; 5 µm (USP L1)
Phase mobile	Eau, acétonitrile et acide trifluoroacétique (50, 50, 0,1)
Mode d'analyse	Isocratique
Température de la colonne	25° C
Débit	0,4 mL /min
Volume d'injection	10 µl
Détecteur	Ultraviolet –Visible
Longueur d'onde	265 nm
Temps d'analyse	15 min

4.9.1.6 Séquence d'injections

Tableau 7 Séquence d'injections dans HPLC lors l'essai d'uniformité de teneur des comprimés nus

Séquence d'injections	Nombre d'injections
Phase mobile	1 injection
Diluant	1 injection
Standard 01	6 injections
Standard 02	2 injections
Echantillon 01	1 injection
Echantillon 02	1 injection
Echantillon 03	1 injection
Echantillon 04	1 injection
Echantillon 05	1 injection
Echantillon 06	1 injection
Echantillon 07	1 injection
Echantillon 08	1 injection
Echantillon 09	1 injection
Echantillon 10	1 injection
Standard 01 (réinjection)	1 injection

4.9.2 Calcul

1. Calcul de la teneur en principe actif dans chaque comprimé

$$D(\%) = \frac{\text{Aire}(Ech)}{\text{Aire}(Std)} \times \frac{\text{Pe}(Std)}{\text{Pe}(Ech)} \times \frac{\text{Fd}(Std)}{\text{Fd}(Ech)} \times \frac{\text{Pm}}{\text{LC}} \times \frac{\text{P}(\%)}{100} \times 100$$

Avec :

$D(\%)$: la teneur en PA en pourcentage

$\text{Aire}(Ech)$: La surface du pic du principe actif correspondant à l'échantillon examiné

$\text{Aire}(Std)$: La surface du pic du principe actif correspondant à la solution standard

$\text{Pe}(Std)$: prise d'essai du standard en mg

$m(Ech)$: prise d'essai de l'échantillon en mg

$F_d(Std)$: facteur de dilution de la solution standard

$F_d(Ech)$: facteur de dilution de la solution échantillon

Pm : poids moyen

$P(\%)$: la pureté du standard exprimée en pourcentage

LC : label claim ou dosage théorique

2. Calcul de la valeur d'acceptation

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

\bar{X} : moyenne des teneurs individuelles (X_1, X_2, \dots, X_{10}) exprimée en pourcentage

k : constante d'acceptabilité ($k=2,4$ pour $n=10$)

s : coefficient de variation :

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x - \bar{x})^2}{n-1}}$$

M : valeur de référence

1^{er} cas : Quand $T^* \leq 101,5\%$

Si $98,5 \leq \bar{X} \leq 101,5$	$M = \bar{X}$
Si $\bar{X} < 98,5$	$M = 98,5\%$
si $\bar{X} > 101,5$	$M = 101,5\%$

2^{ème} cas : Quand $T^* > 101,5$

Si $98,5 \leq \bar{X} \leq T$	$M = \bar{X}$
si $\bar{X} < 98,5$	$M = 98,5\%$
si $\bar{X} > T$	$M = T$

T^* : dosage obtenu en temps de fabrication

4.9.3 Critères d'acceptation

✚ Valeur d'acceptation

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

✚ Dosage unitaire

Les comprimés satisfont à l'essai d'uniformité de teneur, si pour les 10 comprimés prélevés de chaque lot, la teneur individuelle en principe actif est comprise entre **90% et 110%**.

✚ Conformité du système chromatographique

Avant chaque analyse par HPLC, injecter six fois la solution standard pour vérifier la fiabilité du système :

- Le coefficient de variation des six injections de la solution standard 01 doit être inférieur ou égal à 2,0% ($RSD \% \leq 2,0\%$)
- Le facteur d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide doit être inférieur ou égal à 2,0 (selon la procédure interne)
- Le nombre de plateaux théoriques pour les deux PA doit être supérieur ou égal à 1000 ($N \geq 1000$)
- Une bonne résolution entre les deux pics suppose que $R_s \geq 1,5$
- Le taux de recouvrement entre le standard 1 et le standard 2 doit être compris dans l'intervalle [98 – 102] %.
- Le taux de recouvrement entre le standard 1 et le re-standard 1 (réinjection du standard 1) doit être compris dans l'intervalle [98 – 102] %.

4.10 Essai de dissolution

4.10.1 Mode opératoire

4.10.1.1 *Préparation de la phase mobile*

- Dans un erlen de 1000 mL, transférer 500 mL d'eau purifiée et 500 mL d'ACN puis ajouter 1 mL d'acide trifluoroacétique
- Dégazer au bain ultrason

4.10.1.2 *Préparation du milieu de dissolution*

- Peser environ précisément 91,46 g de dihydrogène potassium phosphate (pureté 99,5)
- Transférer la quantité pesée dans un bécher de 10 000 mL
- Ajouter un volume de 9 000 mL d'eau purifiée dans le bécher
- Agiter la solution avec un agitateur magnétique
- Compléter le volume à 10 000 mL avec de l'eau purifiée avec agitation
- Ajuster le pH à 6,8 avec l'hydroxyde de sodium 5N

4.10.1.3 *Préparation de la solution standard*

La préparation se fait en deux fois (standard 1 et standard 2)

- Peser 25,0 mg d'Hydrochlorothiazide WS et 320,0 mg de Valsartan WS
- Transférer les prises d'essai dans une fiole jaugée de 100 mL
- Ajouter environ 70 mL du milieu de dissolution dans la fiole
- Soniquer la solution dans le bain ultrason pendant 15 min avec agitation occasionnelle
- Laisser refroidir la solution pendant 5 min
- Compléter le volume au trait de jauge avec le milieu de dissolution et agiter.

- Diluer 1 mL de cette solution dans une fiole de 20 mL avec le milieu de dissolution puis agiter manuellement. (Facteur de dilution est égal à 0.05).
- Filtrer quelques millilitres de la solution diluée à travers un filtre à membrane 0,45 μm .
- Remplir la vial de 2 mL avec la solution filtrée
- Analyser par HPLC-UV-Visible

4.10.1.4 *Dissolution des comprimés nus*

L'essai est effectué sur 6 comprimés nus prélevés des 3 stades de compression (début, milieu et fin) des 3 lots produits

- Verser 1000 mL du milieu de dissolution dans chacun des six vases puis permettre au milieu de dissolution d'atteindre la température $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$
- Régler la température des vases à $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ et la vitesse des palettes à 50 rotations par minute
- Lorsque la température des vases atteint $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$, mettre un comprimé dans chaque vase du dissolutest, couvrir les vases et enclencher la mise en marche de l'appareil à 50 tours/minute.
- Après 30 min de l'essai, prélever 10 mL de chaque échantillon ;
- Filtrer quelques millilitres de la solution à travers un filtre à membrane 0,45 μm .
- Remplir la vial de 2 mL avec la solution filtrée ;
- Analyser par HPLC-UV-Visible

4.10.1.5 Conditions de l'essai de dissolution

Tableau 8 Conditions opératoires de l'essai de dissolution

Nombre de comprimés prélevés	6 comprimés nus
Milieu de dissolution	tampon phosphate pH 6,8
Volume du milieu de dissolution	1000 mL
Température du milieu de dissolution	37 ± 0,5 °C
Vitesse de rotation des palettes	50 rotations par minute
Volume de prélèvement	10 mL de chacun des 6 vases à l'aide d'une pipette
Temps de dissolution	30 minutes

4.10.1.6 Conditions chromatographiques

Tableau 9 Conditions chromatographiques dans l'essai de dissolution des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot

Equipement	HPLC Waters e 2695 Dissolutest à palette
Colonne	colonne packing C18 ; 100 mm × 4,6 mm ; 5 µm (USP L1)
Phase mobile	Eau, acétonitrile et acide trifluoroacétique (50, 50, 0,1)
Mode d'analyse	Isocratique
Température de la colonne	25° C
Débit	0,4 mL /min
Volume d'injection	10 µL
Détecteur	Ultraviolet –Visible

4.10.1.7 Séquence d'injections

Tableau 10 Séquence d'injections dans HPLC dans l'essai de dissolution des comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot

Séquence d'injections	Nombre d'injections
Phase mobile	1 injection
Milieu de dissolution	1 injection
Standard 01	6 injections
Standard 02	2 injections
Solution 01	1 injection
Solution 02	1 injection
Solution 03	1 injection
Solution 04	1 injection
Solution 05	1 injection
Solution 06	1 injection
Standard 01 (réinjection)	1 injection

4.10.2 Calcul

La quantité du principe actif dissoute dans chaque solution est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$D(\%) = \frac{\text{Aire}(Ech)}{\text{Aire}(Std)} \times \frac{Pe(Std) \times F_d(Std)}{V(Std)} \times \frac{P(\%)}{100} \times \frac{V}{LC} \times 100$$

Avec :

$D(\%)$: la quantité dissoute en PA exprimée en pourcentage

$\text{Aire}(Ech)$: aire obtenue à partir de la solution échantillon

$\text{Aire}(Std)$: aire obtenue à partir de la solution standard

$Pe(Std)$: prise d'essai en mg de la solution standard

LC : label claim ou dosage théorique

$P(\%)$: pureté du standard

V : volume de dissolution

$V(Std)$: volume de la solution standard

$F_d(Std)$: facteur de dilution de la solution standard

4.10.3 Critères d'acceptation

Essai de dissolution

Selon l'USP-30/NF-25, le taux de dissolution doit être $\geq 85\%$

Les exigences de l'essai de dissolution sont satisfaites si les quantités de PA dissoutes à partir des comprimés testés sont conformes aux critères d'acceptation du tableau 11 suivant. Il faut poursuivre l'essai de dissolution à travers les étapes S2 puis S3 si les résultats de l'essai ne sont pas conformes dès l'étape S1 puis S2.

Tableau 11 Critères d'acceptation d'essai de dissolution pour les comprimés à libération immédiate

Niveau	Nombre d'unités	Critères d'acceptation
S1	6	Aucune unité n'est inférieure à 85%
S2	6	La moyenne des 12 unités (S1+S2) est supérieure ou égale à 80% Et aucune unité n'est inférieure à 65%
S3	12	La moyenne des 24 unités (S1+S2+S3) est supérieure ou égale à 80% Au maximum 2 unités sont inférieures 65% Et aucune unité n'est inférieure à 55%

Conformité du système chromatographique

Avant chaque analyse par HPLC, injecter six fois la solution standard pour vérifier la fiabilité du système :

- Le coefficient de variation des six injections de la solution standard 01 doit être inférieur ou égal à 2,0% ($RSD \% \leq 2,0\%$)

- Le facteur d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide doit être inférieur ou égal à 2 (selon la procédure interne)
- Le nombre de plateaux théoriques pour les deux PA doit être supérieur ou égal à 1000 ($N \geq 1000$)
- Une bonne résolution entre les deux pics suppose que $R_s \geq 1,5$
- Le taux de recouvrement entre le standard 1 et le standard 2 doit être compris dans l'intervalle 98 – 102%.
- Le taux de recouvrement entre le standard 1 et le re-standard 1 (réinjection du standard 1) doit être compris dans l'intervalle 98 – 102 %.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

1. Résultats d'analyse du mélange final

1.1 Caractères organoleptiques

Les observations faites à l'œil nu sur le mélange final de chaque lot présentent une uniformité d'aspects (Grains de couleur blanche à blanc cassé).

De ce fait on peut conclure que ce résultat est conforme.

1.2 Identification de Valsartan et Hydrochlorothiazide

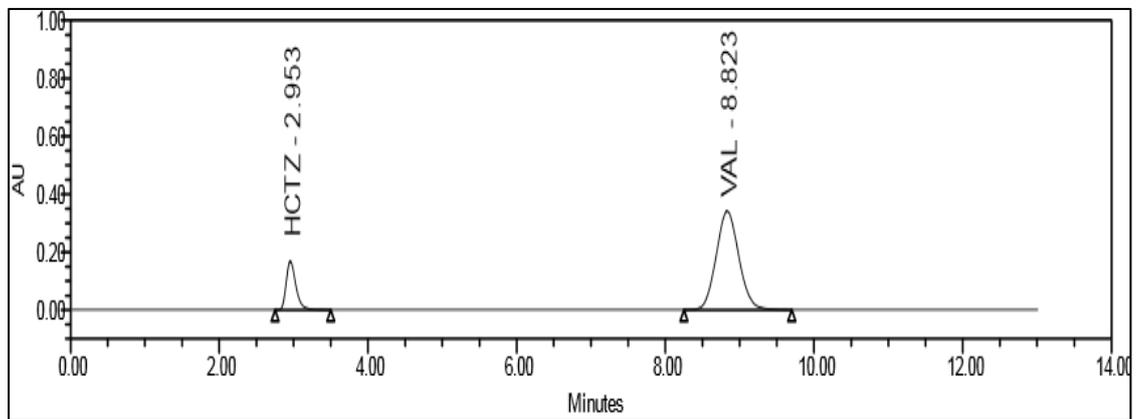


Figure 26 Chromatogramme du standard 1

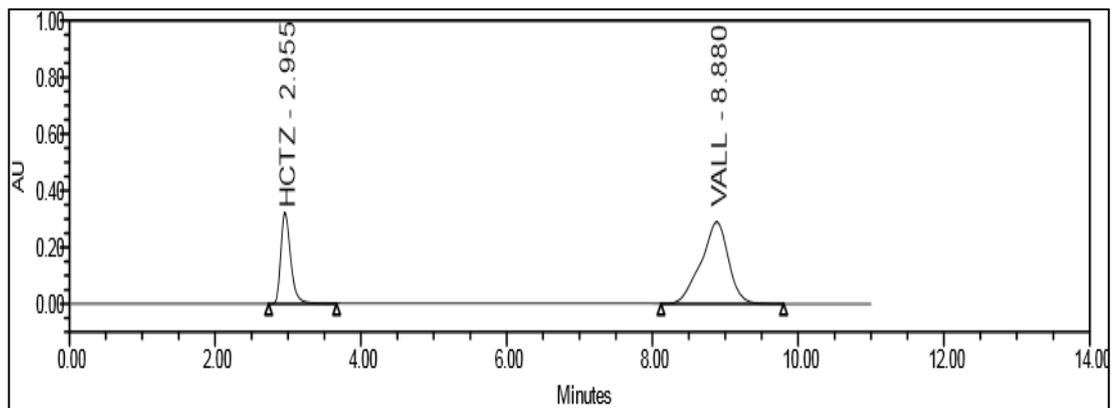


Figure 27 Chromatogramme de l'échantillon 01 du lot 01

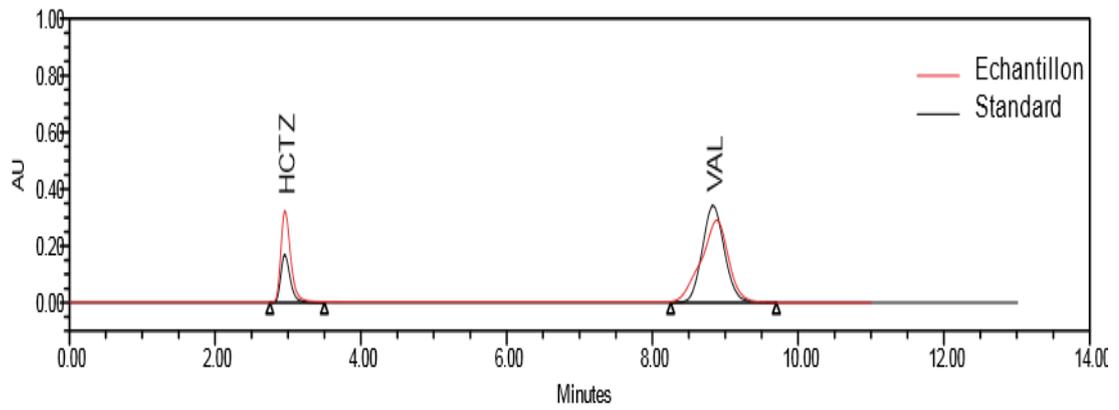


Figure 28 Superposition entre le chromatogramme du standard 1 et l'échantillon 01 du lot 01

Suite au transfert analytique entre le département du développement et le site de fabrication, les temps de rétention de chaque standard injecté tout seul sont 3 minutes pour l'hydrochlorothiazide et 9 minutes pour le valsartan.

Les temps de rétention des PA dans les solutions échantillons des 3 lots sont présentés au tableau 12 suivant :

Tableau 12 Résultats d'identification des principes actifs de mélange final des 3 lots

	Temps de rétention de l'hydrochlorothiazide (minutes)	Temps de rétention de valsartan (minutes)
Standard 01	2,953	8,823
Lot 01		
Echantillon 01	2,955	8,880
Echantillon 02	2,897	8,976
Echantillon 03	2,876	9,248
Echantillon 04	3,148	9,078
Echantillon 05	2,978	9,134
Echantillon 06	3,034	9,191
Echantillon 07	3,091	8,835
Lot 02		
Echantillon 01	2,735	8,864
Echantillon 02	2,764	9,539
Echantillon 03	3,439	9,189
Echantillon 04	3,089	9,283
Echantillon 05	3,183	9,106
Echantillon 06	3,006	9,536
Echantillon 07	3,436	9,477
Lot 03		
Echantillon 01	3,377	9,714
Echantillon 02	3,614	9,737
Echantillon 03	3,637	9,127
Echantillon 04	3,027	9,148
Echantillon 05	3,048	9,734
Echantillon 06	3,634	8,875
Echantillon 07	2,775	9,221

Les temps de rétention des pics principaux des solutions échantillons correspondent à ceux de la solution standard 1.

Les échantillons des trois lots produits contiennent de l'hydrochlorothiazide et du Valsartan.

1.3 Dosage de valsartan et hydrochlorothiazide

1.3.1 Résultats de dosage du mélange du lot 01

1.3.1.1 Conformité du système

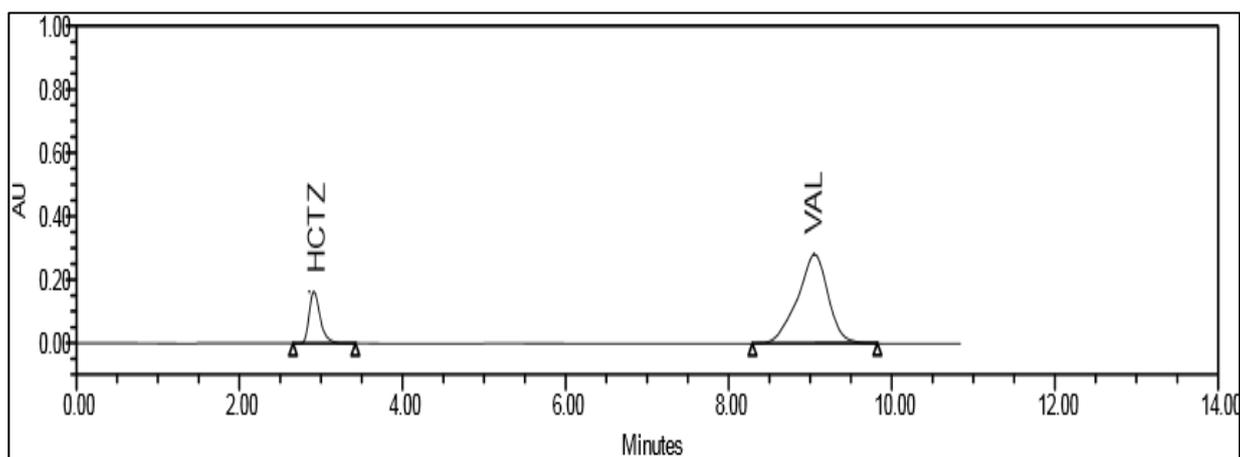


Figure 29 Chromatogramme du standard 1.1

Tableau 13 Résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution standard 1.1

Pic	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Temps de rétention (min)	8,8	3,0
Aire du pic	7054976	1475404
Facteur d'asymétrie	1,10	1,30
Nombre de plateaux théoriques (N)	4072	2736

Tableau 14 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs dans le mélange final

Injection du standard 01	Surface Valsartan	Surface Hydrochlorothiazide
Standard 1.1	7054976	1475404
Standard 1.2	7038012	1473155
Standard 1.3	7053189	1477750
Standard 1.4	7021973	1471878
Standard 1.5	7038302	1474449
Standard 1.6	7020892	1475489
Moyenne	7037891	1474688
RSD %	0,2	0,1
Injection du standard 02		
Standard 2.1	7009462	1469280
Standard 2.2	7010687	1469644
Moyenne	7010075	1469462
RSD %	0,0	0,0
Facteur de similarité entre standard 1 et standard 2 (%)	100,4	100,4
Norme (%)	98-102	
Réinjection du standard 1		
Re-standard 1	7103912	1486364
Facteur de recouvrement standard 1 et re-standard 1 (%)	100,9	100,8
Norme (%)	98-102	

- Les RSD sont inférieurs à 2 %
- Les facteurs d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide sont inférieurs à 2
- Les nombres de plateaux pour les deux PA sont supérieurs à 1000 ($N \geq 1000$)
- Les deux pics ont une bonne résolution puisqu'ils sont bien séparés
- Les facteurs de recouvrement et de similarité sont inclus dans l'intervalle 98-102 %

De ce fait on peut conclure que le système de suitability (SST) est conforme

1.3.1.2 Résultats du dosage des échantillons de mélange du lot 01

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 15, suivant.

Tableau 15 Les prises d'essais de standard 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	320,5	25,7
Pesée standard 02 en mg	320,5	25,7

Les résultats du dosage des PA sont présentés au tableau 16 suivant

Tableau 16 Résultats du dosage de valsartan et lhydrochlorothiazide dans le mélange final du lot 01

Numéro Echantillon	Poids échantillon	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage Valsartan (%)	Dosage HCTZ (%)	Norme (%)
Échantillon 01	175,4	6913517	3037336	97,3	103,9	90-110
Échantillon 02	172,5	6803647	2934674	97,4	102,1	
Échantillon 03	175,6	6949090	3087709	97,7	105,5	
Échantillon 04	174,8	6925803	3047111	97,8	104,6	
Échantillon 05	177,6	7083047	2869299	98,5	96,9	
Échantillon 06	174,6	6831517	3039073	96,6	104,4	
Échantillon 07	179,5	7132726	3084345	98,1	103,1	
Moyenne				97,7	102,9	95-105
RSD (%)				0,6	2,8	≤5

D'après les résultats de tableau 16, toutes les teneurs individuelles des PA dans les 7 échantillons de mélange final du lot 01 sont comprises dans l'intervalle 90-110%. Et les teneurs moyennes sont comprises dans l'intervalle 95-105 %

1.3.2 Résultats du dosage du mélange des lot 02 et lot 03

1.3.2.1 Conformité du système

Tableau 17 Résultats obtenus à partir du chromatogramme du standard 1.1

Pic	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Temps de rétention (min)	8.8	2,9
Aire du pic	7131826	1492301
Facteur d'asymétrie	1.10	1.33
Nombre de plateaux théoriques	4326	2739

Tableau 18 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs dans le mélange final des lots 02 et 03

Injection du standard 01	Surface Valsartan	Surface Hydrochlorothiazide
Standard 1.1	7131826	1492301
Standard 1.2	7183656	1494976
Standard 1.3	7190357	1497209
Standard 1.4	7182715	1494089
Standard 1.5	7189891	1494080
Standard 1.6	7194333	1495149
Moyenne	7178796	1494634
RSD %	0,3	0,1
Injection du standard 02		
Standard 2.1	7157384	1495447
Standard 2.2	7124463	1496421
Moyenne	7140924	1495934
RSD %	0,3	0,0
Facteur de similarité entre standard 1 et standard 2 (%)	100,5	99,9
Norme (%)	98-102	
Réinjection du standard 1		
Re-standard 1	7165485	1496108
Facteur de recouvrement entre standard 1 et re-standard 1 (%)	99,8	100,1
Norme (%)	98-102	

- Les RSD sont inférieurs à 2 %
- Les facteurs d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide sont inférieurs à 2
- Les nombres de plateaux pour les deux PA sont supérieurs à 1000 ($N \geq 1000$)
- Les deux pics ont une bonne résolution puisqu'ils sont bien séparés
- Les facteurs de recouvrement et de similarité sont inclus dans l'intervalle 98-102 %

De ce fait on peut conclure que le système de suitability (SST) est conforme

1.3.2.2 Résultats du dosage

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 19, suivant.

Tableau 19 Les prises d'essai de standards 1 et 2

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	320,8	25,9
Pesée standard 02 en mg	320,8	25,9

Les résultats du dosage des PA dans les échantillons du lot 02 sont présentés au tableau 20 suivant :

Tableau 20 Résultats du dosage de Valsartan et hydrochlorothiazide dans le mélange final du lot 02

Numéro Échantillon	Poids échantillon	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage Valsartan %	Dosage HCTZ %	Norme (%)
Échantillon 01	177,8	7296229	3166730	99,4	106,3	90-110
Échantillon 02	176,4	7202819	3097905	99,0	104,8	
Échantillon 03	175,3	7200276	3078578	99,5	104,8	
Échantillon 04	176,0	7251088	2977691	99,8	100,9	
Échantillon 05	179,2	7307536	2922772	98,8	97,3	
Échantillon 06	178,1	7272889	2875973	99,0	96,3	
Échantillon 07	173,7	7145753	2900226	99,7	99,6	
Moyenne				99,3	101,4	95-105
RSD (%)				0,4	3,9	≤5

1. Résultats de dosage des PA dans les échantillons du lot 03 sont présentés au tableau 21 suivant :

Tableau 21 Résultats du dosage du Valsartan et l'Hydrochlorothiazide dans le mélange final du lot 03

Numéro Échantillon	Poids Échantillon	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage Valsartan %	Dosage HCTZ %	Norme (%)
Échantillon 01	174,3	7230687	2926869	100,5	100,2	90-110
Échantillon 02	173,3	7077497	2850438	99,0	98,1	
Échantillon 03	177,2	7237935	2753743	99,0	92,7	
Échantillon 04	182,8	7529474	2991701	99,8	97,6	
Échantillon 05	177,2	7234991	2809921	98,9	94,6	
Échantillon 06	175,2	7214476	2911863	99,8	99,2	
Échantillon 07	179,7	7396849	2904145	99,8	96,4	
Moyenne				99,5	97,0	95-105
RSD (%)				0,6	2,7	≤5

1.3.3 Normes

Tableau 22 Résultats du dosage du Valsartan et l'Hydrochlorothiazide dans le mélange final du lot 03

Principes actifs	Hydrochlorothiazide	Valsartan
Teneurs individuelles	90 -110%	
Teneurs moyennes	95 -105%	

De ce fait on peut conclure que les dosages des PA dans les mélanges finals des trois lots sont conformes aux normes

2. Résultats d'analyse des comprimés nus

2.1 Caractères organoleptiques

Tableau 23 Résultats de l'analyse organoleptique des comprimés nus

Aspect	Lot 01			Lot 02			Lot 03		
	Couleur (blanc à blanc cassé)	Forme ovale	Gravure e HK d'un coté	Couleur (blanc à blanc cassé)	Forme ovale	Gravure HK d'un coté	Couleur (blanc à blanc cassé)	Forme ovale	Gravure HK d'un coté
Comprimé 1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comprimé 2	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comprimé 3	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comprimé 4	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comprimé 5	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comprimé 6	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comprimé 7	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comprimé 8	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comprimé 9	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comprimé 10	+	+	+	+	+	+	+	+	+

NB : Les signes + dans le tableau indiquent la présence des différents aspects observés sur les Comprimés nus contrôlés.

Les observations faites à l'œil nu sur l'ensemble des 10 comprimés observés au cours du contrôle macroscopique présentent une uniformité d'aspects (couleur, forme, texture) et ne révèlent pas d'anomalies. On peut donc conclure que les comprimés ne présentent pas de défaut de fabrication.

Les caractères organoleptiques sont satisfaisants

2.2 Essai de désintégration

Tableau 24 Résultats d'essai de désintégration pour les 3 lots

Temps de désintégration (min)									
Lot	Lot 01			Lot 02			Lot 03		
Étapes de la compression	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
Délitement max par 6 comprimés	1min58s	2min30s	2min45s	2min36s	2min20s	2min00s	2min24s	2min34s	2min08s
Limite	$\leq 10\text{min}$								

Les temps de désintégration maximaux des 3 lots fabriqués sont inférieurs à la limite (10 min) avec désintégration complète sans résidus.

L'essai de désintégration est conforme

2.3 Essai de Dureté

Tableau 25 résultats d'essai de dureté (en Newton) des comprimés nus des trois lots

Lot	Lot 01			Lot 02			Lot 03		
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
Comprimé 1	99	88	84	79	85	87	77	87	93
Comprimé 2	93	93	78	84	89	77	84	85	83
Comprimé 3	91	85	80	86	83	86	81	88	94
Comprimé 4	88	79	81	95	84	83	90	75	85
Comprimé 5	91	91	81	83	75	94	74	73	84
Comprimé 6	93	91	78	89	74	66	77	88	77
Comprimé 7	87	91	79	86	85	86	74	76	88
Comprimé 8	91	77	87	84	76	84	79	78	86
Comprimé 9	92	80	77	81	80	80	79	85	84
Comprimé 10	83	91	98	85	73	83	79	87	84
Moyenne	90,8	86,6	82,3	85,2	80,4	82,6	79,4	82,2	85,8
Min	83	77	77	79	73	66	74	73	77
Max	99	93	98	95	89	94	90	88	94

Les comprimés nus de Valsartan/hydrochlorothiazide 80/12.5 mg des trois lots ont une dureté qui varie entre 66 et 99 N. Elle est incluse dans l'intervalle 60-140 N.

L'essai de dureté est conforme.

2.4 Essai de friabilité

Tableau 26 Résultats d'essai de friabilité pour les trois lots

Lot	Lot 01			Lot 02			Lot 03		
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
Poids initial (mg)	6524,2	6664,2	6670,7	6665,1	6587,1	6501,8	6627,2	6552,5	6643,5
Poids final (mg)	6519,0	6662,0	6665,8	6663,8	6587,1	6500,5	6627,2	6552,5	6643,5
Perte de masse en mg	5,2	2,2	4,9	1,3	0,0	1,3	0	0	0
Perte de masse en pourcentage F (%)	0,08	0,03	0,07	0,02	0,00	0,02	0,0	0,0	0,0

Les pertes de masse des comprimés nus des trois lots produits étant toutes inférieures à 1%.

L'essai de friabilité est satisfaisant

2.5 Poids moyen et uniformité de masse

Tableau 27 les poids individuels en mg des 20 comprimés nus pesés pour les trois lots

Lot	Lot 01			Lot 02			Lot 03		
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
comprimé 01	172,7	171,9	171,2	174,7	169,7	174,2	176,0	171,7	179,9
comprimé 02	173,3	172,3	169,7	168,8	165,1	172,4	173,7	171,8	174,9
comprimé 03	170,1	169,7	170,7	172,3	173,0	173,9	175,8	163,2	170,5
comprimé 04	167,4	170,6	167,6	172,3	178,1	167,9	175,2	173,5	171,0
comprimé 05	166,2	171,1	172,5	174,5	171,6	163,3	177,3	173,0	173,9
comprimé 06	172,9	170,6	173,9	168,2	173,6	170,9	173,6	173,5	169,0
comprimé 07	172,4	170,7	172,4	169,3	168,0	172,3	174,9	168,7	173,5
comprimé 08	169,9	171,6	173,4	175,9	173,9	165,7	174,1	164,5	169,2
comprimé 09	173,7	170,9	171,5	173,0	168,8	166,6	177,8	169,6	171,7
comprimé 10	174,9	170,8	172,4	166,6	174,3	167,6	175,7	168,8	170,0
comprimé 11	171,1	169,7	170,2	174,5	170,0	165,3	176,7	169,2	166,8
comprimé 12	175,6	171,1	170,0	166,8	173,1	171,1	177,7	171,8	167,3
comprimé 13	170,2	169,2	170,5	169,2	168,0	164,3	174,8	168,1	166,4
comprimé 14	171,4	170,5	169,0	171,9	170,1	168,8	174,3	171,7	168,0
comprimé 15	173,0	168,1	171,0	171,9	167,1	169,7	175,7	167,4	170,4
comprimé 16	172,2	169,3	169,6	164,3	170,5	167,8	173,9	173,0	173,2
comprimé 17	173,5	171,3	169,3	169,5	169,8	170,1	177,5	171,5	167,8
comprimé 18	172,9	171,2	174,7	167,8	174,4	169,1	176,2	170,0	172,3
comprimé 19	173,1	171,8	170,4	176,2	172,9	169,3	171,9	169,8	168,4
comprimé 20	172,1	170,9	171,9	169,4	170,8	167,5	175,3	168,2	174,4
Moyenne mg	171,9	170,7	171,1	170,9	171,1	168,9	175,4	169,0	169,5
Le poids minimum des 20 comprimés	166,2	168,1	167,6	164,3	165,1	163,3	171,9	168,2	168,0
Le poids maximum des 20 comprimés	175,6	172,3	174,7	176,2	178,1	174,2	177,8	169,8	171,0

2.5.1 Normes

Poids moyen : $P_M = 167,5 - 177,5\text{mg}$

Tableau 28 Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les comprimés nus dans chaque étape de compression (début, milieu, et fin) par lot

Lot	Etapes de la compression	Poids moyen en mg	Ecartés calculés par rapport à $\pm 7,5\%$ du poids moyen en mg	Ecartés calculés par rapport à $\pm 15\%$ du poids moyen en mg
Lot 01	Début	171,9	159,0-184,8	146,1-197,7
	Milieu	170,7	157,9-183,5	145,1-196,3
	Fin	171,1	158,3-183,9	145,4-196,8
Lot 02	Début	170,9	158,1-183,7	145,3-196,5
	Milieu	171,1	158,3-183,9	145,4-196,8
	Fin	168,9	156,2-181,6	143,6-194,2
Lot 03	Début	175,4	162,2-188,6	149,1-201,7
	Milieu	169	156,3-181,7	143,7-194,4
	Fin	169,5	156,8-182,2	144,1-194,9

Les poids moyens des 20 comprimés dans les trois lots sont tous compris dans l'intervalle 167.5 - 177.5 mg ;

Et les poids individuels des 20 comprimés dans les trois lots sont compris dans l'intervalle $P_m \pm 7,5\%$, donc aucun comprimé ne s'écarte de $P_m \pm 7.5\%$, et aucun comprimé ne s'écarte de $P_m \pm 15\%$.

L'essai d'uniformité de masse est satisfaisant.

2.6 Identification de valsartan et hydrochlorothiazide dans les comprimés nus

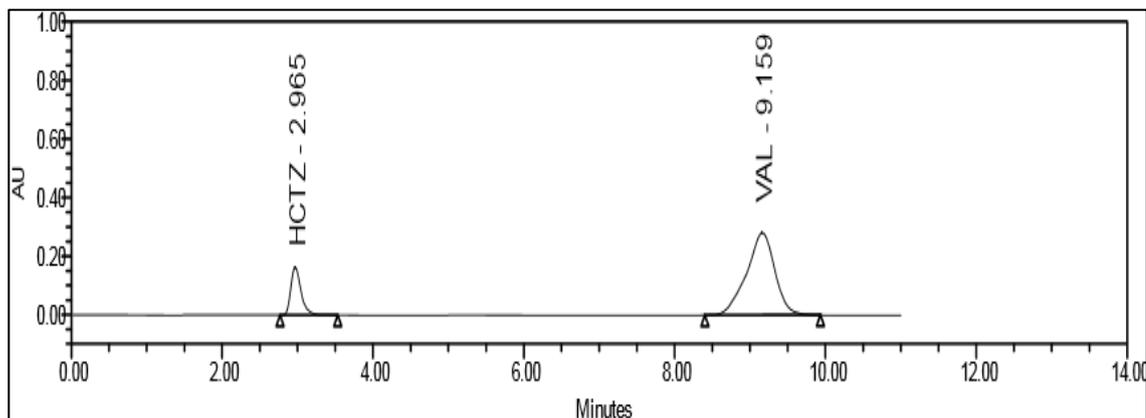


Figure 30 Chromatogramme du standard 1.1

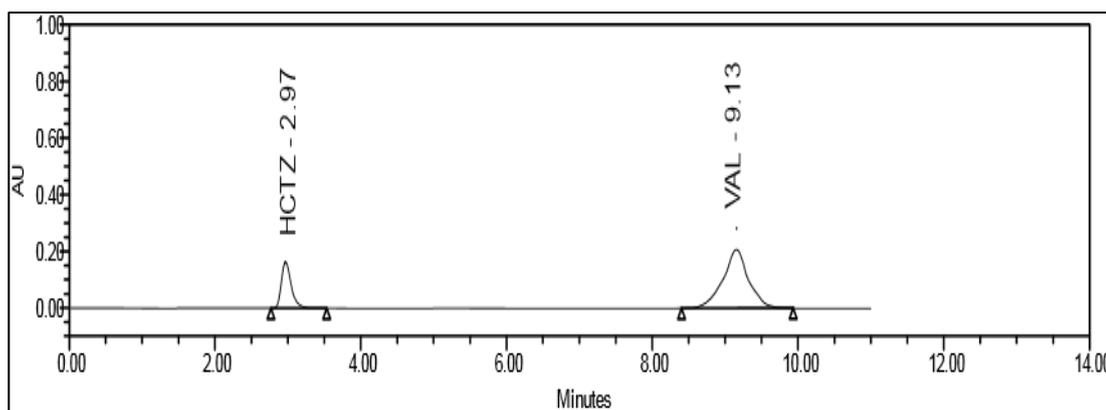


Figure 31 Chromatogramme de l'échantillon de début de la compression du lot 01

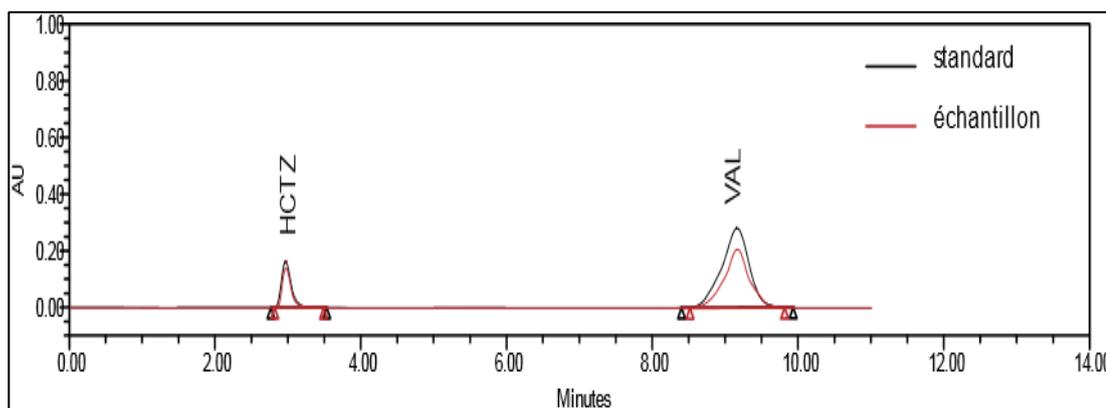


Figure 32 superposition entre le chromatogramme de l'échantillon chromatogramme du standard

Tableau 29 Résultats d'identification des principes actifs

	Temps de rétention de l'hydrochlorothiazide (minutes)	Temps de rétention du valsartan (minutes)
Standard 01	2.965	9.159
Lot 01		
Echantillon de début de la compression du lot 01	2.970	9.130
Echantillon du milieu de la compression du lot 01	3,202	9,302
Echantillon de fin de la compression du lot 01	3,025	9,125
Lot 02		
Echantillon de début de la compression du lot 02	2,762	8,862
Echantillon du milieu de la compression du lot 02	3,290	9,390
Echantillon de fin de la compression du lot 02	3,136	9,236
Lot 03		
Echantillon de début de la compression du lot 03	3,296	9,396
Echantillon du milieu de la compression du lot 03	3,035	9,135
Echantillon de fin de la compression du lot 03	2,710	8,810

Les temps de rétention des pics principaux de la solution échantillon correspondent à ceux de la solution standard 1.

Tous les échantillons des trois lots produits contiennent de l'hydrochlorothiazide et du valsartan

2.7 Dosage de valsartan et hydrochlorothiazide dans les comprimés nus

2.7.1 Résultats

2.7.1.1 Résultats de début de la compression du lot 01

C'est une étape bloquante, les résultats doivent être conformes pour reprendre la compression

2.7.1.1.1 Conformité du système

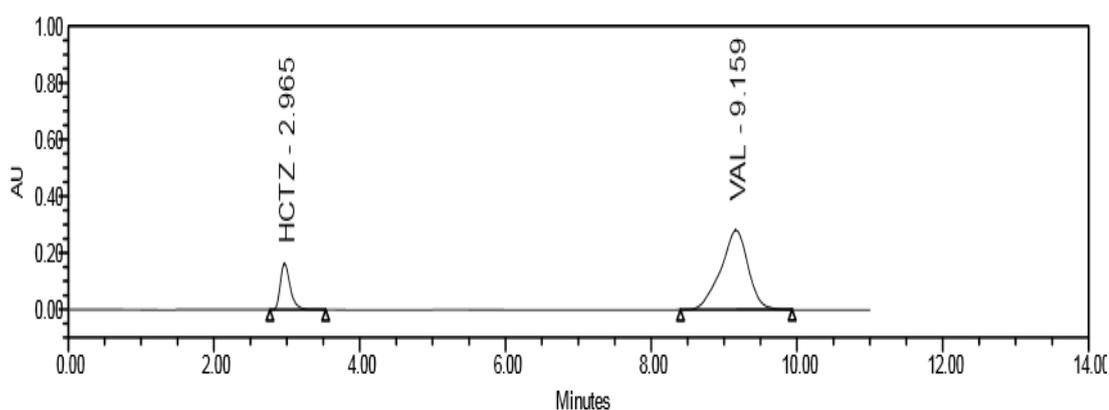


Figure 33 Chromatogramme du standard 1.6

Tableau 30 résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution standard 1.6

Pic	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Temps de rétention (min)	9,2	2,9
Aire du pic	7126861	1486756
Facteur d'asymétrie	0,9	1,3
Nombre de plateaux théoriques N	3100	2493

Tableau 31 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs dans les comprimés nus

Injection du standard 01	Surface Valsartan	Surface Hydrochlorothiazide
Standard 1.1	7103796	1482510
Standard 1.2	7103360	1482947
Standard 1.3	7106343	1482763
Standard 1.4	7093321	1481985
Standard 1.5	7116901	1482886
Standard 1.6	7126861	1486756
Moyenne	7108430	1483308
RSD %	0,2	0,1
Injection du standard 02		
Standard 2.1	7040245	1469079
Standard 2.2	7028196	1468509
Moyenne	7034221	1468794
RSD %	0,1	0,0
Facteur de similarité entre standard 1 et standard 2 (%)	101,1	101,0
Norme (%)	98-102	
Injection Re-standard 1		
Re-standard 1	7140813	1489066
Facteur de recouvrement entre standard 1 et re-standard 1 (%)	100,5	100,4
Norme (%)	98-102	

- Les RSD sont inférieurs à 2 %
- Les facteurs d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide sont inférieurs à 2
- Les nombres de plateaux pour les deux PA sont supérieurs à 1000 ($N \geq 1000$)
- Les deux pics ont une bonne résolution puisqu'ils sont bien séparés
- Les facteurs de recouvrement et de similarité sont inclus dans l'intervalle 98-102 %

De ce fait on peut conclure que le système de suitability (SST) est conforme

2.7.1.1.2 Résultats du dosage du lot 01 (début)

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 32, suivant.

Tableau 32 Les prises d'essais des standards 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	320,8	25,5
Pesée standard 02 en mg	320,8	25,5

Les résultats du dosage de l'hydrochlorothiazide dans les comprimés nus du lot 01 (étape début de compression) sont présentés au tableau 33 suivant

Tableau 33 Résultats du dosage de l'hydrochlorothiazide dans les comprimés nus

Lot	Etape de la compression	Moyenne Aire Standard 01	Pesée Échantillon (mg)	Poids moyen Des 20 comprimés	Aire Échantillon	Dosage (%)	Teneur En (mg)
Lot 01	Début	1483308	323,4	171,9	1279067	93,3	11,7

Les résultats du dosage de valsartan dans les comprimés du lot 01 (étape début de compression) sont présentés au tableau 34 suivant

Tableau 34 Résultats du dosage de valsartan dans les comprimés nus

Lot	Etape de la compression	Moyenne Aire Standard 01	Pesée Échantillon (mg)	Poids moyen Des 20 comprimés	Aire Échantillon	Dosage (%)	Teneur En (mg)
Lot 01	Début	7108430	323,4	171,9	3343153	100,8	80,6

D'après les résultats des tableaux 33 et 34, on remarque que les pourcentages du dosage des principes actifs Valsartan et Hydrochlorothiazide dans les comprimés nus du lot 01 (étape début de compression), se situent entre **90%** et **110%** (soit entre **72 mg** et **88 mg** de valsartan, et de **11.25 mg** et **13.75 mg** de l'hydrochlorothiazide).

2.7.1.2 Résultats du lot 01 (étapes milieu et fin de la compression)

2.7.1.2.1 Conformité du système

Tableau 35 résultats obtenus à partir de chromatogramme de la solution de standard 1.2

Pic	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Temps de rétention (min)	8.8	3.1
Aire du pic	6996629	1469469
Facteur d'asymétrie	1.12	1,35
Nombre de plateaux théoriques N	4075	2475

Tableau 36 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs

Injection du standard 01	Surface Valsartan	Surface Hydrochlorothiazide
Standard 1.1	7000585	1469932
Standard 1.2	6996629	1469469
Standard 1.3	7017322	1474136
Standard 1.4	7028887	1473645
Standard 1.5	7024578	1473521
Standard 1.6	7020342	1472049
Moyenne	7014724	1472125
RSD %	0,2	0,1
Injection du standard 02		
Standard 2.1	7053002	1465503
Standard 2.2	7107471	1472839
Moyenne	7080237	1469171
RSD %	0,5	0,4
Facteur de similarité entre standard 1 et standard 2 (%)	99,1	100,2
Norme (%)	98-102	
Injection Re-standard 1		
Re-standard 1	7029736	1471281
Facteur de recouvrement entre standard 1 et re-standard 1 (%)	100,2	99,9
Norme (%)	98-102	

- Les RSD sont inférieurs à 2 %
- Les facteurs d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide sont inférieurs à 2
- Les nombres de plateaux pour les deux PA sont supérieurs à 1000 ($N \geq 1000$)
- Les deux pics ont une bonne résolution puisqu'ils sont bien séparés

- Les facteurs de recouvrement et de similarité sont inclus dans l'intervalle 98-102 %

De ce fait on peut conclure que le système de suitability (SST) est conforme

2.7.1.2.2 Résultats du dosage du lot 01 (étapes milieu et fin de la compression)

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 37 suivant.

Tableau 37 Les prises d'essais de standard 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	320,8	25,8
Pesée standard 02 en mg	320,8	25,8

Les résultats du dosage de l'hydrochlorothiazide dans les comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression) sont présentés au tableau 38 suivant :

Tableau 38 Résultats du dosage de l'hydrochlorothiazide dans les comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression)

Lot 01	Etapas	Moyenne	Pesée Échantillon (mg)	Poids moyen Des 20 comprimés	Aire Échantillon	Dosage (%)	Teneur en (mg)
		Aire					
		Standard 01					
	Milieu	1472125	328,1	170,7	1360352	99	12,4
	Fin	1472125	323,7	171,1	1349945	99,8	12,5

Les résultats du dosage de valsartan dans les comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression) sont présentés au tableau 39 suivant :

Tableau 39 Résultats du dosage de valsartan dans les comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression)

Lot 01	Etapas	Moyenne	Pesée Échantillon (mg)	Poids moyen Des 20 comprimés	Aire Échantillon	Dosage (%)	Teneur en (mg)
		Aire					
		Standard 01					
	Milieu	7014724	328,1	170,7	3376846	101,0	80,8
	Fin	7014724	323,7	171,1	3228447	98,1	78,5

D'après les résultats des tableaux 38 et 39, on remarque que les pourcentages du dosage des principes actifs Valsartan et Hydrochlorothiazide dans les comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression), se situent entre **90%** et **110%** (soit entre **72 mg** et **88 mg** de valsartan, et de **11.25 mg** et **13.75 mg** d'hydrochlorothiazide).

2.7.1.3 Résultats des lot 02 et 03

2.7.1.3.1 Conformité du système

Tableau 40 résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution de standard 1.1

Pic	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Temps de rétention (min)	8.7	3.0
Aire du pic	7277883	1523042
Facteur d'asymétrie	1,15	1,30
Nombre de plateaux théoriques N	3265	2486

Tableau 41 Résultats de la vérification du système pour le dosage des principes actifs

Injection du standard 01	Surface Valsartan	Surface Hydrochlorothiazide
Standard 1.1	7277883	1523042
Standard 1.2	7291903	1526110
Standard 1.3	7297965	1527898
Standard 1.4	7298116	1526535
Standard 1.5	7303018	1526632
Standard 1.6	7308863	1528248
Moyenne	7296291	1526411
RSD %	0,1	0,1
Injection du standard 02		
Standard 2.1	7229931	1519743
Standard 2.2	7228197	1520606
Moyenne	7229064	1520175
RSD %	0,0	0,0
Facteur de similarité (%)	100,9	100,4
Norme (%)	98-102	
Injection re-standard 1		
Re-standard 1	7320413	1530016
Facteur de recouvrement (%)	100,3	100,2
Norme (%)	98-102	

- Les RSD sont inférieurs à 2 %
- Les facteurs d'symétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide sont inférieurs à 2 %
- Les nombres de plateaux pour les deux PA sont supérieurs à 1000 ($N \geq 1000$)
- Les deux pics ont une bonne résolution puisqu'ils sont bien séparés
- Les facteurs de recouvrement et similarité sont inclus dans l'intervalle 98-102 %

De ce fait on peut conclure que le système de suitability est conforme

2.7.1.3.2 Résultats du dosage des lot 02 et 03

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 42, suivant.

Tableau 42 Les prises d'essai des standards 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	320,6	25,3
Pesée standard 02 en mg	320,6	25,3

Les résultats du dosage l'hydrochlorothiazide dans les comprimés nus des lot 02 et 03 sont présentés au tableau 43 suivant

Tableau 43 Résultats du dosage de l'hydrochlorothiazide dans les comprimés nus des lots 02 et 03

Lot	Etapes	Moyenne Aire Standard 01	Pesée Échantillon (mg)	Poids moyen Des 20 comprimés	Aire Échantillon	Dosage (%)	Teneur en (mg)
Lot 02	début	1526411	325,6	169,4	1340316	92,3	11,5
	Milieu	1526411	328,1	170,9	1338696	92,3	11,5
	Fin	1526411	326,1	171,1	1356432	94,2	11,8
Lot 03	début	1526411	328,1	171,5	1362607	94,3	11,8
	Milieu	1526411	330,9	170,5	1374771	93,7	11,7
	Fin	1526411	326,1	168,9	1356285	92,9	11,6

Les résultats du dosage de valsartan dans les comprimés nus des lot 02 et 03 sont présentés au tableau 44 suivant

Tableau 44 Résultats du dosage de valsartan dans les comprimés nus des lots 02 et 03

Lot	Etapes	Moyenne Aire Standard 01	Pesée Échantillon (mg)	Poids moyen Des 20 comprimés	Aire Échantillon	Dosage (%)	Teneur en (mg)
Lot 02	début	7296291	325,6	169,4	3442778	99,0	79,2
	Milieu	7296291	328,1	170,9	3355839	96,6	77,3
	Fin	7296291	326,1	171,1	3349325	97,1	77,7
Lot 03	début	7296291	328,1	171,5	3421949	98,8	79,0
	Milieu	7296291	330,9	170,5	3432214	97,7	78,2
	Fin	7296291	326,1	168,9	3349055	97,1	77,7

D'après les résultats des tableaux 42 et 43, on remarque que les pourcentages du dosage des principes actifs Valsartan et Hydrochlorothiazide dans les comprimés nus des lot 02 et 03 , se situent entre **90%** et **110%** (soit entre **72 mg** et **88 mg** de valsartan, et de **11.25 mg** et **13.75 mg** d'hydrochlorothiazide).

2.7.2 Normes

Tableau 45 normes de dosage des PA dans les comprimés nus

Principes actifs	Normes (%)	Normes (mg)
Hydrochlorothiazide	90 - 110%	11,25 - 13,75 mg
Valsartan	90 - 110%	72,0 - 88,0 mg

De ce fait on peut conclure que les dosages des PA dans les comprimés nus des trois lots sont conformes aux normes

2.8 Uniformité de teneur des comprimés nus

2.8.1 Résultats

2.8.1.1 Résultats d'uniformité de teneur du lot 01 (étape début de compression)

2.8.1.1.1 Conformité du système

Les résultats de conformité de système sont les mêmes obtenus lors du dosage des comprimés nus (tableaux 30 et 31)

2.8.1.1.2 Résultats

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 46 suivant.

Tableau 46 Les prises d'essai des standards 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	320,8	25,5
Pesée standard 02 en mg	320,8	25,5

Les résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 01 (étape début de compression) sont présentés au tableau 47 suivant

Tableau 47 Résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 01 (étape début de compression)

Numéro Échantillon	Poids Échantillon en mg	Poids Moyen en mg	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage unitaire Valsartan en %	Dosage unitaire HCTZ en %	Norme (%)
Comprimé 01	171,4	171,9	6866407	2686452	97,7	92,5	90-110
Comprimé 02	175,6	171,9	7070243	2758832	98,2	92,7	
Comprimé 03	172,1	171,9	6943001	2717268	98,4	93,1	
Comprimé 04	174,5	171,9	6788864	2682153	94,9	90,7	
Comprimé 05	173,7	171,9	6952621	2782095	97,6	94,5	
Comprimé 06	167,9	171,9	6739681	2719655	97,9	95,5	
Comprimé 07	171,4	171,9	6889725	2746345	98,0	94,5	
Comprimé 08	169,3	171,9	6875787	2716161	99,0	94,6	
Comprimé 09	174,2	171,9	7071207	2838702	99,0	96,1	
Comprimé 10	168,9	171,9	6817240	2720949	98,4	95,0	
Moyenne					97,9	93,9	
Ecart type					1,2	1,7	
VA					3,4	8,6	≤ 15

2.8.1.2 Résultats d'uniformité de teneur du lot 01 (étapes milieu et fin de compression)

2.8.1.2.1 Conformité du système

Les résultats de conformité de système sont les mêmes obtenus lors de dosage des comprimés nus (tableaux 35 et 36)

2.8.1.2.2 Résultats

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 48 suivant

Tableau 48 Les prises d'essais des standards 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	320,8	25,8
Pesée standard 02 en mg	320,8	25,8

Les résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression) sont présentés aux tableaux 49 et 50 suivants

Tableau 49 Résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 01 (étape milieu de compression)

Numéro Échantillon	Poids Échantillon en mg	Poids Moyen en mg	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage unitaire Valsartan en %	Dosage unitaire HCTZ en %	Norme (%)
Comprimé 01	170,6	170.7	7052109	2838281	101,4	99,3	90-110
Comprimé 02	172,6	170.7	6975341	2843675	99,2	98,4	
Comprimé 03	169,5	170.7	6842832	2804577	99,1	98,8	
Comprimé 04	171,9	170.7	6943189	2863067	99,1	99,5	
Comprimé 05	172,4	170.7	6910496	2831162	98,4	98,1	
Comprimé 06	174,1	170.7	7037840	2819870	99,2	96,7	
Comprimé 07	169,8	170.7	6817679	2818366	98,5	99,1	
Comprimé 08	171,9	170.7	6933888	2833280	99,0	98,4	
Comprimé 09	170,4	170.7	6836440	2810178	98,5	98,5	
Comprimé 10	171,0	170.7	6864345	2818856	98,5	98,4	
Moyenne					99,1	98,5	
Ecart type					0,9	0,8	
VA					2,1	1,9	≤ 15

Tableau 50 Résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 01 (étape fin de compression)

Numéro Échantillon	Poids Échantillon en mg	Poids Moyen en mg	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage unitaire Valsartan en %	Dosage unitaire HCTZ en %	Norme (%)
Comprimé 01	169,7	171.1	6831425	2927476	99,0	103,3	90-110
Comprimé 02	174,5	171.1	7029390	2950415	99,1	101,2	
Comprimé 03	172,8	171.1	6923122	2893105	98,6	100,2	
Comprimé 04	169,6	171.1	6869882	2856623	99,6	100,8	
Comprimé 05	168,7	171.1	6714115	2893114	97,9	102,6	
Comprimé 06	170,5	171.1	6863215	2864268	99,0	100,5	
Comprimé 07	169,8	171.1	6812037	2896763	98,7	102,1	
Comprimé 08	172,9	171.1	6937892	2907102	98,7	100,6	
Comprimé 09	170,6	171.1	6792597	2922091	97,9	102,5	
Comprimé 10	170,7	171.1	6842550	2886992	98,6	101,2	
Moyenne					98,7	101,5	
Ecart type					0,5	1,0	
VA					1,3	2,4	≤ 15

2.8.1.3 Résultats d'uniformité de teneur des lot 02 et 03

2.8.1.3.1 Conformité du système

Les résultats de conformité de système sont les mêmes obtenus lors de dosage (tableaux 40 et 41)

2.8.1.3.2 Résultats

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 51, suivant.

Tableau 51 Les prises d'essais des standard 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	320,6	25,3
Pesée standard 02 en mg	320,6	25,3

Les résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 02 sont présentés aux tableaux 52, 53 et 54 suivants

Tableau 52 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 02 (étape début de compression)

Numéro Échantillon	Poids Échantillon en mg	Poids Moyen en mg	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage unitaire Valsartan en %	Dosage unitaire HCTZ en %	Norme (%)
Comprimé 01	172,1	171,9	7071559	2738776	97,6	90,5	90-110
Comprimé 02	167,8	171,9	6839802	2712831	96,8	91,9	
Comprimé 03	172,6	171,9	7024537	2765796	96,6	91,1	
Comprimé 04	169,0	171,9	6979955	2701293	98,1	90,9	
Comprimé 05	174,5	171,9	7128004	2774624	97,0	90,4	
Comprimé 06	170,6	171,9	6993651	2700311	97,3	90,0	
Comprimé 07	167,1	171,9	6808441	2683394	96,8	91,3	
Comprimé 08	173,5	171,9	7134833	2738801	97,6	89,8	
Comprimé 09	168,5	171,9	6839997	2708750	96,4	91,4	
Comprimé 10	170,4	171,9	6934689	2711457	96,6	90,5	
Moyenne					97,1	90,8	
Ecart type					0,5	0,7	
VA					2,7	9,3	≤ 15

Tableau 53 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 02 (étape milieu de compression)

Numéro Échantillon	Poids Échantillon en mg	Poids Moyen en mg	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage unitaire Valsartan en %	Dosage unitaire HCTZ en %	Norme (%)
Comprimé 01	169,1	171,9	6913221	2751374	97,1	92,5	90-110
Comprimé 02	174,6	171,9	7162011	2812539	97,4	91,6	
Comprimé 03	171,8	171,9	7002216	2822531	96,8	93,4	
Comprimé 04	172,0	171,9	6986251	2801592	96,4	92,6	
Comprimé 05	169,5	171,9	6863603	2761895	96,2	92,7	
Comprimé 06	173,1	171,9	6971602	2799287	95,6	92,0	
Comprimé 07	172,8	171,9	6952080	2795275	95,5	92,0	
Comprimé 08	173,9	171,9	7005512	2781467	95,7	91,0	
Comprimé 09	172,2	171,9	6915863	2752681	95,4	90,9	
Comprimé 10	172,1	171,9	6957765	2798702	96,0	92,5	
Moyenne					96,2	92,1	
Ecart type					0,7	0,8	
VA					4,0	8,3	≤ 15

Tableau 54 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 02 (étape fin de compression)

Numéro Échantillon	Poids Échantillon en mg	Poids Moyen en mg	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage unitaire Valsartan en %	Dosage unitaire HCTZ en %	Norme (%)
Comprimé 01	172,8	171,9	7026703	2883572	96,6	94,9	90-110
Comprimé 02	172,2	171,9	6967067	2832554	96,1	93,5	
Comprimé 03	173,0	171,9	7014786	2835487	96,3	93,2	
Comprimé 04	175,4	171,9	7092028	2909072	96,0	94,3	
Comprimé 05	174,2	171,9	7051523	2883309	96,1	94,1	
Comprimé 06	170,0	171,9	6875558	2823153	96,0	94,4	
Comprimé 07	172,9	171,9	7006580	2835150	96,2	93,3	
Comprimé 08	168,3	171,9	6840318	2824117	96,5	95,4	
Comprimé 09	169,1	171,9	6833839	2770068	96,0	93,2	
Comprimé 10	168,0	171,9	6796238	2760299	96,1	93,4	
Moyenne					96,2	94,0	
Ecart type					0,2	0,8	
VA					2,8	6,4	≤ 15

Les résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 03 sont présentés aux tableaux 55, 56 et 57 suivants

Tableau 55 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 03 (étape début de compression)

Numéro Échantillon	Poids Échantillon en mg	Poids Moyen en mg	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage unitaire Valsartan en %	Dosage unitaire HCTZ en %	Norme (%)
Comprimé 01	169,5	171,9	6905394	2818734	96,7	94,6	90-110
Comprimé 02	171,0	171,9	6966723	2808572	96,7	93,4	
Comprimé 03	166,6	171,9	6781740	2794640	96,7	95,4	
Comprimé 04	169,3	171,9	6830829	2738536	95,8	92,0	
Comprimé 05	166,5	171,9	6819590	2753391	97,3	94,0	
Comprimé 06	170,1	171,9	6887552	2767648	96,1	92,5	
Comprimé 07	170,2	171,9	6875309	2847997	95,9	95,2	
Comprimé 08	171	171,9	6989631	2766932	97,1	92,0	
Comprimé 09	172,1	171,9	6959645	2819579	96,0	93,2	
Comprimé 10	165,9	171,9	6706484	2744212	96,0	94,1	
Moyenne					96,4	93,6	
Ecart type					0,5	1,2	
VA					3,3	7,8	≤ 15

Tableau 56 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 03 (étape milieu de compression)

Numéro Échantillon	Poids Échantillon en mg	Poids Moyen en mg	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage unitaire Valsartan en %	Dosage unitaire HCTZ en %	Norme (%)
Comprimé 01	170,8	171,9	6951849	2833864	96,6	94,4	90-110
Comprimé 02	171,2	171,9	6938617	2805391	96,2	93,2	
Comprimé 03	168,1	171,9	6801044	2776419	96,1	93,9	
Comprimé 04	169,8	171,9	6881835	2868322	96,2	96,1	
Comprimé 05	169,5	171,9	6842977	2760731	95,9	92,6	
Comprimé 06	170,4	171,9	6869206	2878442	95,7	96,1	
Comprimé 07	168,8	171,9	6871795	2790150	96,7	94,0	
Comprimé 08	172,0	171,9	6965970	2793723	96,2	92,4	
Comprimé 09	170,5	171,9	6926797	2793364	96,5	93,2	
Comprimé 10	171,4	171,9	6937732	2832443	96,1	94,0	
Moyenne					96,2	94,0	
Ecart type					0,3	1,3	
VA					3,0	7,6	≤ 15

Tableau 57 résultats d'essai d'uniformité de teneur dans les comprimés nus du lot 03 (étape fin de compression)

Numéro Échantillon	Poids Échantillon en mg	Poids Moyen en mg	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage unitaire Valsartan en %	Dosage unitaire HCTZ en %	Norme (%)
Comprimé 01	169,7	171,9	6899378	2796235	96,5	93,7	90-110
Comprimé 02	168,9	171,9	6864741	2756505	96,5	92,8	
Comprimé 03	172,3	171,9	7039837	2808871	97,0	92,7	
Comprimé 04	169,0	171,9	7048604	2760769	99,0	92,9	
Comprimé 05	170,5	171,9	6970481	2880570	97,1	96,1	
Comprimé 06	168,4	171,9	6858219	2812942	96,7	95,0	
Comprimé 07	169,6	171,9	6877661	2849242	96,3	95,5	
Comprimé 08	169,5	171,9	6918170	2835463	96,9	95,1	
Comprimé 09	170,1	171,9	6923172	2872803	96,6	96,0	
Comprimé 10	172,1	171,9	6974091	2841007	96,2	93,9	
Moyenne					96,9	94,4	
Ecart type					0,8	1,3	
VA					3,5	7,3	≤ 15

2.8.2 Normes

Tableau 58 normes de dosage unitaire et valeur d'acceptation

Principes actifs	Hydrochlorothiazide	Valsartan
Dosage unitaire	90 – 110 %	
Valeur d'acceptation	≤ 15	

D'après les résultats des tableaux ci-dessus, les teneurs individuelles en Valsartan et Hydrochlorothiazide sont comprises dans l'intervalle 90 – 110 % qui est inclus dans l'intervalle 85 – 115 % préconisé par les pharmacopées.

Et toutes les valeurs d'acceptation sont inférieures à 15% ($VA \leq L1$)

L'essai d'uniformité de teneur est satisfaisant

2.9 Dissolution des comprimés nus

2.9.1 Résultats de dissolution des comprimés nus du lot 01 (étape début de compression)

2.9.1.1 Conformité du système

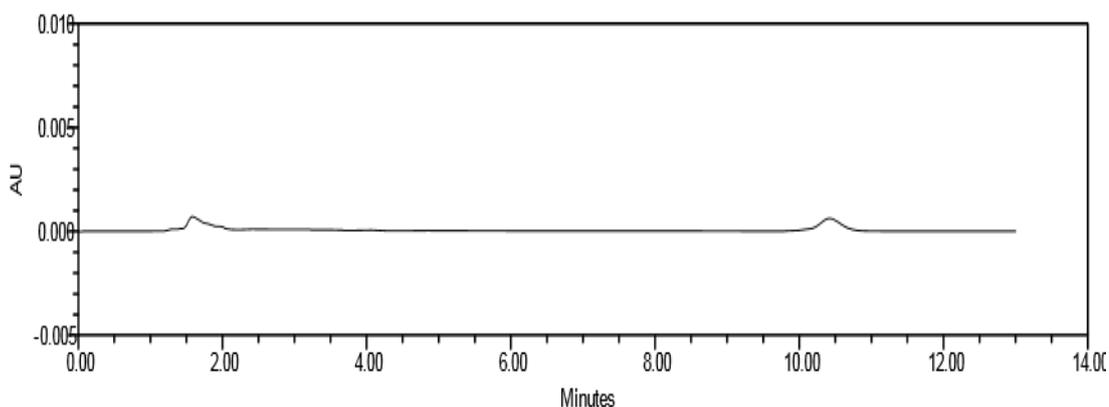


Figure 34 Chromatogramme du milieu de dissolution

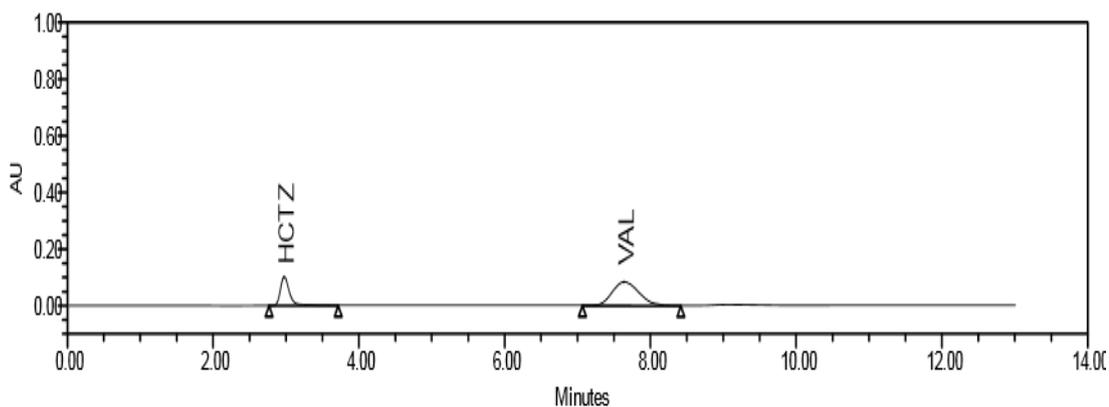


Figure 35 Chromatogramme du standard 1.6

Tableau 59 résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution de standard 1.6

Pic	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Temps de rétention (min)	7,6	3
Aire du pic	1968387	827887
Facteur d'asymétrie	1,2	1,3
Nombre de plateaux théoriques N	2064	3277

Tableau 60 Résultats de la vérification du système pour l'essai de dissolution des comprimés nus du lot 01 (étape début de compression)

Injection du standard 01	Surface Valsartan	Surface Hydrochlorothiazide
Standard 1.1	1955820	826265
Standard 1.2	1968739	825787
Standard 1.3	1952333	825922
Standard 1.4	1952509	827742
Standard 1.5	1966738	828661
Standard 1.6	1968387	827887
Moyenne	1960754	827044
RSD %	0,4	0,1
Injection du standard 02		
Standard 2.1	1959106	828065
Standard 2.2	1972576	826841
Moyenne	1965841	827453
RSD %	0,5	0,1
Facteur de similarité entre standard 1 et standard 2 (%)	99,8	99,3
Norme (%)	98-102	
Injection Re-standard 1		
Re-standard 1	828698	1962715
Facteur de recouvrement entre standard 1 et re-standard 1 (%)	100,2	100,1
Norme (%)	98-102	

- Les RSD sont inférieurs à 2 %
- Les facteurs d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide sont inférieurs à 2
- Les nombres de plateaux pour les deux PA sont supérieurs à 1000 ($N \geq 1000$)
- Les deux pics ont une bonne résolution puisqu'ils sont bien séparés
- Les facteurs de recouvrement et de similarité sont inclus dans l'intervalle 98-102 %

De ce fait on peut conclure que le système de suitability (SST) est conforme

2.9.1.2 Résultats

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 61, suivant.

Tableau 61 Les prises d'essais des standards 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	160,0	25,0
Pesée standard 02 en mg	160,2	25,2

Résultats de dissolution des comprimés nus de début du lot 1 sont présentés au tableau 62 suivant

Tableau 62 Résultats de dissolution des comprimés nus du lot 01 (étape début de compression)

Etape de la compression	Numéro de comprimé	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage Valsartan en %	Dosage HCTZ en %	Normes (%)
Début	comprimé 01	1909863	745537	98,0	90,0	≥85
	comprimé 02	1994196	787888	102,3	95,1	
	comprimé 03	2008609	747110	103,1	90,2	
	comprimé 04	1967902	794253	101,0	95,8	
	comprimé 05	1940579	753273	99,6	90,9	
	comprimé 06	2033943	808044	104,4	97,5	
	Moyenne				101,4	93,3

2.9.2 Résultats de dissolution des comprimés nus du lot 01 (milieu et fin de compression)

2.9.2.1 Conformité du système

Tableau 63 résultats obtenus à partir de chromatogramme de la solution de standard 1.6

Pic	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Temps de rétention (min)	9.3	3.3
Aire du pic	2219276	844791
Facteur d'asymétrie	1,1	1,25
Nombre de plateaux théoriques N	2856	3985

Tableau 64 Résultats de la vérification du système pour l'essai de dissolution des comprimés nus (étapes milieu et fin de compression)

Injection du standard 01	Surface Valsartan	Surface Hydrochlorothiazide
Standard 1.1	2219276	844791
Standard 1.2	2222054	844962
Standard 1.3	2222270	845123
Standard 1.4	2215605	843363
Standard 1.5	2215190	844316
Standard 1.6	2211295	844337
Moyenne	2217615	844482
RSD %	0,2	0,1
Injection du standard 02		
Standard 2.1	2230464	851756
Standard 2.2	2231163	851614
Moyenne	2230814	851685
RSD %	0,0	0,0
Facteur de similarité entre standard 1 et standard 2 (%)	99,4	99,2
Norme (%)	98-102	
Injection Re-standard 1		
Re-standard 1	2225151	845479
Facteur de recouvrement entre standard 1 et re-standard 1 (%)	100,3	100,1
Norme (%)	98-102	

- Les RSD sont inférieurs à 2 %
- Les facteurs d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide sont inférieurs à 2
- Les nombres de plateaux pour les deux PA sont supérieurs à 1000 ($N \geq 1000$)
- Les deux pics ont une bonne résolution puisqu'ils sont bien séparés
- Les facteurs de recouvrement et de similarité sont inclus dans l'intervalle 98-102 %

De ce fait on peut conclure que le système de suitability (SST) est conforme

2.9.2.2 Résultats

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 65, suivant.

Tableau 65 Les prises d'essais de standard 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	160,1	25,3
Pesée standard 02 en mg	160,1	25,3

Résultats de dissolution des comprimés nus de milieu et fin du lot 1 sont présentés au tableau 66 suivant

Tableau 66 Résultats de dissolution des comprimés nus du lot 01 (étapes milieu et fin de compression)

Etape de la compression	Numéro de comprimé	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage Valsartan en %	Dosage HCTZ en %	Normes (%)
Milieu	comprimé 01	2105223	835363	95,6	99,9	≥85
	comprimé 02	2083477	852278	94,6	101,9	
	comprimé 03	2069480	842164	93,9	100,7	
	comprimé 04	2075624	828746	94,2	99,1	
	comprimé 05	2069289	842402	93,9	100,7	
	comprimé 06	2086235	862362	94,7	103,1	
	Moyenne			94,5	100,9	≥85
Fin	comprimé 01	1909863	745537	86,6	88,1	≥85
	comprimé 02	1994196	787888	90,5	93,1	
	comprimé 03	2008609	747110	91,1	88,3	
	comprimé 04	1967902	794253	89,3	93,9	
	comprimé 05	1940579	753273	88,0	89,0	
	comprimé 06	2033943	808044	92,3	95,5	
	Moyenne			89,6	91,3	≥85

2.9.3 Résultats de dissolution des comprimés nus des lots 02 et 03

2.9.3.1 Conformité du système

Tableau 67 résultats obtenus à partir du chromatogramme de la solution de standard 1.6

Pic	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Temps de rétention (min)	8.4	2.9
Aire du pic	2102084	934129
Facteur d'asymétrie	1.29	1,39
Nombre de plateaux théoriques N	2566	3150

Tableau 68 Résultats de la vérification du système pour l'essai de dissolution des comprimés dans les lots 02 et 03

Injection du standard 01	Surface Valsartan	Surface Hydrochlorothiazide
Standard 1.1	2102084	934129
Standard 1.2	2086840	933910
Standard 1.3	2076289	934948
Standard 1.4	2093493	935868
Standard 1.5	2086313	935124
Standard 1.6	2073088	940283
Moyenne	2086351	935711
RSD %	0,5	0,3
Injection du standard 02		
Standard 2.1	2069597	936379
Standard 2.2	2070890	936880
Moyenne	2070244	936629
RSD %	0,0	0,0
Facteur de similarité entre standard 1 et standard 2 (%)	100,8	99,9
Norme (%)	98-102	
Injection Re-standard 1		
Re-standard 1	2068891	930616
Facteur de recouvrement entre standard 1 et re-standard 1 (%)	99,2	99,5
Norme (%)	98-102	

– Les RSD sont inférieurs à 2 %

- Les facteurs d'asymétrie des pics principaux de Valsartan et Hydrochlorothiazide sont inférieurs à 2
- Les nombres de plateaux pour les deux PA sont supérieurs à 1000 ($N \geq 1000$)
- Les deux pics ont une bonne résolution puisqu'ils sont bien séparés
- Les facteurs de recouvrement et de similarité sont inclus dans l'intervalle 98-102 %

De ce fait on peut conclure que le système de suitability (SST) est conforme

2.9.3.2 Résultats

Les Prises d'essai des standards 1 et 2 sont présentées au tableau 69, suivant.

Tableau 69 Les prises d'essais de standard 01 et 02

PA	Valsartan	Hydrochlorothiazide
Pesée standard 01 en mg	160,5	25,2
Pesée standard 02 en mg	160,5	25,2

Les résultats de dissolution des comprimés nus du lot 2 sont présentés au tableau 70 suivant

Tableau 70 Résultats de dissolution des comprimés nus de lot 02

Etape de la compression	Numéro de comprimé	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage Valsartan en %	Dosage HCTZ en %	Normes (%)
Début	comprimé 01	1993195	846089	96,4	91,0	≥85
	comprimé 02	2089879	841576	101,1	90,5	
	comprimé 03	1986941	828751	96,1	89,1	
	comprimé 04	2020996	858799	97,8	92,3	
	comprimé 05	2062879	837017	99,8	90,0	
	comprimé 06	2078044	869858	100,5	93,5	
	Moyenne				98,6	91,1
Milieu	comprimé 01	2018480	877278	97,6	94,3	≥85
	comprimé 02	1988764	869517	96,2	93,5	
	comprimé 03	1985182	873685	96,0	93,9	
	comprimé 04	2058112	905029	99,5	97,3	
	comprimé 05	1994723	877080	96,5	94,3	
	comprimé 06	2024183	890731	97,9	95,8	
	Moyenne				97,3	94,9
Fin	comprimé 01	2000085	881690	96,7	94,8	≥85
	comprimé 02	1967847	878412	95,2	94,4	
	comprimé 03	1994794	882016	96,5	94,8	
	comprimé 04	1943338	851654	94,0	91,6	
	comprimé 05	1961125	858859	94,9	92,3	
	comprimé 06	1954626	865744	94,5	93,1	
	Moyenne				95,3	93,5

Les résultats de dissolution des comprimés nus de lot 3 sont présentés au tableau 71 suivant :

Tableau 71 Résultats de dissolution des comprimés nus de lot 03

Etape de la compression	Numéro de comprimé	Aire Valsartan	Aire HCTZ	Dosage Valsartan	Dosage HCTZ	Normes (%)
Début	comprimé 01	1977131	865902	95,6	93,1	≥85
	comprimé 02	1933733	857633	93,5	92,2	
	comprimé 03	1970324	877687	95,3	94,4	
	comprimé 04	1962219	877964	94,9	94,4	
	comprimé 05	1967404	872838	95,2	93,8	
	comprimé 06	1948875	874981	94,3	94,1	
	Moyenne				94,8	93,7
Milieu	comprimé 01	2004972	875404	97,0	94,1	≥85
	comprimé 02	2040830	974722	98,7	104,8	
	comprimé 03	2040589	892567	98,7	96,0	
	comprimé 04	1991079	870031	96,3	93,5	
	comprimé 05	2034288	882320	98,4	94,9	
	comprimé 06	2003856	881674	96,9	94,8	
	Moyenne				97,7	96,4
Fin	comprimé 01	2054094	904635	99,4	97,3	≥85
	comprimé 02	2041831	866916	98,8	93,2	
	comprimé 03	2079053	912227	100,6	98,1	
	comprimé 04	2070061	881329	100,1	94,8	
	comprimé 05	2014617	892843	97,4	96,0	
	comprimé 06	2055794	908260	99,4	97,6	
	Moyenne				99,3	96,2

Après 30 minutes de l'essai, les 06 comprimés de chaque étape (étape, milieu et fin) dans les trois lots ont eu un taux de dissolution $\geq 85\%$, on est devant le niveau S1 du test de dissolution exigé par les pharmacopées européenne et américaine.

L'essai de dissolution est satisfaisant

Tableau 72 tableau récapitulatif des résultats retenus lors de l'analyse du mélange final

Essais	Normes	Résultats	
		Valsartan	Hydrochlorothiazide
Caractères organoleptiques	Grain de couleur blanche à blanc cassé	Conforme	
Identification par HPLC	Les principaux pics des principes actifs de la solution échantillon doivent avoir des temps de rétention correspondants à ceux obtenus avec la solution standard	Conforme	Conforme
Dosage HPLC par	Teneurs individuels : 90-110 %	Conformes	Conformes
	Teneurs moyennes : 95-105 %	Conformes	Conformes

Tableau 73 tableau récapitulatif des résultats retenus lors de l'analyse des comprimés nus

ESSAIS	NORMES	RESULTATS	
		Valsartan	Hydrochlorothiazide
Caractères organoleptiques	Comprimés nus de forme ovale et d'une couleur blanche à blanc cassé , avec une gravure HK d'un côté et plein de l'autre côté	Conforme	
Essai de friabilité	$\leq 1.0\%$	Conforme	
Essai de dureté	60 N à 140 N	Conforme	
Essai de désintégration	≤ 10 minutes	Conforme	
Poids moyens	167.5-177.5 mg	Conforme	
Uniformité de masse	154.9 - 190.8 mg	Conforme	
Identification des PA par HPLC	Les principaux pics des principes actifs de la solution échantillon doivent avoir des temps de rétention correspondants à ceux obtenus avec la solution standard	Conforme	Conforme
Dosage des PA par HPLC	Teneurs individuels : 90-110 %	Conformes	Conformes
Essai d'uniformité de teneur	Dosage unitaire 90 – 110 %	Conformes	Conformes
	Valeur d'acceptation ≤ 15	Conformes	Conformes
Essai de dissolution	Les taux de dissolution $\geq 85\%$	Conformes	Conformes

CONCLUSION GENERALE

Notre travail, réalisé au niveau de laboratoire de contrôle qualité de Tabuk Algérie, avait comme objectif la mise en évidence la qualité des formes intermédiaires des comprimés valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication.

Nous avons réalisé un contrôle qualité physicochimiques sur le mélange final et les comprimés nus (avant pelliculage) par des essais physiques de dureté, friabilité, désintégration et uniformité de masse et des essais chimiques d'identification et dosage des principes actifs, essai de dissolution et essai d'uniformité de teneur.

Les résultats des différent essais réalisés ont montré une conformité des formes intermédiaires des comprimés valsartan/hydrochlorothiazide 80 /12,5 mg aux normes en vigueur de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition et principalement la pharmacopée américaine USP-30/NF-25. Ces comprimés sont donc prêts à passer aux étapes suivantes de pelliculage et de conditionnement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ouvrages et thèses

- [1] A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 9ème Edition, Masson.
- [2] VANDAMME Thiery, RIVAL Yveline, PABST Jean-Yves, HEITZ Christiane. Initiation à la connaissance du médicament. 2010..
- [13] Pharmacopée européenne -9ème Edition ; 2016.
- [14] pharmacopées américaine 30ème édition ,USP-30–NF-25.2007
- [15] P.Wehrlé. Assurance qualité et bonnes pratiques de fabrication. In : Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine, 2007.p:1-26..
- [20] Chao A.Y., Forbes F.S., Johnson R.F., Doehren P.V. 2003. Prospective process validation. 3ème edition, Dekker Inc. Pharmaceutical Process Validation. New York : 2003. pp. 47 70.
- [21] A. Le Hir. Vie d'un médicament, de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001. p : 1-35.
- [24] A. R. Francis Rouessac, ANALYSE CHIMIQUE Méthodes et techniques instrumentales modernes, 6ème éd., Paris, DUNOD, 2004.
- [25] DOROZ Guide pratique des médicaments, chapitre cardiologie, antagonistes l'angiotensine II+ diurétiques hypokaliémiant page 546
- [7] Laurent BUISINE, la qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ? thèse de doctorat en pharmacie, université de Lorraine 2016.
- [18] Mohammed Yacine UAKASS. Les approches de validation de procédés de fabrication et leurs applications sur les formes sèches orales, mémoire de doctorat en pharmacie, université Mohammed V-Rabat 2016.

[19] Melle Marianne Raynaud, validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de limoges 2011.

[22] KOISSI JOEL FRANCK, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un principe de doxycycline, mémoire de doctorat en pharmacie, université Mohammed V, Rabat.

[23] Cyril Colas. Développement de méthodes physico chimiques pour le contrôle de la médication par l'Harpagophytum et l'Eleutherococcus, principes actifs utilisés en phytothérapie équine. : Etude par spectrométrie de masse des harpagosides, des éléuthérosides.

Articles

[3] Organisation mondiale de la santé (OMS). Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. Genève ; 2000

[4] «Homologation et enregistrement des médicaments-legal doctrin, article publié le 14/05/2018, legal-doctrin.com,» consulté le 10/06/2019. [En ligne].

[9] Rapport CNES : comité ad hoc sur les stratégies de sante publique et la sécurité sanitaire nationale, THEME N° 3 : politique pharmaceutique nationale, octobre 2010.

[10] « Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication, Edition 2007. Bulletin officiel N°2007/1bis- fascicule spécial ».

[11] « Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organisation, 2003 ». Consulté le 15/07/2019. [En ligne].

[17] « Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques, grands principes Annex 2, WHO Technical Report Series 986, 2014,» [En ligne].

[33] « Article 2 : Caractéristiques Des Produits .Cahier des charges type ayant pour objet la conclusion d'un marché à commandes portant sur la fourniture de médicaments site Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière Algérie . »

[34] Guide OMS des normes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)
Partie 2 WHO/VSQ/97.02

Webographie

[5] Site web de l'Organisation mondiale de la santé <https://www.who.int/fr/>, consulté le 07/06/2019. [En ligne].

[6] Site web de Food and Drug Administration www.FDA.gov, consulté le 08/06/2019. [En ligne].

[8] «site web de l'ANSM www.ansm.sante.fr,» consulté le 15/06/2019. [En ligne].

[12] «Bonnes pratiques de laboratoire sur le site de l'ANSM 2017 www.ansm.sante.fr». Consulté le 08/06/2019 [En ligne].

[26] «Medical Definition of National Formulary, www.medicinenet.com» Consulté le 10/06/2019 [En ligne].

[27] « site web de Tabuk Pharmaceuticals www.tabukpharmaceuticals.com » Consulté le 11/06/2019 [En ligne].

[31] « site web de Djazairess <https://www.djazairess.com/fr/lnr/281509> » consulté le 23/04/2019

Lois et arrêtés

[28] « article 208 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 »

[29] « article 210 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018, relative à la définition du médicament générique »

[30] loi 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi 85-05 relative du 16 février 1985

Procédure

[32] procédure interne de TABUK PHARMACEUTICALS-Algérie

Abderrahim GUERCH

abderrahimguerch@outlook.com

Hamza RAGUED

raguedhamza@outlook.com

Résumé

Afin d'obtenir la décision d'enregistrement, les nouveaux génériques doivent faire l'objet de contrôle qualité physicochimique et microbiologique ainsi que des études de stabilité appropriés pour s'assurer de leur qualité durant une phase appelée « phase de validation de processus de fabrication ». Ces essais de contrôle physicochimique et microbiologique interviennent tout au long de la vie du médicament : matière(s) première(s), formes intermédiaires et produit fini, conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication.

Dans ce travail, nous avons étudié la qualité physicochimique des formes intermédiaires des comprimés pelliculés du générique valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation de processus de fabrication, pour cela nous avons mis le point sur les différents essais réalisés dans ce but : essais pharmacotechniques tels que dureté, désintégration, friabilité, uniformité de masse et dissolution, ainsi que les essais de dosage et identification par HPLC. Et ce dans le but d'établir la conformité des formes intermédiaires testés aux normes en vigueur de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition et la pharmacopée américaine 30^{ème} édition.

Mots clés : qualité, formes intermédiaires, fabrication, conformité, normes.

Abstract

In order to obtain the registration decision, the new generics must be subject to appropriate physicochemical and microbiological quality control as well as stability studies to ensure their quality during a phase called “manufacturing process validation phase”. These physicochemical and microbiological control tests occur throughout the life of the medicinal product: raw material, intermediate forms and finished product, in accordance with the requirements of good manufacturing practice.

In this work, we studied the physicochemical quality of the intermediate forms of coated tablets of the generic valsartan / hydrochlorothiazide 80 / 12.5 mg during validation of manufacturing process for this we put the point on the various tests carried out for this purpose: Pharmacotechnical tests such as hardness, disintegration, friability, mass uniformity and dissolution, as well as assays dosage and identification by HPLC. And this in order to establish the conformity of the intermediate forms tested with the standards of the European Pharmacopoeia 9th edition and the American Pharmacopoeia 30th edition.

Keywords: quality, intermediate forms, manufacturing, conformity, standards