

N° d'ordre : .....

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE  
FILIERE : CHIMIE

## MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

### THEME

**Contrôle qualité de l'Aténor 100 mg et validation  
d'une méthode de dosage alternative.**

*Présenté par : M<sup>elle</sup> BOUMATI Anissa*

*Soutenu publiquement, le 14/07/2021 devant le Jury composé de :*

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
<i>Mme. AMITOUCHE Dahbia</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme. IDRIS Imane</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mme. KHIAR Chahinez</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Examinatrice</i>





# Remerciements

*A* terme de ce modeste travail, je tenais à exprimer mes profonds remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*J*e désire adresser mes remerciements les plus chaleureux à mon enseignante et encadreur Mme **IDRIS IMANE**.

Quoique je dise, les mots ne seront jamais à la portée de ce que je ressens. Je tenais à vous remercier chaleureusement d'avoir bien voulu encadrer et suivre avec bienveillance la réalisation de ce travail, toutes mes reconnaissances pour vos précieux conseils, aides et surtout pour tout le temps que vous avez pu consacré à ce mémoire, malgré vos responsabilités.

*J*adresse mes remerciements les plus respectueux à Mme **KHIAR CHAHINEZ**, qui m'a fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail et d'en être juré. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

*M*es sincères remerciements à Mme **AMITOUCHE DAHBIA** pour avoir accepté de présider ce jury.



*M*es profonds remerciements s'étendent également Mme **ABANE LAMIA** pour son aide, ses efforts et le temps qu'elle m'a consacré.

*U*n grand merci pour Mme **DERRIDJ FAZIA** pour son aide et ses conseils.

*J*e tiens également à remercier chaleureusement tous le personnel du laboratoire de contrôle qualité de PHARMALLIANCE, pour leur amitié, soutien et les passionnantes discussions! Merci pour tous.

*M*es profonds remerciements vont également à tout le personnel du laboratoire de Physique et Chimie des Matériaux de l'université MOULOU D MAMMERI de TIZI-OUZOU pour leur gentillesse et leur soutien.

*U*n énorme merci à mes proches et amies, en particulier **Mina, Dounia, Amel, Lynda, Maïssa et Katia**. Sans votre soutien et vos encouragements, tout aurait été bien plus compliqué, Merci les filles !



## *Dédicaces*

*C'est avec la plus grande émotion et la plus grande joie que  
je dédie ce modeste travail*

*A mes parents, aucune expression ne pourrait traduire  
tout l'amour que je porte à votre égard. Sans qui je ne serai  
pas où j'en suis aujourd'hui.*

*A mon cher frère YACINE que j'aime tant, pour son appui  
et son encouragement.*

*A ma grand mère, que dieu la garde.*

*A toutes mes tentes plus précisément Samia et Nora pour  
leur soutien inconditionnel.*

*A tout mes enseignants tout au long de mes études.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la  
réalisation de ce travail.*

*A tous ceux qui m'aiment !*

*A tous ceux que j'aime !*

## Liste des abréviations

**°C:** Celsius

**µg:** Microgramme

**AMM:** Autorisation de Mise sur le Marché

**Cc :** Concentration

**cps:** Comprimés

**DCI:** Dénomination Commune Internationale

**DDL:** Degré De Liberté

**DGAT:** Dénombrement des Germes Aérobie Totaux

**DMLT:** Dénombrement des Moisissures et Levures

**DO:** Densité Optique

**FRP:** Forme Pharmaceutique Reconstituée

**g:** Gramme

**h:** Heure

**HCl:** Acide Chlorhydrique

**HPLC:** High Performance Liquid Chromatography

**HTA:** Hypertension Artérielle

**ICH:** International Conference on Harmonization

**IR:** Infra Rouge

**L:** Litre

**Log P:** Coefficient de partage

**mg:** Milligramme

**min:** Minutes

**ml:** Millilitre

**mm Hg:** Millimètre de mercure

**mm:** Millimètre

**moy:** Moyenne

**nm:** Nanomètre

**OMS :** Organisation Mondiale de la Santé

**PA:** Pression Artérielle

**PAD:** Pression Artérielle Diastolique

**PAS:** Pression Artérielle Systolique

**SFSTP:** Société Française des Sciences Techniques et Pharmaceutiques

**Std:** Standard

**TSA:** Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja

**TSB:** Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja

**TSE:** Solution tampon peptone au chlorure de sodium

**UFC:** Unité Formant Colonie

**UV:** Ultra Violet

## Paramètres Statistiques :

**a:** Pente

**b:** Ordonnée à l'origine

**C :** C de Cochran

**CV:** Coefficient de variance

**D:** Droite de régression linéaire

**F:** F de Fisher

**IRM:** Intervalle de confiance du Recouvrement Moyen

**j:** Indice du groupe

**k:** Nombre de groupe

**n:** Nombre d'essais du groupe j

**N:** Nombre d'essais totales dans l'ensemble des k groupe

**r:** Coefficient de corrélation

**R%:** Taux de recouvrement

**Rmoy%:** Taux de recouvrement moyen

**S<sub>a</sub>:** Ecart-type de la pente

**S<sub>a</sub><sup>2</sup>:** Variance de la pente

**S<sub>b</sub>:** Ecart-type de l'ordonnée à l'origine

**S<sub>b</sub><sup>2</sup>:** Variance de l'ordonnée à l'origine

**S<sub>E</sub><sup>2</sup>:** Variance due à l'erreur expérimentale

**S<sub>I</sub><sup>2</sup>:** Variance due à la regression

**S<sub>R</sub><sup>2</sup>:** Variance Résiduelle

**S<sub>T</sub><sup>2</sup>:** Variance Totale

**t:** t de student

**x<sub>ij</sub>:** Valeur brute indépendante

$\bar{X}$ : Moyenne des valeurs  $x_i$  du groupe j

$\bar{\bar{X}}$ : Moyenne des valeurs  $x_i$  des k groupes

$y_{ij}$ : Valeur brute indépendante

$\bar{y}_j$ : Moyenne des valeurs  $y_i$  du groupe  $j$

$\bar{\bar{y}}$ : Moyenne des valeurs  $y_i$  des  $k$  groupes

# Table des matières :

Introduction .....	1
Présentation de l'organisme .....	3

## Partie Bibliographique

### Chapitre 1 : Généralité sur « l'Aténor 100 mg »

1. Hypertension artérielle.....	5
1.1. Bêtabloquant.....	6
1.1.1. Structure chimique .....	6
1.1.2. Pharmacocinétique.....	6
2. Présentation du médicament « Aténor 100 mg ».....	7
2.1. Composition.....	7
2.2. Descriptif de l'Aténor 100 mg .....	9
2.3. Pharmacocinétique.....	10

### Chapitre 2 : Contrôle qualité d'un médicament

1. Contrôle qualité.....	11
2. Types de contrôle.....	11
2.1. Contrôle physico-chimique.....	11
2.2. Contrôle microbiologique.....	13

### Chapitre 3 : Validation analytique

1. Définition.....	14
2. But de la validation analytique.....	14
3. Aspect réglementaire.....	14
4. Critères de validation analytique.....	15
4.1. Spécificité.....	16
4.2. Exactitude.....	16
4.3. Fidélité.....	16
4.4. Linéarité.....	17
4.5. Limite de détection.....	17
4.6. Limite de quantification.....	17
4.7. Sensibilité.....	17

## Partie Pratique

### Chapitre 4 : Matériel et Méthodes

1.	Processus de fabrication de l'Aténor 100 mg .....	18
2.	Contrôle qualité.....	20
2.1.	Contrôle physico-chimique.....	20
2.1.1.	Matériel.....	20
2.1.2.	Méthodes.....	21
2.1.2.1.	Contrôle de l'aspect.....	21
2.1.2.2.	Masse moyenne et uniformité de masse.....	21
2.1.2.3.	Test de désagrégation.....	21
2.1.2.4.	Identification et dosage du principe actif.....	21
2.1.2.4.1.	Préparation de la solution échantillon.....	22
2.1.2.4.2.	Préparation du standard de référence.....	22
2.1.2.5.	Test de dissolution.....	23
2.1.2.5.1.	Préparation du standard de référence.....	23
2.1.2.5.2.	Préparation des échantillons.....	23
2.2.	Contrôle microbiologique.....	24
2.2.1.	Matériel.....	24
2.2.2.	Méthodes.....	25
2.2.2.1.	Préparation de l'échantillon.....	25
2.2.2.2.	Dénombrement des germes aérobies totaux.....	25
2.2.2.3.	Dénombrement de moisissure et de levure totaux.....	25
2.2.2.4.	Recherche d'Escherichia-coli.....	25
3.	Validation de la méthode de dosage.....	27
3.1.	Matériel.....	28
3.2.	Méthode.....	28
3.2.1.	Préparation des solutions mères.....	28
3.2.1.1.	Solvant de dilution HCl 0,1 N à partir d'une solution de HCl à 37%..	28
3.2.1.2.	Standard d'étalonnage (A).....	28
3.2.1.3.	Solution placebo.....	28
3.2.1.4.	Standard de validation.....	29
3.2.2.	Choix de longueur d'onde .....	29
3.2.3.	Choix de l'intervalle de mesure à valider pour la méthode de dosage.....	29
3.2.4.	Critères de validation.....	29
3.2.4.1.	Spécificité.....	29

3.2.4.2. Linéarité.....	30
3.2.4.3. Exactitude.....	32
3.2.4.4. Fidélité.....	34
3.2.4.5. Limite de quantification (LQ).....	36
3.3. Dosage du comprimé avec la nouvelle méthode.....	36
3.3.1. Préparation de la solution échantillon.....	36
3.3.2. Préparation du standard de référence.....	36

## **Chapitre 5 : Résultats et discussion**

1. Contrôle qualité.....	37
1.1. Contrôle physico-chimique.....	37
1.1.1. Aspect.....	37
1.1.2. Masse moyenne et uniformité de masse.....	37
1.1.3. Test de désagrégation.....	38
1.1.4. Identification et dosage du principe actif.....	39
1.1.4.1. Identification.....	39
1.1.4.2. Dosage.....	39
1.1.5. Test de dissolution.....	40
1.2. Contrôle microbiologique.....	41
2. Validation de la méthode de dosage.....	42
2.1. Choix de la longueur d'onde.....	42
2.2. Critères de validation.....	42
2.2.1. Spécificité.....	42
2.2.2. Linéarité.....	43
2.2.3. Exactitude.....	49
2.2.4. Fidélité.....	51
2.2.5. Limite de quantification.....	52
2.3. Dosage du comprimé avec la nouvelle méthode.....	53
Conclusion.....	54

Références bibliographique

Glossaire

Annexes

Résumé

# Liste des figures

Figure 01 : Laboratoire Pharmalliance.....	3
Figure 02 : Structure générale des bêtabloquants.....	6
Figure 03 : Image photographiée de l'Aténor 100 mg.....	7
Figure 04 : Schéma décrivant le procédé de fabrication de l'Aténor 100 mg.....	19
Figure 05 : Schéma récapitulatif des analyses microbiologiques de l'Aténor 100 mg.....	26
Figure 06 : Schéma résumant les différentes étapes réalisées pour préparer la gamme de linéarité sur le standard d'étalonnage.....	30
Figure 07 : Schéma résumant les différentes étapes réalisées pour préparer la gamme de linéarité sur la forme pharmaceutique reconstituée .....	30
Figure 08 : Schéma résumant les différentes étapes réalisées pour préparer la gamme de fidélité.....	35
Figure 09 : Image photographiée des 2 faces du comprimé Aténor 100 mg .....	37
Figure 10 : Spectre UV-visible du standard (Aténolol) et de la solution du comprimé.....	39
Figure 11 : Spectre d'absorption de l'Aténolol entre 200 nm et 400 nm.....	42
Figure 12 : Droite de regression linéaire moyenne du principe actif seul et son équation.....	44
Figure 13 : Droite de regression linéaire moyenne de le FPR et son équation.....	45

# Liste des tableaux

Tableau 01 : Caractéristiques de l'Aténolol .....	7
Tableau 02 : Caractéristiques des excipients .....	8
Tableau 03 : Propriété de l'Aténor 100 mg.....	9
Tableau 04 : Les différents essais physico-chimiques exigés par les pharmacopées pour le contrôle des comprimés.....	12
Tableau 05 : Récapitulatif des critères de validation.....	15
Tableau 06 : Test d'existence d'une pente significative.....	31
Tableau 07 : Validité de la droite de regression.....	32
Tableau 08 : Test de validité des moyennes.....	34
Tableau 09 : Résultats de la masse moyenne .....	37
Tableau 10 : Résultats du test de désagrégation .....	38
Tableau 11 : Données sur la solution standard de référence pour le dosage.....	39
Tableau 12 : Résultats du dosage du comprimé de l'Aténor 100 mg .....	40
Tableau 13 : Données sur la solution standard de référence pour la dissolution.....	40
Tableau 14 : Résultats du test de dissolution.....	40
Tableau 15 : Résultats du contrôle microbiologique.....	41
Tableau 16 : Résultats d'étude de la spécificité.....	42
Tableau 17 : Résultats de linéarité du principe actif .....	43
Tableau 18 : Résultats de linéarité de la forme pharmaceutique reconstituée.....	44
Tableau 19 : Pentes, ordonnées à l'origine et coefficient de corrélation des droites de régression linéaire moyenne de la forme reconstituée et du principe actif.....	45
Tableau 20 : Résultats du test d'existence d'une pente significative pour la droite de régression linéaire de la forme pharmaceutique reconstituée.....	46

Tableau 21 : Résultats du test d'existence d'une pente significative pour la droite de régression linéaire du principe actif seul .....	46
Tableau 22 : Résultats du test de comparaison des pentes des droites de régression linéaire de la forme reconstituée et du principe actif seul.....	47
Tableau 23 : Résultats du test de comparaison des ordonnées à l'origine des droites de régression linéaire de la forme reconstituée et du principe actif seul.....	47
Tableau 24 : Résultats du test de comparaison des ordonnées à l'origine des droites de régression linéaire de la forme reconstituée et du principe actif seul avec zéro .....	48
Tableau 25 : Résultats du test de validité de la droite de régression du principe actif seul.....	48
Tableau 26 : Résultats du test de validité de la droite de régression du principe actif seul.....	48
Tableau 27 : Résultats du taux de recouvrement pour l'évaluation de l'exactitude.....	49
Tableau 28 : Résultats du test de Cochran.....	50
Tableau 29 : Résultats du test de validité des moyennes.....	50
Tableau 30 : Résultats de l'intervalle de confiance.....	50
Tableau 31: Absorbances mesurées et paramètres calculés pour l'évaluation de la répétabilité .....	51
Tableau 32 : Absorbance obtenus dans l'évaluation de la fidélité intermédiaire.....	51
Tableau 33 : Taux de recouvrement individuels de la fidélité intermédiaire .....	52
Tableau 34 : Résultats du test de Cochran pour la fidélité intermédiaire.....	52
Tableau 35 : Données sur la solution standard de référence pour le dosage .....	53
Tableau 36 : Résultats du dosage du comprimé avec la nouvelle méthode.....	53

# *Introduction générale*

# Introduction Générale

---

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale, tout en respectant les exigences de base pour assurer : la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité du produit.

Le marché du médicament en Algérie ne cesse de croître et les industriels multiplient les gammes de produits afin d'augmenter leur bénéfice d'une part et répondre à la demande des patients d'autre part. Selon le cabinet Oxford Business Group, l'évolution de la production locale du médicament entre 2008 et 2018 est passée de 25 % à 65 %. Le 18 février 2021, Monsieur Lotfi Benbahmed, ministre de l'industrie pharmaceutique, explique dans le quotidien « liberté » que la production nationale assure actuellement jusqu'à 54 % des besoins du marché national. La valeur du marché local est estimée à 4,3 milliards de dollars dont 2,3 sont satisfaits localement.

Aujourd'hui, l'Algérie enregistre plus de 80 laboratoires de production de générique. Parmi eux, on trouve « PHARMALLIACE » qui occupe une place très importante dans le secteur de la santé. Cette industrie produit près de 500 tonnes et 750 000 litres de médicaments génériques par an, et dispose d'un laboratoire de contrôle de la qualité qui permet de déterminer la conformité de ses produits par rapports aux normes des pharmacopées et donc assurer leurs qualités.

Parmi l'ensemble des médicaments, on trouve un antihypertenseur « ATENOR 100 mg »: un comprimé sécable dont le principe actif est « l'ATENOLOL ».

Dans ce contexte, notre travail a deux objectifs : le 1<sup>er</sup> est d'effectuer le contrôle de la qualité du comprimé de l'Aténor 100 mg conformément aux normes de la pharmacopée Britannique 9<sup>ème</sup> édition. Le second, consiste à valider une méthode de dosage alternative plus écologique, moins nocive pour la santé et peu coûteuse, en utilisant le HCl 0,1 N comme solvant en suivant les recommandations de la SFSTP-ICH.

Les raisons principales qui ont mené à la validation de cette nouvelle méthode, sont les dangers d'explosion et d'incendie, de la forte toxicité et du coût élevé que représente le méthanol utilisé lors du dosage.

Ce manuscrit est divisé en deux parties :

## Introduction Générale

---

Une synthèse bibliographique dans laquelle on retrouve une présentation de l'organisme, des généralités sur le médicament « Aténor 100 mg », les différents contrôles réalisés sur les comprimés et l'essentiel sur la validation analytique.

Une partie expérimentale dans laquelle on a décrit les méthodologies du contrôle de la qualité et de la validation analytique ainsi que les résultats obtenus.

*Présentation de  
l'organisme*

# Présentation de l'organisme

---

## 1. Présentation de la société PHARMALLIANCE<sup>(1)</sup> :

Pharmalliance est une industrie pharmaceutique créée en 1997, initialement orienté vers le conditionnement, elle s'est développée très rapidement vers la production des médicaments génériques. Reconnue comme un des acteurs majeurs dans le secteur du médicament en Algérie, Pharmalliance a investi dans le transfert du savoir faire de l'étranger vers notre pays à travers une large gamme de produits touchant des domaines thérapeutiques prioritaires et variés à savoir : la cardiologie, la gastro-entérologie, la diabétologie, la gynécologie, la pédiatrie, la neurologie, etc. Tout en offrant un excellent rapport qualité/prix.



**Figure 1** : Laboratoire PHARMALLIANCE

L'activité de cette industrie repose sur des partenaires forts avec des laboratoires pharmaceutiques internationaux, grâce auxquels la société fabrique et distribue des produits sous licence en bénéficiant de leurs savoir faire dans la production, le contrôle et l'analyse.

Depuis 2015, cette entreprise produit 10 million de flacons de sirops et suspensions, plus de 70 million de suppositoires, 100 million de gélules et 320 million de comprimé par an tout en assurant que chaque médicament produit correspond aux normes réglementaires internationales les plus strictes (Pharmacopées Européenne 8<sup>ème</sup> édition et pharmacopée Britannique 9<sup>ème</sup> édition).

## Présentation de l'organisme

---

Pharmalliance, se situe à Ouled Fayet, Alger, elle s'étend sur plus de 4000 m<sup>2</sup> et comporte plusieurs locaux :

- Zones de Production.
- Laboratoire recherche et développement.
- Magasin central.
- Administration.
- Département d'assurance qualité.
- Laboratoire de contrôle qualité.
- Station de traitement des eaux.
- Poste de garde.

### **2. Présentation et description des activités du laboratoire de contrôle qualité :**

Le laboratoire contrôle qualité comprend :

- Une salle d'instrumentation : où l'on fait l'analyse quantitative et qualitative par différentes méthodes : chromatographie liquide (HPLC), spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-Visible, spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge et spectrophotométrie d'absorption atomique.
- Une salle de stabilité : où l'on surveille la dégradation du médicament selon la température et l'humidité.
- Une salle de pesé.
- Une salle des échantillons dans laquelle les échantillons de matières premières et de produits finis sont conservés pour le contrôle.
- Une salle physico-chimique : où l'on fait les différentes mesures (PH- conductivité...), préparations (Solutions standards, dilutions,...) et où les réactifs sont conservés.
- Une salle pharmacotechnie équipée de dissolutest et d'appareil à désagrégation.
- Un bureau du responsable de laboratoire.
- Une salle de documentation.
- Laboratoire de microbiologie.
- Une salle de stockage de verrerie.

*Partie*

*Bibliographique*

# *Chapitre 1 :*

**Généralité sur le médicament  
« ATENOR 100 mg »**

L'Organisation Mondiale de la Santé a classifié l'hypertension artérielle comme étant la plus meurtrière des facteurs de risque cardio-vasculaire. Elle présente un problème majeur de santé publique dans toutes les régions du globe.

L'hypertension artérielle est la maladie la plus répandue dans le monde, elle touche un adulte sur trois. Elle représente un facteur de risque des autres pathologies cardiovasculaires d'où sa gravité. <sup>(2)</sup> Ainsi, les chercheurs ont estimé qu'en 2025 près 29,2 % de la population adulte sera hypertendu, soit 1,56 milliards d'individus. <sup>(3)</sup> Aujourd'hui, l'Algérie n'échappe pas à ce fléau, d'après le professeur R. Remache, président de la société Algérienne de l'hypertension artérielle (SAHA), près de 14 million de la population adulte de notre pays, soit 35% sont atteint d'HTA en fin 2016, et 50 % des hypertendus sont méconnus. <sup>(4)</sup>

Cette forte prévalence de l'hypertension artérielle a incité les industries pharmaceutiques, tel que PHARMALLIANCE à apporter leurs contributions pour trouver des solutions à ce problème : Produire localement des médicaments anti hypertenseurs afin de garantir leurs disponibilités au profit de tout les patients et de réduire leurs importations.

Parmi ces médicaments, on trouve « l'Aténolol » fabriqué sous le nom de « Aténor » avec un dosage de 100 mg. Ce médicament a été mis sur le marché Algérien en 2001<sup>(1)</sup> en maîtrisant l'ensemble des paramètres et propriétés qui permettent d'assurer la sécurité des patients, et de garantir qu'il répond aux normes les plus strictes en termes de contrôle de la qualité.

### **1. Hypertension Artérielle :**

La pression artérielle (PA) est la force que le sang exerce sur la paroi des artères. Une pression artérielle élevée peut entraîner des lésions au niveau des vaisseaux sanguins, des caillots et des hémorragies à partir du point de rupture du vaisseau. Si elle est trop basse, le flux sanguin à l'intérieur des lits tissulaires peut être inapproprié et causer un danger pour les organes essentiels. <sup>(5)</sup>

Elle correspond à deux mesures :

- La PA maximale appelée systolique « PAS » : exercée par le sang sur les parois artérielles lors de la phase de contraction ventriculaire. Elle est d'environ 120 mm Hg.
- La PA minimale appelée Diastolique « PAD » : exercée par le sang sur les parois artérielles pendant la phase de relaxation ventriculaire. Elle est d'environ 80 mm Hg.

On parle d'hypertension artérielle chez l'adulte lorsque la PA systolique est supérieur ou égale à 140 mm Hg et la PA diastolique est supérieure ou égale à 90 mm Hg. <sup>(6)</sup>

Il existe plusieurs familles de médicaments anti-HTA parmi eux: les «BÊTA BLOQUANTS».

### 1.1. Bêta bloquant :

Un bêtabloquant est un médicament antagoniste, sélectif utilisé en cardiologie pour bloquer l'action des médiateurs du système adrénergique tels que l'adrénaline. <sup>(7)</sup>

Au niveau cardiaque, le blocage des récepteurs  $\beta_1$  entraîne une baisse de la fréquence cardiaque, donc de la pression artérielle. <sup>(8)</sup>

Au niveau rénal, le blocage des récepteurs  $\beta_1$  de l'appareil juxta-glomérulaire entraîne une diminution de la sécrétion de la rénine; il s'ensuit une baisse du taux d'angiotensine II et d'aldostérone, ce qui amène une baisse de la pression artérielle. <sup>(8)</sup>

Toutefois, les bêtabloquants ont beaucoup plus une action cardiaque. Ils sont notamment classés en fonction de leur cardio-sélectivité en deux types : <sup>(7)</sup>

➤  $\beta$ -bloquants non-cardiosélectifs :

Antagoniste  $\beta_1$  et  $\beta_2$  : bloquent à la fois les récepteurs  $\beta_1$  cardiaques et  $\beta_2$  des autres organes (poumons).

➤  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs :

Antagoniste  $\beta_1$  : bloquent seulement les récepteurs  $\beta_1$  cardiaques.

#### 1.1.1. Structure chimique :

La structure générale des bêtabloquants est :

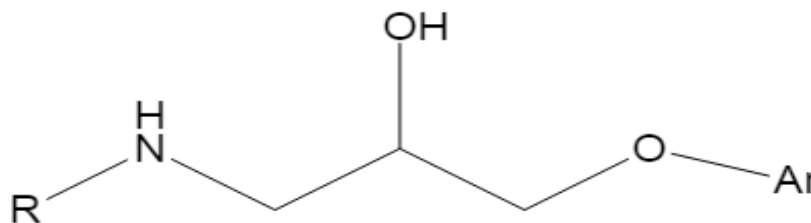


Figure 2: Structure générale des Bêtabloquants

Ar : Noyau aromatique

R : groupement isopropyle ou tertio-butyle

### 1.1.2. Pharmacocinétique :

Certains bêtabloquants comme le propranolol sont liposolubles ( $\log P = 3,65$ ), traversent facilement les membranes cellulaires. Ils sont rapidement absorbés par voie digestive et diffusent dans tout l'organisme, y compris dans le cerveau. Ils sont métabolisés au niveau hépatique en dérivés hydrosolubles et ont une demi-vie plasmatique relativement courte ce qui nécessite des administrations plus fréquentes. <sup>(7) (9) (10)</sup>

A l'inverse, il existe des bêtabloquants hydrosolubles tel que l'aténolol ( $\log P = 0,23$ ), qui ont une bonne biodisponibilité, une demi-vie plasmatique plus longue et une élimination principalement urinaire sous forme inchangée. <sup>(7) (10)</sup>

### 2. Présentation du médicament « ATENOR 100 mg » :



**Figure 3 :** Image photographiée de l'Aténor 100 mg

- Forme et présentation : Comprimé sécable, par voie orale, boîte contenant 30 comprimés.
- Classe pharmaco-thérapeutique : Bêta bloquant sélectif.

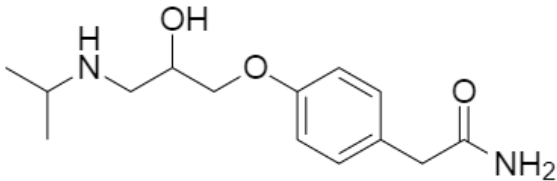
#### 2.1. Composition :

L'Aténor 100 mg est composé de deux sortes de substances :

- **Principe actif** : Aténolol (Dénomination Commune Internationale)

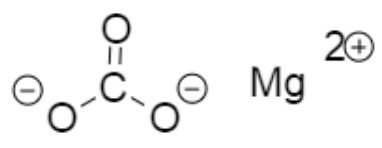

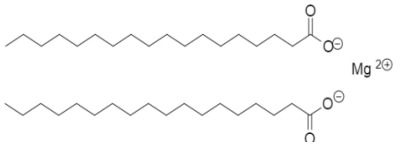
**Tableau 1 :** Caractéristique de l'Aténolol. <sup>(11)(12)</sup>

Nom chimique	4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy] phényle acétamide.
Formule	$C_{14}H_{22}N_2O_3$

Masse Molaire	266,3 g/mol
Structure	
Aspect	Poudre blanche.
Solubilité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peu soluble dans l'eau.</li> <li>- Soluble dans l'éthanol anhydre.</li> <li>- Soluble dans le méthanol.</li> <li>- Soluble dans le HCl.</li> </ul>

➤ **Excipients:**

**Tableau 2 :** Caractéristiques des excipients. <sup>(11)(12)</sup>

Excipient	Rôle	Propriétés	Structure
Carbonate de magnésium	Diluant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formule : <math>MgCO_3</math></li> <li>- Aspect : Poudre blanche.</li> <li>- Masse Molaire : 84,3 g/mol.</li> <li>- Soluble dans l'eau.</li> </ul>	
Laurylsulfate de sodium	Liant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formule brute : <math>C_{12}H_{25}NaO_4S</math></li> <li>- Aspect : Poudre Blanche.</li> <li>- Soluble dans l'eau.</li> <li>- Masse molaire : 288,37 g/mol.</li> </ul>	
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formule brute : <math>C_{36}H_{70}MgO_4</math></li> <li>- Masse Molaire : 591,24 g/mol.</li> <li>- Insoluble dans l'eau.</li> <li>- Aspect : Poudre Blanche.</li> </ul>	
Amidon de maïs	Liant Diluant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspect : Poudre blanche.</li> <li>- Insoluble dans l'eau.</li> <li>- Formule brute : <math>(C_6H_{10}O_5)_n</math></li> </ul>	

Gélatine en poudre	Liant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspect: Grain transparent légèrement jaunâtre.</li> <li>- soluble dans l'eau chaude.</li> </ul>
--------------------	-------	--

## 2.2. Descriptif de l'Aténor 100 mg:

Le tableau suivant présente les différentes propriétés de l'Aténor 100 mg.

**Tableau 3 :** Propriétés de l'Aténor 100 mg. <sup>(12)</sup>

Propriétés de l'Aténor 100 mg	Descriptions
Indications Thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension artérielle.</li> <li>- Prévention des crises d'angine de poitrine.</li> <li>- Certains troubles du rythme cardiaque.</li> <li>- Après un infarctus du myocarde.</li> </ul>
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 cp d'Aténor 100 mg par jour en une seule prise, le matin.</li> </ul>
Mode d'administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voie orale.</li> <li>- Avaler le comprimé avec une boisson.</li> </ul>
Contre indication	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents d'allergie à l'Aténolol ou à l'un des composants de ce produit.</li> <li>- Antécédents d'asthme.</li> <li>- Défaillance de la fonction du cœur (insuffisance cardiaque) non contrôlée par le traitement.</li> <li>- Hypotension (diminution de la PA).</li> <li>- Rythme cardiaque ralenti inférieur à 45-50 battements par min.</li> </ul>
Mise en garde	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'utilisation du médicament n'est pas recommandée pour les enfants.</li> <li>- Ne jamais interrompre le traitement brutalement sans avis du médecin, en particulier en cas d'angine de poitrine.</li> <li>- Sportif : le médicament contient une substance susceptible de rendre positif certains tests antidopage.</li> </ul>
Condition de conservation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.</li> </ul>

Effet indésirables	<ul style="list-style-type: none"><li>- Douleurs abdominale, nausées, vomissement, fatigue.</li><li>- Refroidissement des mains et des pieds.</li><li>- Ralentissement du pouls.</li><li>- Diminution du sucre dans le sang (hypoglycémie).</li><li>- Troubles respiratoires chez les patients asthmatique ou ayant des antécédents d'asthme.</li></ul>
--------------------	---

### 2.3. Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique de l'aténolol est linéaire. Diverses études ont montré l'absence de modification de la pharmacocinétique de l'Aténolol en fonction de l'âge. <sup>(13)</sup>

➤ **Absorption :** <sup>(14)(15)</sup>

- Administré par voie orale, l'aténolol a une biodisponibilité d'environ 50 %.
- La concentration plasmatique maximale est observée entre 2h - 4h.

➤ **Distribution :** <sup>(15)</sup>

- La fixation aux protéines plasmatiques est faible (<10%).
- Le volume de distribution est d'environ 75 L.

➤ **Métabolisme et élimination :** <sup>(16)</sup>

- Le métabolisme de l'aténolol est minime.
- Environ 80 % - 90 % de la dose absorbée est éliminée dans les urines.
- La clairance est d'environ 100 ml/min.
- La demi-vie plasmatique est de 5h – 9h.

### 2.4. Pharmacodynamique :

L'Aténolol est un bêtabloquant sélectif. Il possède les propriétés suivantes: <sup>(17)</sup>

- Activité bêta bloquante  $\beta_1$  cardiosélective.
- Effet anti-arythmique.
- Absence de pouvoir agoniste partielle (activité sympathomimétique intrinsèque).

La PAS est réduite dans les 45 min après administration du médicament. En revanche, la PAD est diminuée après 3h - 4h de la prise du médicament. <sup>(15)</sup>

*Chapitre 2 :*

**Contrôle qualité**

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et n'exposant les utilisateurs à aucun risque lié à la sécurité, la qualité, ou l'efficacité du médicament. Pour cela, des tests sont réalisés tout au long de la chaîne de production, à partir de la matière première jusqu'au produit fini. Le contrôle qualité comporte des analyses physico-chimiques et microbiologiques qui sont indispensables pour aboutir à un produit conforme aux spécifications préétablies.

### **1. Contrôle de la qualité :**

Selon l'ISO « International Standard Organisation », le mot « Qualité » représente l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. <sup>(18)</sup>

Donc, la qualité d'un médicament est la caractéristique à réaliser pour répondre aux besoins du patient.

De ce fait, le contrôle de la qualité est un élément des bonnes pratiques de fabrication au cours duquel des échantillons de médicaments sont testés par rapport à des normes de qualité spécifique. Il concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécification et l'analyse, ainsi que l'organisation, la documentation et les procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués. <sup>(19)</sup>

Le but du contrôle de qualité d'un médicament est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas la conformité des exigences figurant dans le dossier de l'autorisation de la mise sur le marché « AMM » ou à une pharmacopée.

L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments, mais encore de l'innocuité et l'efficacité de leur principe actif. <sup>(20)</sup>

### **2. Types de contrôles :**

#### **2.1. Contrôle Physico-chimique :**

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité physique et chimique des médicaments avant sa mise sur le marché.

Ces tests consistent à: <sup>(11)</sup>

Déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...).

- Identifier et doser le ou les principes actifs.
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification.
- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, pH, ...).

**Tableau 4 :** les différents essais physico-chimiques exigés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des comprimés. <sup>(11)(18)</sup>

Essais	Objectif	Méthodes analytiques utilisées
Aspect	Permet de révéler les anomalies en cas d'un défaut de production ou de conservation.	- Examen visuel.
Identification	Confirme la présence du principe actif dans le comprimé.	- Spectrophotomètre UV-Visible. - HPLC. - Spectrométrie IR. - CCM.
Uniformité de masse	Assure qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange (poudre, granulés) a été suffisamment précise et uniforme.	- Masse moyenne à l'aide d'une balance analytique.
Test de dissolution	Assure qu'une fois administrer, le comprimé libère le principe actif pour le mettre à disposition de l'organisme afin de garantir l'effet thérapeutique.	- Détermination de la vitesse de dissolution de la substance active à l'aide d'un dissolutest.
Dosage	Assure que la quantité du principe actif déterminé sur le même lot se trouve dans la limite des concentrations exigées par les pharmacopées.	- Spectrophotomètre UV-Visible. - HPLC.
Désagrégation	Détermine l'aptitude du cp à se désagréger en un temps précis en milieu liquide dans des conditions bien définies.	- Mesure du temps de désagrégation se fait à l'aide d'un appareil à désagrégation.

**2.2. Contrôle microbiologique :** <sup>(21)(22)</sup>

Ce type de contrôle concerne les micro-organismes vivants tels que les levures, moisissures, bactéries et virus. Ces organismes ont besoin, pour se développer et se multiplier, de conditions d'humidité et de chaleur. Il faut donc veiller à maîtriser ces différents paramètres afin de minimiser le risque de leurs développements.

Le contrôle microbiologique est un élément fondamental pour assurer l'innocuité et la stabilité du médicament pendant toute sa durée de validité. Il permet de garantir une bonne qualité hygiénique du produit, et donc de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication.

# *Chapitre 3 :*

## **Validation analytique**

Le contrôle de la qualité est une étape essentielle pour assurer l'efficacité et l'innocuité du médicament. Cependant, les laboratoires sont dans l'obligation de démontrer et de prouver que les méthodes employées, mesurent, quantifient et évaluent de manière exacte, et répondent aux objectifs assignés. Ainsi, la validation des méthodes est un élément primordial pour l'obtention des résultats fiables.

Cette validation est fondée sur une analyse statistique basée sur un certain nombre de critères et conduite selon une procédure expérimentale stricte qui permet de donner des résultats fiables.

### **1. Définition:**

La validation d'une méthode est la procédure par laquelle on démontre, preuves expérimentales à l'appui, que les performances de la méthode permettent de répondre aux exigences de l'usage auquel elle est destinée. Il existe plusieurs degrés de validation ; suivant la nature de la méthode et ce à quoi elle est destinée. <sup>(23)</sup>

### **2. But de la validation analytique :**

La validation des méthodes analytiques a pour principal objectif de s'assurer qu'une méthode analytique donnera des résultats suffisamment fiables et reproductibles, compte tenu du but de l'analyse. Il faut donc définir correctement à la fois les conditions dans lesquelles la méthode sera utilisée et le but dans lequel elle sera employée. <sup>(24)</sup>

### **3. Aspect réglementaire de la validation :**

En Algérie, il n'existe pas de réglementation nationale, les industries ont recours à la réglementation internationale, à savoir :

- **Des *guidelines ICH* (International Conference on Harmonization) :**

Deux guidelines ont été dédiés à la validation analytique : Q2: «Analytical Validation» <sup>(26)</sup>

- Q2A: «Text on Validation of Analytical Procedures »: Présente une discussion sur les caractéristiques qui doivent être prises en compte au cours de la validation des méthodes analytiques. <sup>(25)</sup>

- Q2B : «Methodology» : Son but est de fournir des conseils et recommandations sur la manière d'appréhender les différentes caractéristiques de la validation pour chaque méthode analytique. En outre, le document fournit une indication sur les données qui devraient être présentées dans un dossier d'enregistrement. <sup>(25)</sup>

En 2005, les deux guidelines Q2A et Q2B ont été regroupé en une seule ligne: Q2(R1) « Validation des procédures analytiques : Text and Methodology ». <sup>(25)</sup>

- **SFSTP** (*Société Française des Sciences Techniques et Pharmaceutiques*) : Présente les recommandations réglementaires communément admises et appliquées dans l'industrie pharmaceutique nationale et une démarche statistique pour la validation d'une procédure analytique. <sup>(26)</sup>

Deux guides ont été élaborés : <sup>(26)</sup>

- En 1992 pour les spécialités pharmaceutiques: «Guide de validation analytique : rapport d'une commission SFSTP »

- En 1997 pour les analyses en milieu biologique: « Méthode chromatographique de dosage dans le milieu biologique : stratégie de validation. Rapport d'une commission SFSTP ».

En 2003 – 2006, une nouvelle commission SFSTP a proposé de revoir certains critères en gardant les même bases de validation recommandées en 1992 :« Validation des procédures analytiques quantitative : Harmonisation des démarche ». Cette nouvelle démarche s'est basée sur l'approche statistique et expérimentale «le profil d'exactitude», qui facilite la prise de décision concernant la méthode à valider. <sup>(23)</sup>

Les deux guides (ICH et SFSTP) appliqués dans l'industrie pharmaceutique permettent d'optimiser le nombre d'essais à réaliser et satisfaire l'étude des critères de validation : Accepter les méthodes valides et de rejeter les procédures qui ne sont pas suffisamment exactes. <sup>(27)</sup>

#### 4. Critères de la validation analytique :

**Tableau 5 :** tableau récapitulatif des critères de validation. <sup>(27)</sup>

Critère	Type d'analyse		
	Dosage	Impureté	Identification
		Quantitatif	Essais limite
Exactitude	+	+	-
Spécificité	+	+	+
Fidélité :		+	
- Répétabilité	+	+	-
- Fidélité intermédiaire	+	+	-

Linéarité	+	+	-
Limite de détection	-	+	+
Limite de quantification	-	+	-
Intervalle de mesure	+	+	-

– : Caractéristique qui n'est normalement pas évaluée.

+ : Caractéristique normalement évaluée.

#### 4.1. Spécificité :

La spécificité d'une procédure analytique est sa capacité à permettre l'évaluation univoque de la substance analyser, en présence d'autres composés normalement présents.

Ces derniers peuvent inclure des impuretés, des produits de dégradation, la matrice, etc. Elle mesure le degré d'interférence de ces composés contenus dans l'échantillon assurant que le signal mesuré provient exclusivement de l'analyte.

Cette définition renvoie à plusieurs aspects <sup>(28)</sup> :

- Identification: Il s'agit de vérifier l'identité de la substance analysée.
- Pureté: Il s'agit de vérifier si les analyses permettent de déterminer avec exactitude la teneur en impuretés de la substance analysée (recherche des substances apparentées, métaux lourds, résidus de solvants, etc.)
- Dosage : Il s'agit d'obtenir un résultat indiquant exactement la concentration de la substance analysée.

#### 4.2. Exactitude :

L'exactitude correspond au degré de concordance entre la valeur obtenue et la valeur de référence ou la valeur considérée comme véritable par convention. <sup>(25)</sup>

#### 4.3. Fidélité :

La fidélité de la procédure d'analyse exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites. <sup>(24)</sup>

Elle est généralement représentée par l'écart-type ou par le coefficient de variation, calculé après avoir appliqué la méthode complète de façon répétée à un certain nombre d'échantillons identiques prélevés sur le même lot homogène de produit à analyser.

Elle fournit une indication sur les erreurs dues au hasard : manipulateur, matériel, réactifs préparés etc... <sup>(28)</sup>

La fidélité représente l'ensemble des caractéristiques de dispersion. Elle est évaluée à trois niveaux :

- **Répétabilité** : conditions où les résultats d'essais indépendants sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essais identiques dans le même laboratoire, par le même opérateur, utilisant le même équipement et pendant un court intervalle de temps. <sup>(29)</sup>
- **Fidélité intermédiaire** : conditions où les résultats d'essais indépendants sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essais identiques dans le même laboratoire, soit avec des opérateurs différents ou en utilisant des équipements différents ou pendant un intervalle de temps différent. <sup>(29)</sup>
- **Reproductibilité** : conditions où les résultats d'essais sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essais identiques dans différents laboratoires, avec différents opérateurs et utilisant des équipements différents. <sup>(29)</sup>

#### 4.4. Linéarité :

La linéarité d'une procédure d'analyse est sa capacité à obtenir, à l'intérieur d'un certain intervalle, des résultats directement proportionnels à la concentration (quantité) en substance à examiner dans l'échantillon. <sup>(24)</sup>

#### 4.5. Limite de détection :

La limite de détection d'une procédure d'analyse est la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon pouvant être détectée, mais non quantifiée comme une valeur exacte dans les conditions expérimentales décrites de la procédure. <sup>(25)</sup>

#### 4.6. Limite de quantification :

La limite de quantification est la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon pouvant être dosée dans les conditions expérimentales décrites avec une exactitude définie. <sup>(25)</sup>

#### 4.7. Sensibilité :

Une procédure est dite sensible si une faible variation de la concentration ou de la quantité d'analyte entraîne une variation significative de la réponse. <sup>(24)</sup>

# *Partie Pratique*

# *Chapitre 4:*

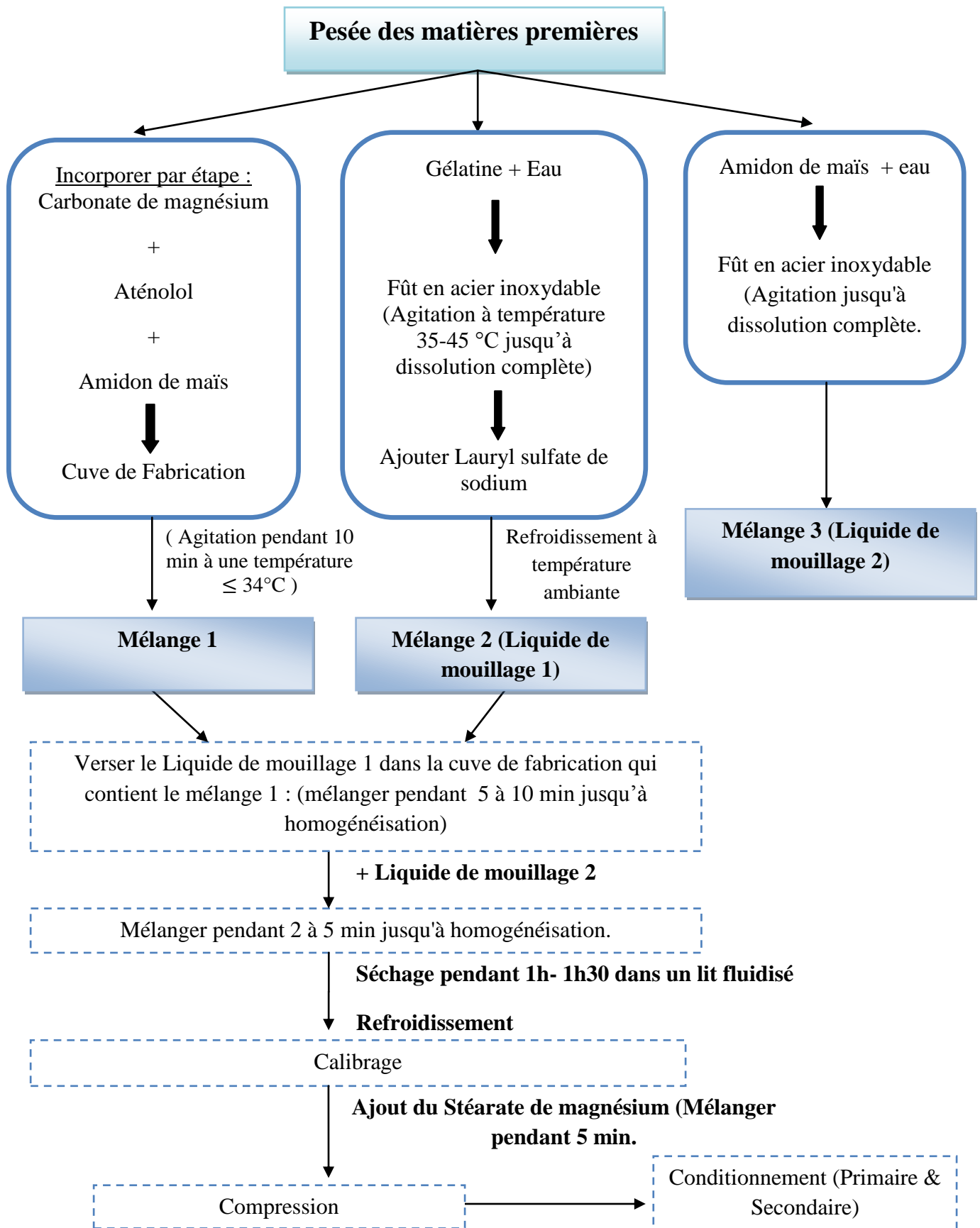
## **Matériel & méthodes**

Dans le cadre de cette étude expérimentale, notre démarche pour aboutir aux objectifs fixés est divisée en trois parties :

- La première partie concerne le processus de fabrication du médicament « ATENOR 100 mg »
- La deuxième partie s'intéresse au contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du produit fini.
- La troisième partie concerne la validation de la méthode de dosage de l'Aténolol dans le cp de l'Aténor en utilisant le HCl 0,1 N comme solvant.

### **1. Processus de fabrication de « L'ATENOR 100 mg »**

Les étapes de fabrication de « l'ATENOR 100 mg » sont décrites dans le schéma suivant :



**Figure 4 :** Schéma décrivant le procédé de fabrication de « L'Aténor 100 mg ».

## 2. Contrôle qualité :

Cette partie du travail a pour objet, le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de L'Aténor 100 mg, afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée Britannique 9<sup>ème</sup> édition et aux spécifications internes du laboratoire.

La partie expérimentale a été réalisée dans les différents laboratoires de PHARMALLIANCE ; à savoir, le laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique et le laboratoire de microbiologie.

### 2.1. Contrôle physico-chimique :

#### 2.1.1. Matériel :

##### - Matières premières et réactif :

- Principe actif : Aténolol (Fournisseur : Kopran).
- Aténor 100 mg :
  - Numéro de lot : 030/21
  - Fabrication : 04/2021
  - Péréemption : 04/2024
- Méthanol.
- Eau purifiée.

##### - Appareillages et équipements :

- Balance analytique type RADWAG (Annexe 1).
- Bain à ultra son type ULTRASONIC CLEANER (Annexe 2).
- Agitateur magnétique.
- Spectrophotomètre UV-visible type PERKIN ELMER (Annexe 3).
- Appareil de désagrégation type LABINDIA (Annexe 4).
- Dissolutest type PHARMA TEST (Annexe 5).

##### - Verrerie :

- Fioles jaugées : 100 ml – 50 ml.
- Pipettes : 5 ml – 10 ml.
- Pro-pipettes.
- Mortier et pilon.
- Béchers.

**2.1.2. Méthodes :****2.1.2.1. Contrôle de l'aspect :**

Un contrôle visuel a été fait sur 20 comprimés (cps) de l'Aténor 100 mg pour confirmer qu'ils ont été fabriqués correctement.

- Norme: Comprimé rond, blanc, inodore avec une barrette de sécabilité. <sup>(30)</sup>

**2.1.2.2. Masse moyenne et uniformité de masse :**

Peser individuellement à l'aide d'une balance de précision, 20 cps prélevés au hasard sur le lot. Déterminer ensuite la masse moyenne de ces 20 cps à laquelle on compare la masse individuelle de chaque cp.

- Normes : <sup>(30)(31)</sup>

- Masse moyenne: 415 mg  $\pm$  5 %

- Uniformité de masse: La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne trouver de 5 % mais aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10 %.

**2.1.2.3. Test de désagrégation :**

6 cps ont été placés au niveau des 6 tubes cylindriques, à raison d'un comprimé par tube, puis plongés dans un bain marie à  $37 \pm 2$  °C.

À partir du moment où les comprimés sont plongés dans le bain-marie et que les tubes commencent leur mouvement, le temps est chronométré jusqu'à la désagrégation complète des comprimés.

- Norme: temps  $\leq$  15 min. <sup>(30)</sup>

**2.1.2.4. Identification et dosage du principe actif :**

L'identification est réalisée par UV-Visible en comparant le spectre d'absorption de la solution échantillon à celui du standard. (Ce test à été effectué lors du dosage).

Le dosage de l'Aténolol dans les cps est réalisé par la mesure de la densité optique (DO) à 275 nm de la solution échantillon et de la solution du standard.

• **Mode opératoire :** Pour identifier et doser l'Aténolol dans le cp, nous avons préparé les solutions suivantes :

#### 2.1.2.4.1. Préparation de la solution échantillon :

Broyer finement 20 cps prélevés au hasard sur le lot, puis peser avec précision 415 mg de poudre et l'introduire dans une fiole jaugée de 100 ml. Compléter au volume de la fiole avec du méthanol et agiter pendant 30 min ensuite filtrer.

Prélever 5 ml de cette solution et compléter dans une fiole de 50 ml avec du méthanol.

#### 2.1.2.4.2. Préparation du standard de référence :

Introduire 50 mg d'Aténolol dans une fiole jaugée de 50 ml, compléter au volume avec du méthanol puis passer à l'ultra son jusqu'à dissolution complète.

Diluer 5 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 50 ml avec le même solvant.

- **Identification :** Après avoir préparé la solution échantillon et le Std de référence, on établit leurs spectres d'absorption de **400 nm à 200 nm**.
- **Dosage :** On mesure la DO des deux solutions à **275 nm**.
  - **Normes :** <sup>(30)(31)</sup>
  - Les spectres des deux solutions doivent être superposables.
  - Le pourcentage d'Aténolol dans le cp doit être dans l'intervalle [90,0 % - 110,0 %].
- **Calcul % dosage:**

Le calcul du pourcentage de l'aténolol se fait comme suit :<sup>(30)</sup>

$$\text{Aténolol \%} = \frac{\text{DO ech}}{\text{DO std}} \times \frac{\text{P std} \times \text{Mm}}{\text{P ech} \times 50} \times \text{T}$$

- DO ech : Absorbance de l'échantillon.
- DO std : Absorbance du standard.
- T : Pureté de l'étalon de travail exprimé en %.
- P std : Prise d'essai du standard exprimée en mg.
- P ech : prise d'essai de l'échantillon exprimée en mg.
- Mm : Masse moyenne du comprimé exprimée en mg.

#### 2.1.2.5. Test de dissolution :

Le test de dissolution de l'Aténor a été réalisé en utilisant un dissolutest à palette. Il consiste à déterminer le pourcentage de l'Aténolol dissous à partir de chaque comprimé en mesurant la DO à 275 nm des solutions échantillons et d'une solution standard de référence.

Ce test a été accompli dans les conditions suivantes :

- Durée de l'essai : **30 min** ;
  - Milieu de dissolution : **Eau purifiée** ;
  - Volume du milieu de dissolution : **900 ml** ;
  - Température du milieu de dissolution :  **$37 \pm 0,5$  °C** ;
  - Vitesse de rotation de la palette: **50 rotations par minute** ;
  - Temps de prélèvements : à **30 min** ;
  - Nombre de cp prélevé : **6**.
- Mode opératoire :

#### **2.1.2.5.1. Préparation du Std de référence :**

Peser 55,5 mg d'Aténolol et l'introduire dans une fiole jaugée de 100 ml, compléter au volume avec de l'eau purifié, puis agiter pendant 30 min.

Faire une dilution en prélevant 10 ml de cette solution dans une fiole de 50 ml et compléter avec de l'eau purifiée.

#### **2.1.2.5.2. Préparation des échantillons :**

Mettre 900 ml du milieu de dissolution dans chaque godet du dissolutest, chauffer et maintenir la température à  $37 \pm 0,5$  °C ; puis mettre les 6 cps individuellement dans chaque godet.

Après 30 min, prélever un volume d'environ 20 ml dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette à 10 mm au moins de la paroi du récipient, et filtré avec un filtre seringue avant la mesure de la DO.

➤ Norme: la quantité dissoute d'Aténolol après 30 min doit être supérieur à 80 %. <sup>(31)</sup>

- **Calcul du pourcentage dissolution:**

Le calcul du pourcentage de dissolution du comprimé ce fait comme suit : <sup>(30)</sup>

$$\% \text{ dissolution} = \frac{DO \text{ ech} \times [\text{std}] \times 900 \times T}{DO \text{ std} \times 100}$$

- DO ech : Absorbance de l'échantillon.
- DO std : Absorbance du standard.
- [Std] : concentration du standard en mg/ml.
- T : Pureté de l'étalon de travail exprimé en %.

## 2.2. Contrôle microbiologique :

Le contrôle microbiologique de l'Aténor 100 mg a été effectué sur le produit fini. Ce contrôle a pour but de dénombrer les germes aérobies totaux, levures et moisissures totales ainsi que la recherche spécifique d'Escherichia coli afin d'assurer l'absence des micro-organismes pathogènes.

### 2.2.1. Matériel :

#### - Appareillage et équipement :

- PSM (Poste de sécurité microbiologique).
- Bec bunsen.
- Incubateurs : 22 °C, 32 °C, 43 °C.

#### - Verrerie et accessoire :

- Flacons en verre 250 ml.
- Pipettes graduées stériles : 10 ml – 1 ml.
- Pipettes pasteur.
- Boîtes de Pétrie 90 mm.
- Marqueurs indélébiles.
- Gants.
- Compresses propres.
- Alcool à 70°.

#### - Milieux de culture :

- Bouillon TSE (Solution tampon peptone au chlorure de sodium).
- Bouillon TSB (Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja).
- Gélose TSA (Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja) .
- Milieu gélosé sabouraud dextrosé.
- Bouillon Mac conckey.
- Milieu gélosé Mac conckey.

**2.2.2. Méthode :****2.2.2.1. Préparation de l'échantillon :**

10 g de l'Aténor 100 mg ont été ajoutés dans 90 ml du tampon peptone au chlorure de sodium (TSE).

**2.2.2.2. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)**

Prélever 1 ml de l'échantillon et l'ensemencer en profondeur dans des boîtes de pétri vides et stériles puis rajouter le milieu TSA.

Incuber les boîtes à 33 °C pendant cinq jours. Faire la lecture après 48 h et après 5 jours.

**2.2.2.3. Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)**

Déposer 1 ml de l'échantillon dans des boîtes de pétri vides et stériles, puis rajouter le milieu Sabouraud Dextrosé.

Incuber les boîtes à 22 °C pendant 7 jours. Faire la lecture après 48 h et après 7 jours.

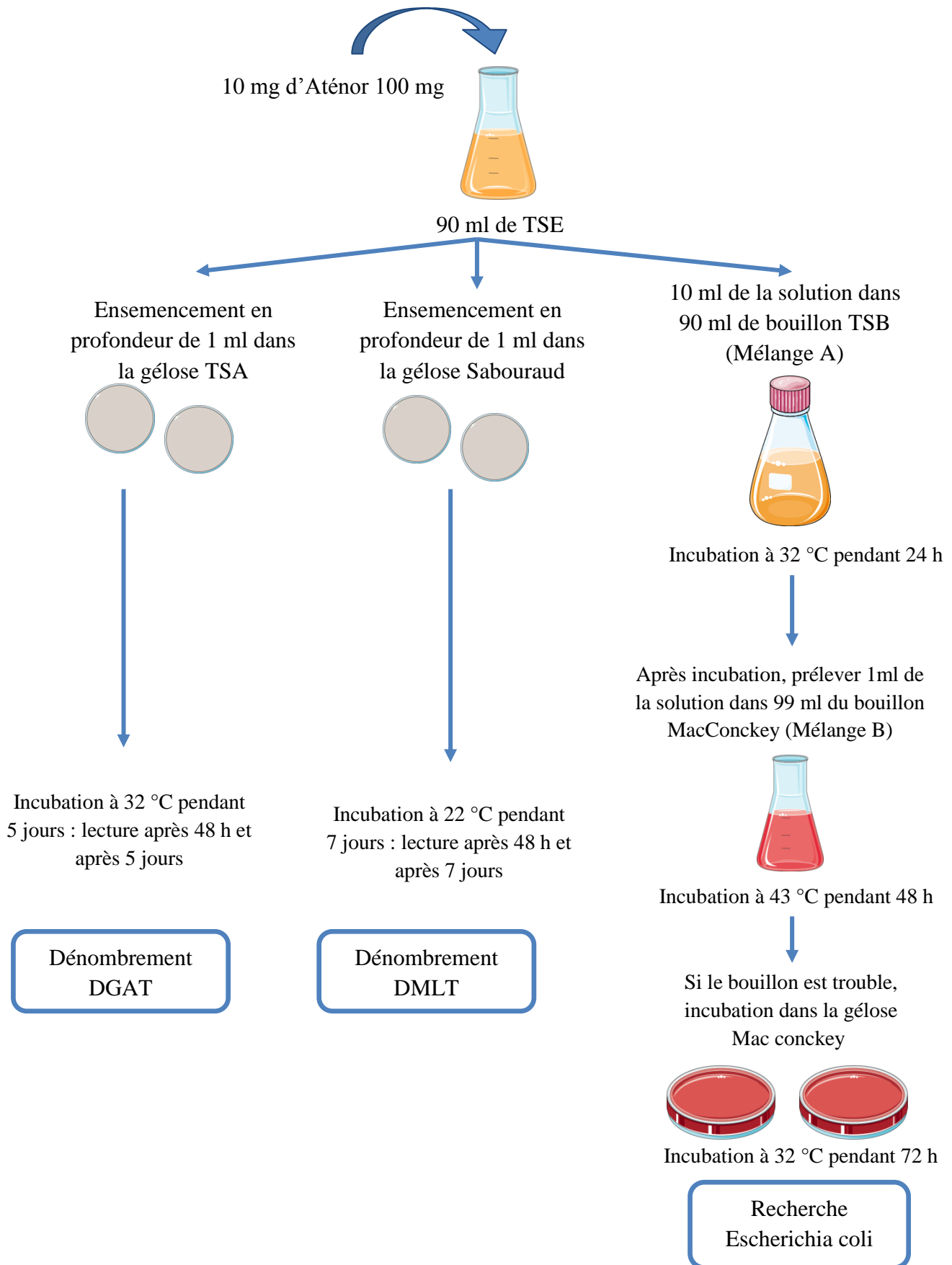
**2.2.2.4. Recherche d'Escherichia-coli :**

Pour rechercher le germe pathogène Escherichia-coli, 10 ml de l'échantillon ont été transféré dans 99 ml du milieu TSB et incubé à 33 °C pendant 24 h (Mélange A) : Milieu d'enrichissement qui favorise la croissance du germe recherché.

Après incubation, prélever 1 ml du mélange A et transférer dans 99 ml du milieu liquide Mac Conckey pour un 2<sup>ème</sup> enrichissement, incubé à 43 °C pendant 48 h (Mélange B).

Après incubation, si le mélange B présente un trouble avec une odeur et/ou un changement de couleur, faire une culture sur deux boîtes de pétries du milieu gélosé Mac Conckey et laisser incubé 72 h à 32°C.

Le schéma ci-dessous, décrit les différentes étapes du contrôle microbiologique :



**Figure 5** : Schéma récapitulatif des analyses microbiologiques de l'Aténor 100 mg.

### 3. Validation de la méthode du dosage :

De nombreuses méthodes analytiques ont été proposées pour doser l'aténolol que se soit en tant que matière première ou sous forme pharmaceutique (comprimé). Parmi ses méthodes, on trouve : la chromatographie liquide à haute performance HPLC avec détection UV et la spectrophotométrie UV-Visible en utilisant le méthanol comme solvant, ces dernières ont été décrites par les pharmacopées Américaine en 2003 et Britannique en 2001, respectivement. <sup>(32)</sup>

Cette partie du travail est consacrée pour la validation analytique pour doser l'aténolol sous forme pure et dans les comprimés pharmaceutiques. Cette validation est basée à la fois sur les critères du code SFSTP et ICH Q2(R1), en utilisant un spectrophotomètre UV-Visible avec HCl 0,1 N comme solvant.

En effet, notre choix pour remplacer le méthanol par le HCl 0,1 N se repose sur trois raisons importantes, à savoir : le coût, la sécurité et santé au travail ainsi que l'impacte sur l'environnement.

- Le coût : le prix du méthanol s'avère beaucoup plus élevé que le celui du HCl 0,1 N.
- Sécurité et santé : le règlement CLP « Classification, Labelling, Packaging » a classé le méthanol comme produit : (voir annexe 6)
  - **Inflammable** : le point éclair est de 12 °C (en coupelle fermée), dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air déclenchant ainsi des incendies et des explosions. <sup>(33)</sup>
  - **Dangereux pour la santé et toxique** : pénétrant par les différentes voies (respiratoire, digestive, ou cutané), une forte exposition au méthanol provoque des vertiges, troubles neurologiques, troubles visuelles et même la mort en raison de sa propriété de dépresseur du système nerveux centrale. <sup>(33)(34)</sup>

En revanche, le HCl 0,1 N est classé comme produit **corrosif** pour les métaux. (voir annexe 6)

- L'environnement : En raison de sa haute hydrosolubilité, le méthanol à un effet nocif sur la vie aquatique par rapport au HCl 0,1 N qui est diluée (contient 99% d'eau). <sup>(33)</sup>

Cependant, lors de notre étude, nous avons utilisé le HCl 37° auquel nous avons fait une dilution. Cet acide est considéré comme un produit **corrosif** et **moyennement dangereux pour la santé**. <sup>(35)</sup> (voir annexe 6)

La partie expérimentale à été faite au sein du Laboratoire de Physique et Chimie des Matériaux (LCPM) du département de chimie de l'université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou.

### 3.1. Matériel :

#### - Matière première et réactif :

- Aténolol : a été gracieusement fournis par PHARMALLIANCE.
- Mélange d'excipients du cp : fournis gracieusement par PHARMALLIANCE.
- Eau distillée.
- HCl 37°.

#### - Appareillage et équipement :

- Balance analytique.
- Spectrophotomètre UV-Visible.

#### - Verrerie :

- Pipettes : 0,5 ml/ 1 ml/ 10 ml/ 5ml/ 20ml.
- Fioles : 50 ml / 100 ml/ 2000 ml.
- Béchers.
- Entonnoir.
- Papier filtre.

### 3.2. Méthodes :

#### 3.2.1. Préparation des solutions mères :

##### 3.2.1.1. Solvant de dilution HCl 0.1 N à partir d'une Solution de HCl concentré à 37 % :

Pour préparer 2000 ml de HCl à 0,1 N, on préleve 16,6 ml de la solution de HCl (37 %) dans une fiole de 2000 ml et on ajuste avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

##### 3.2.1.2. Standard d'étalonnage (A) : solution Principe actif : Aténolol seul (Cc= 100 µg/ml)

Peser 10 mg d'Aténolol, mettre dans une fiole de 100 ml et compléter avec du HCl (0.1 N) jusqu'au trait de jauge.

La solution (A) est 10 fois moins concentré que la concentration théorique (Cc=1000 µg/ml).

##### 3.2.1.3. Solution placebo (B): (FPR sans la substance a analysé : Diluant + matrice)

Peser 31,5 mg du mélange d'excipients dans une fiole de 100 ml contenant du HCl 0,1 N, compléter jusqu'au trait de jauge. Agiter et filtrer la solution.

**3.2.1.4. Standard de validation** : Forme pharmaceutique reconstitué (FPR)

Std d'étalonnage (A) + Solution placebo (B)

**3.2.2. Choix de la longueur d'onde :**

Un balayage spectral a été réalisé dans le but de déterminer la longueur d'onde à laquelle le principe actif présente une absorbance maximale. Pour cela, on a procédé comme suit :

Prélever 5 ml de la solution (A) avec une pipette jaugé, mettre dans une fiole de 50 ml et compléter avec le HCl 0,1 N jusqu'au trait de jauge (Solution diluée: **Cc=10 µg/ml**).

Mesurer l'absorbance de la solution dans l'intervalle de [200 nm à 400 nm] et tracer le spectre d'absorption.

**3.2.3. Choix de l'intervalle de mesure à valider pour la méthode de dosage :**

Sachant que la méthode analytique à valider sera appliquée au cours de notre étude pour le dosage du principe actif, nous avons choisi de vérifier si cette méthode permet d'atteindre un degré acceptable de linéarité, d'exactitude et de fidélité sur un intervalle de mesure recommandé par l'ICH et SFSTP. Ainsi, l'intervalle de mesure à confirmer est couvert par une série de 5 concentrations allant de **60 % à 140 %** <sup>(28)</sup> de la concentration moyenne d'essai qui est **10 µg/ml**. Les 5 concentrations préparées sont les suivantes: 6– 8– 10 – 12 – 14 µg/ml.

**3.2.4. Critères de validation :****3.2.4.1. Spécificité :**

Pour évaluer la spécificité de la méthode de dosage de l'aténolol dans le cp de l'Aténor, nous devons démontrer l'absence d'interférence des excipients avec le principe actif. <sup>(28)</sup>

Nous avons analysé les solutions suivantes :

- Une solution de blanc contenant le solvant de dilution.
- Une solution placebo.
- Une solution du Std d'étalonnage à une concentration de 10 µg/ml : 5 ml de la solution (A) à été prélevé dans une fiole de 50 ml, puis complété avec le solvant de dilution jusqu'au trait de jauge.
- Une solution du Std de validation à une concentration de 10 µg/ml : 5 ml de la solution (A) + 5 ml de (B) ont été prélevé dans une fiole de 50 ml, puis compléter jusqu'au trait de

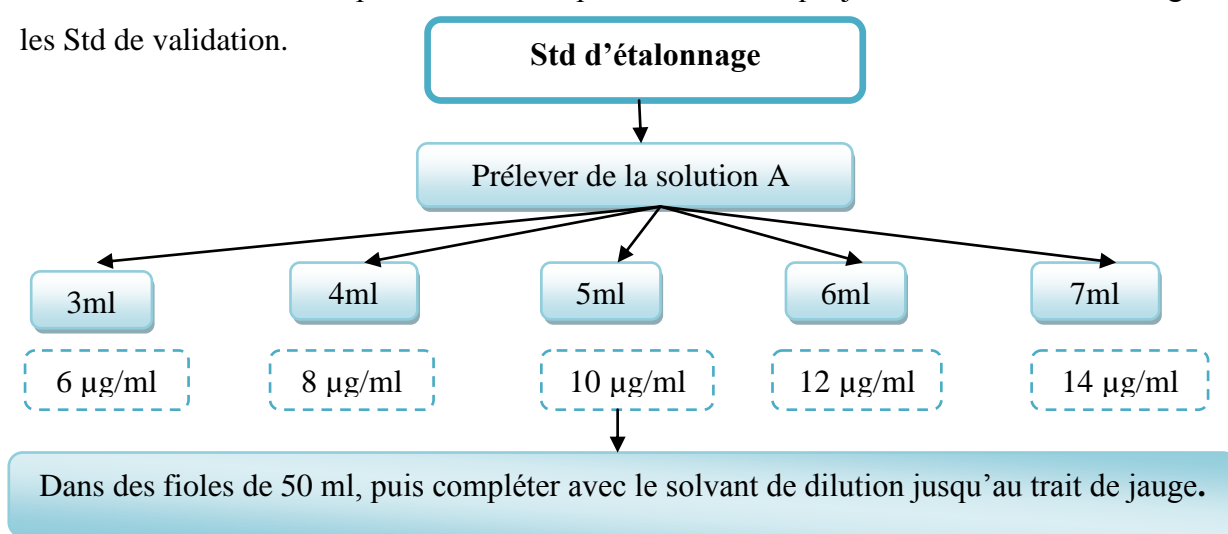
jauge avec le HCl 0,1 N.

➤ L'étude de la spécificité sera réalisée par comparaison des deux droites obtenues respectivement avec les standards de validation et les standards d'étalonnage. <sup>(37)</sup>

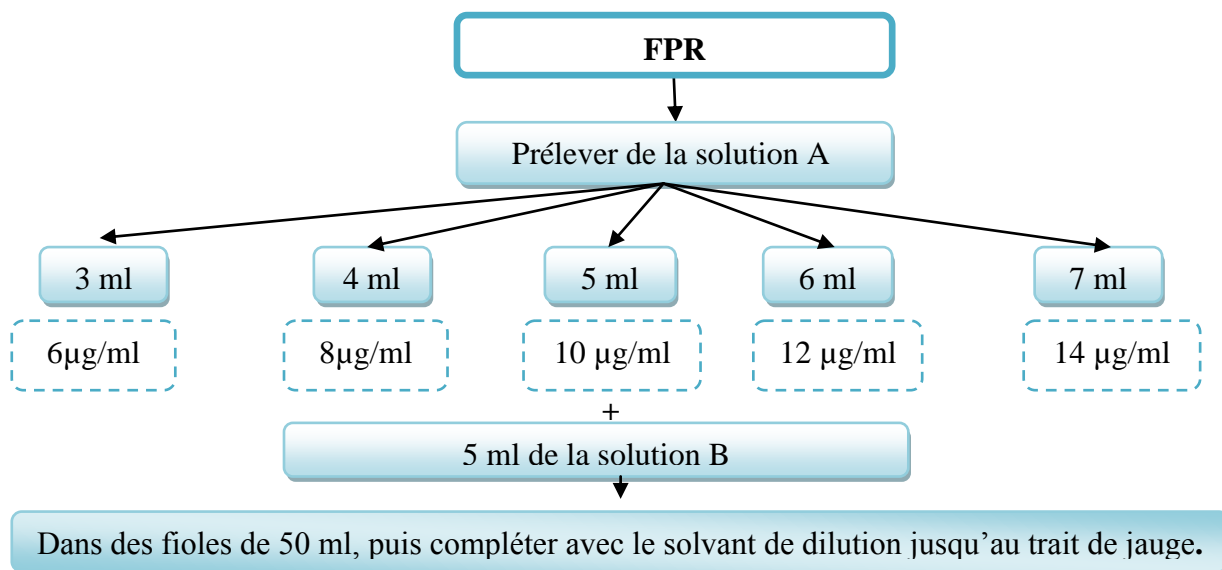
### 3.2.4.2. Linéarité :

L'évaluation de la linéarité est réalisée sur les Stds d'étalonnages (Principe actif seul) et les Std de validations (FPR). Cette évaluation se fera pendant 3 jours (n=3) à 5 concentrations différentes (k=5). <sup>(27)</sup>

Les schémas ci-dessous représentent les étapes réalisées chaque jour sur le Std d'étalonnage et les Std de validation.



**Figure 6 :** Schéma résumant les différentes étapes réalisées pour préparer la gamme de linéarité sur standard d'étalonnage.



**Figure 7 :** Schéma résumant les différentes étapes réalisées pour préparer la gamme de linéarité sur la FPR.

➤ **Évaluation:**

Pour évaluer la linéarité de la méthode de dosage de l'aténolol dans le cp de l'Aténor, il faut :

- Établir une droite de régression linéaire pour la FPR ainsi que pour le principe actif seul, avec leur équation (pentes et ordonnées à l'origine) et leur coefficient de corrélation (r).<sup>(36)</sup>
- Démontrer l'existence d'une pente significative au risque de 5% par un test de Fisher qui permet de confirmer la dépendance linéaire entre les variables X et Y:<sup>(36)</sup>

**Tableau 6:** test d'existence d'une pente significative.

Variation	DDL	Somme des carrées	Variance	F calculé
Variation totale	N - 1	$\sum T^2 = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n (y_{ij} - \bar{y})^2$		$F = \frac{S_I^2}{S_R^2}$
Variation due à la régression	1	$\sum I^2 = a^2 \sum_{j=1}^k n_j (\bar{X} - \bar{X})^2$	$S_I^2 = \sum I^2$	
Variation résiduelle	N - 2	$\sum R^2 = \sum T^2 - \sum I^2$	$S_R^2 = \frac{\sum R^2}{N - 2}$	

DDL : Degré de liberté

N : Nombre d'essais totale dans l'ensemble des groupe

➤ L'existence de la pente est significative lorsque  $F \text{ calculé} > F(0,05 ; 1; N - 2)$  lu sur la table de Fisher.

- Prouver l'absence d'effet matrice avec le test de comparaison des pentes des droites de régression par le test de Student:<sup>(36)</sup>

$$t = \frac{|a_1 - a_2|}{\sqrt{S_{a_1}^2 + S_{a_2}^2}}$$

t : t de Student calculé

$S_{a_1}^2$  et  $S_{a_2}^2$  : les variances respectives des pentes  $a_1$  et  $a_2$  des droites de régression linéaire D1 et D2.

- Si  $t < t(0,05 ; N_1 + N_2 - 4)$  lu sur la table de Student, on peut affirmer que les deux pentes ne sont pas significativement différentes au risque de 5%.
- Prouver l'absence d'erreur systématique en effectuant le test de comparaison des ordonnées à l'origine par le test de Student:<sup>(36)</sup>

$$t = \frac{|b_1 - b_2|}{\sqrt{S_{b_1}^2 + S_{b_2}^2}}$$

$S_{b_1}^2$  et  $S_{b_2}^2$  : les variances respectives des ordonnées à l'origine  $b_1$  et  $b_2$  des droites de régression linéaire D1 et D2.

- Si  $t < t(0,05 ; N_1+N_2 - 4)$  lu sur la table de Student, on peut affirmer que les deux pentes ne sont pas significativement différentes au risque de 5%.
- Choisir le système de référence en effectuant le test de comparaison des ordonnées à l'origine avec Zéro par un test de Student : <sup>(36)</sup>

$$t = \frac{|b|}{S_b}$$

$S_b$  : l'écart type de l'ordonnée à l'origine.

- Si  $t < t(0,05 ; N_1-2)$  lu sur la table de Student, on peut affirmer que les ordonnées à l'origine ne sont pas significativement différentes au risque de 5% et donc le système de référence est l'**étalon** à 100%.
- Si  $t > t(0,05 ; N_1-2)$  lu sur la table de Student, les ordonnées à l'origine sont significativement différentes au risque de 5% ce qui implique que le système de référence est toute la **gamme d'étalonnage**.
- Effectuer le test de validité de la droite de régression pour comparer les erreurs d'ajustements et expérimentales par le test de Fisher : <sup>(37)</sup>

**Tableau 7** : Validité de la droite de régression.

Variation	DDL	Somme des carrés	Variance	F calculé
Erreur expérimentale	$N - k$	$\sum E^2 = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n (y_{ij} - \bar{y})^2$	$S_E^2 = \frac{\sum L^2}{N - K}$	$F_2 = \frac{S_L^2}{S_E^2}$
Variation résiduelle	$k - 2$	$\sum L^2 = \sum R^2 - \sum E^2$	$S_L^2 = \frac{\sum L^2}{K - 2}$	

➤ On considère que l'ajustement est valide lorsque  $F_2$  calculé  $<$  F théorique (0,05;  $k-2$ ;  $N-k$ ) lu sur la table de Fisher.

**3.2.4.3. Exactitude :**

L'exactitude de la méthode est évaluée sur la forme reconstituée en utilisant une gamme de 5 séries de 3 répétitions, pour cela les résultats exploités sont ceux obtenus dans la linéarité puisque les conditions correspondent au protocole recommandé. <sup>(27)</sup>

**➤ Evaluation:**

L'exactitude est indiquée en termes de recouvrement entre les concentrations retrouvées et les concentrations introduites. Il faut :

- Calculer le pourcentage du recouvrement individuel grâce au système de référence considéré: <sup>(36)</sup>
  - Si le système de référence est l'étalon 100% :

Détermination de la quantité retrouvée :

$$Y = ax_2 + b \rightarrow x_2 = \frac{Y - b}{a}$$

Calcul du taux de recouvrement individuel  $R_i$  :

$$R_i \% = \frac{x_2 \times 100}{x_1}$$

$X_1$  : Quantité introduite ;

$X_2$  : Quantité trouvée

- Si le système de référence est la droite d'étalonnage :

$$R_i \% = 100 \times \frac{Y_{ij} - b_1}{X_{ij} \times a_1}$$

$a_1$  : pente de la droite D1 ;

$b_1$  : ordonnée à l'origine de la droite D1.

- Vérifier l'homogénéité des variances en effectuant le test de Cochran pour les recouvrements individuelles  $R_i$  des différents groupes j. Le critère à utiliser est :

$$C = \frac{S_{\max}^2}{\sum_{j=1}^k S_j^2}$$

$S_{\max}^2$  : Variance la plus élevée des k groupes j.

$S_j^2$  : Variance du groupe j.

- Si  $C_{\text{calculé}} < C (0,05 ; k ; n - 1)$  l'ensemble des variances des différents groupes j peuvent être considéré comme homogènes au risque de 5 %.
- Effectuer le test de validité des moyennes qui consiste à comparer les erreurs intergroupes et intra-groupes : <sup>(36)(37)</sup>

**Tableau 8:** Test de validité des moyennes

Variation	DDL	Somme des carrées	Variance	F calculé
Variation totale	$N - 1$	$\sum T^2 = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n (y_{ij} - \bar{y})^2$	$S_T^2 = \frac{\sum T^2}{N - 1}$	$F = \frac{S_C^2}{S_E^2}$
Variation intra groupe	$N - k$	$\sum E^2 = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y}_j)^2$	$S_E^2 = \frac{\sum E^2}{N - k}$	
Variation inter groupe	$k - 1$	$\sum C^2 = \sum T^2 - \sum E^2$	$S_C^2 = \frac{\sum C^2}{k - 1}$	

➤ Si F n'est pas significative :  $F_{\text{calculé}} < F (0,05 ; k-1 ; N-1)$  lu sur la table de Fisher, on peut dire que les variations entre différents groupes sont dues aux erreurs expérimentales au risque de 5 %.

- Calculer le recouvrement Moyen : <sup>(36)</sup>

$$R_{\text{moy}} \% = \frac{\sum_{i=0}^n R_j}{N}$$

**N :** nombre d'échantillon.

- L'intervalle de confiance IRM en % :

$$IRM\% = R_{\text{moy}} \% \pm \frac{t(\alpha; N-1) \times S}{\sqrt{N}}$$

**t(α; N-1) :** t de Student lu sur la table de Student à 5 %

**S:** Ecart-type

- Le recouvrement individuel doit être compris entre 97 % et 103 %.<sup>(38)</sup>
- La moyenne des recouvrements doit être comprise entre 98 % et 102 %.<sup>(38)</sup>
- La valeur 100 % doit être comprise dans l'intervalle de confiance.<sup>(38)</sup>

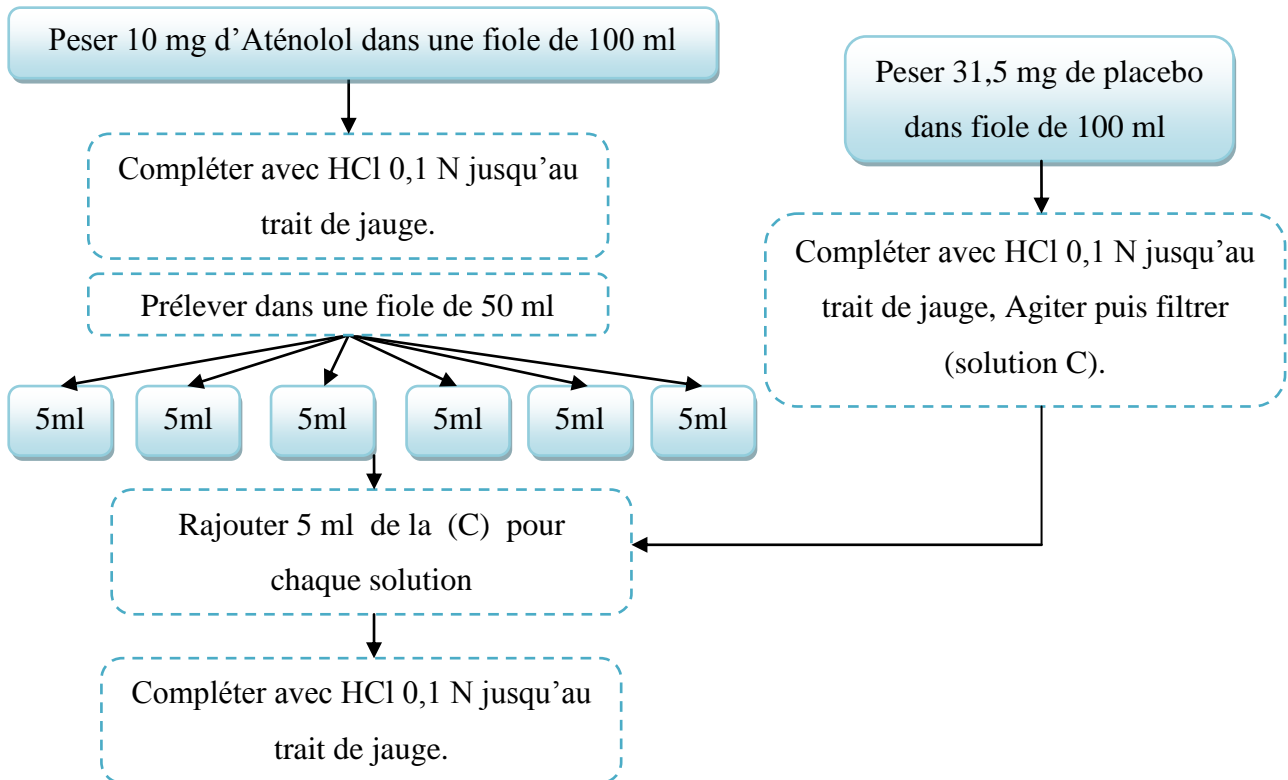
### 3.2.4.4. Fidélité :

Elle est évaluée en étudiant la **répétabilité** et la **fidélité intermédiaire** de la concentration d'essais moyenne : 10 µg/ml.<sup>(27)</sup>

**Répétabilité :** Nous avons préparé en un jour, 6 solutions du Std de validation à 10 µg/ml.

**Fidélité intermédiaire :** Nous avons préparé 6 solutions du Std de validation à 10 µg/ml pendant 3 jours

Le schéma ci-dessous, représente les différentes étapes pour l'évaluation de la fidélité :



**Figure 8 :** Schéma résumant les différentes étapes réalisées pour préparer la gamme de Fidélité.

➤ **Evaluation :**

La fidélité est évaluée en calculant l'écart type et le coefficient de variation (CV) pour les deux types de fidélité étudiée, pour cela il faut :

- Calculer le % Recouvrement individuelle grâce au système de référence considéré. <sup>(36)</sup>
  - Calculer les écart-types et les coefficients de variation. <sup>(36)</sup>
  - S'assurer de l'homogénéité des variances en effectuant le test de Cochran. <sup>(36)</sup>
- Pour la répétabilité, le CV doit être inférieur ou égale à 2 %. <sup>(38)</sup>
  - Pour la fidélité intermédiaire, le CV doit être inférieur ou égale à 2 %. <sup>(38)</sup>

**3.2.4.5. Limite de quantification (LQ) :**

Il existe plusieurs façons de calculer la limite de quantification, nous allons utiliser l'équation basée sur l'écart-type de la pente et la pente, l'équation est comme suit : <sup>(36)</sup>

$$LQ = \frac{S_a}{a}$$

$S_a$  : l'écart type de l'ordonnée à l'origine.

$a$  : pente

### 3.3. Dosage du comprimé avec la nouvelle méthode :

Le dosage de l'Aténolol dans les cps est réalisé par la mesure de la DO à 224 nm de la solution échantillon et de la solution du standard.

#### 3.3.1. Préparation de la solution échantillon :

Broyer 20 cps et peser avec précision 415 mg de poudre dans une fiole jaugé de 100 ml, dissoudre dans HCl 0,1 N , agiter puis filtrer sur papier filtre.

Prélever 5 ml de cette solution et compléter dans une fiole de 50 ml avec du HCl 0,1 N.

#### 3.3.2. Préparation du standard de référence :

Placer 50 mg d'Aténolol dans une fiole jaugée de 50 ml, puis compléter au volume avec du HCl 0,1 N. Diluer 5 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 50 ml avec le même solvant.

- Normes: le pourcentage d'Aténolol dans le cp doit appartenir à l'intervalle [90.0 % - 110.0 %]. <sup>(31)</sup>

*Chapitre 5 :*

---

**Résultats &  
Discussion**

## 1. Contrôle qualité :

### 1.1. Contrôle physico-chimique :

#### 1.1.1. Contrôle de l'aspect :

L'observation visuelle des comprimés de l'Aténor 100 mg a montré que ce sont des comprimés rond de couleur blanche, inodore. Ces résultats répondent aux spécifications décrites dans la procédure interne du laboratoire, ce qui confirme que l'aspect médicament testé **est conforme**.



**Figure 9 :** Image photographiée des 2 faces du comprimé de l'Aténor 100 mg.

#### 1.1.2. Masse moyenne et uniformité de masse :

Les tableaux suivants regroupent les résultats obtenus des masses des comprimés.

**Tableau 9 :** Résultats de la masse moyenne

Comprimé	Masse (mg)
1	415,4
2	419,0
3	420,1
4	421,6
5	418,4
6	420,1
7	416,8
8	416,4
9	422,8
10	419,2
11	414,5
12	417,7

13	406,9
14	408,5
15	412,2
16	421,0
17	417,9
18	412,9
19	406,0
20	410,7
Masse totale (mg)	8318,1
Masse Moyenne (mg)	415,90
<b>Norme de masse moyenne (mg)</b>	<b>415 ± 5 %</b>

Paramètres	Masse maximale	Masse minimale	Masse moyenne ± 5%
Valeurs (mg)	422,8	406,0	[395,10 – 436,69]

En se référant au tableau 9, on constate que :

- la masse moyenne est dans l'intervalle [394,2–435,75] mg.
- La masse minimale et maximale du comprimé appartient à l'intervalle [395,10–436,69] mg.

De cela, les résultats obtenus montrent que la masse moyenne des comprimés, les masses minimales et maximales se trouvent dans l'intervalle exigé par la pharmacopée, ce qui assure l'homogénéité des comprimés. Donc les résultats sont **conformes aux normes**.

### 1.1.3. Test de désagrégation :

**Tableau 10:** Résultats du test de désagrégation

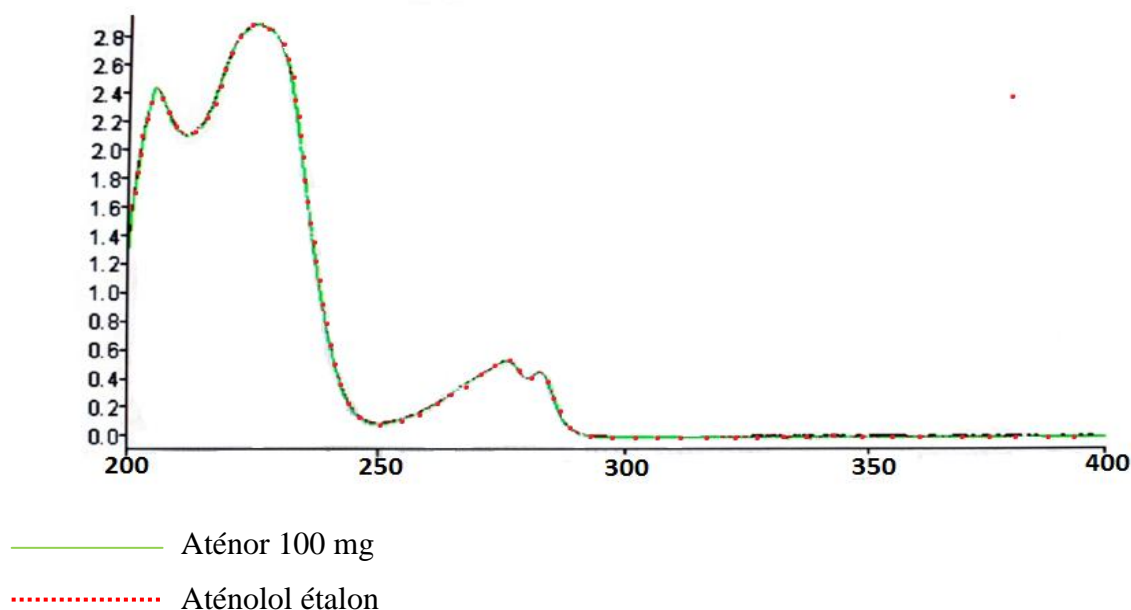
Comprimé	Temps (min)
1	4,48
2	2,30
3	3,28
4	5,30
5	5,43
6	4,20
Norme	≤ 15 min

Les résultats obtenus dans le tableau 10 montrent que le temps de désagrégation **est conforme** par rapport aux normes, ce qui explique l'aptitude du comprimé à libérer le principe actif en un temps très réduit.

#### 1.1.4. Identification et dosage du principe actif :

##### 1.1.4.1. Identification :

Les absorbances obtenus sont regroupées dans les spectres suivants :



**Figure 10:** Spectre UV-Visible du Std (Aténolol) et de la solution du Comprimé.

La figure 10 montre que le spectre d'absorption entre 200 nm à 400 nm de la solution du cp de l'Aténor 100 mg (en vert) est superposable au spectre d'absorption de la solution Std de l'Aténolol (en rouge). **On conclut alors que le comprimé contient de l'Aténolol.**

##### 1.1.4.2. Dosage :

Les résultats du dosage sont illustrés dans les tableaux suivants :

**Tableau 11:** Données sur la solution standard de référence pour le dosage

	Solution Std de référence
Pureté %	100,11
Masse prélevée (mg)	49,9
DO	0,518

**Tableau 12:** Résultat du dosage du comprimé de l'Aténor 100mg

	Aténor 100 mg
Masse de prise d'essai (mg)	415,60
Masse moyenne des cp (mg)	415,90
DO	0,534
% dosage	103,07

D'après le tableau 12, le pourcentage du principe actif dans le comprimé de l'Aténor 100 mg est de 103,07 %. Cette valeur appartient à l'intervalle [90 % - 110 %] de la norme citée dans la procédure interne du laboratoire et dans la pharmacopée : donc le **résultat est conforme**.

#### 1.1.5. Test de dissolution :

Les résultats de la dissolution sont démontrés dans les tableaux suivants :

**Tableau 13:** Donnée sur la solution standard de référence pour la dissolution

	Solution Std de référence
Pureté %	100,11
Masse prélevée (mg)	55,5
DO	0,488

**Tableau 14 :** Résultats du test de dissolution

Comprimé	DO	% dissolution
1	0,533	109,23
2	0,522	106,97
3	0,505	103,49
4	0,523	107,18
5	0,507	103,90
6	0,505	103,49
Moyenne	0,515	<b>105,74</b>

Le tableau 14 nous montre les pourcentages de dissolution de chacun des six comprimés de l'Aténor 100 mg après les 30 min: ces valeurs sont supérieures à 80%, selon la norme de la pharmacopée et de la procédure interne du laboratoire, **les résultats sont conformes.**

### 1.2. Contrôle microbiologique :

Les résultats du contrôle microbiologique du médicament sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 15:** Résultats des tests du contrôle microbiologique.

Tests	Résultats	Normes <sup>(31)</sup>
Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux	00 UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/ g
Dénombrement des levures et moisissures totales	00 UFC/g	$\leq 10^2$ UFC/ g
Recherche d'Escherichia coli	Absence /g	Absence /g

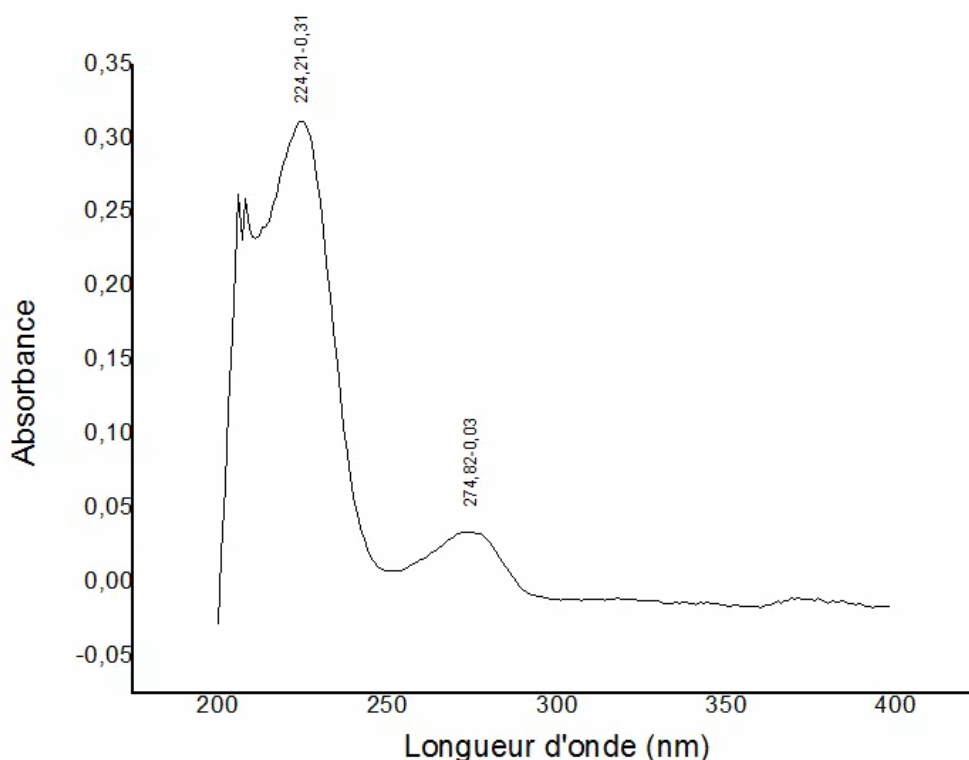
Les résultats obtenus du dénombrement des germes aérobies totaux / des levures et moisissures ainsi que la recherche d'Escherichia coli montrent une absence totale des contaminants. Ces résultats **répondent aux normes** exigées par la pharmacopée ce qui permet de classer le produit fini comme étant d'excellente qualité microbiologique.

En se basant sur les résultats obtenus lors du contrôle physico-chimique et microbiologique, nous pouvons conclure que PHARMALLIANCE a une maîtrise du processus de fabrication de « l'Aténor 100 mg », ce qui justifie sa qualité et qu'il peut donc être livré aux patients sans risque.

## 2. Validation de la méthode de dosage :

### 2.1. Choix de la longueur d'onde :

Les absorbances obtenus sont regroupées dans le spectre suivant :



**Figure 11:** Spectre d'absorption de l'aténolol entre 200 nm et 400 nm.

D'après le spectre ci-dessus des absorbances de l'aténolol en fonction de la longueur d'onde, on constate 2 pics se situant à 224 nm et 275 nm. Cependant, l'absorbance maximale a été observé à 224 nm : donc notre étude se fera à cette longueur d'onde.

### 2.2. Critères de validation :

#### 2.2.1. Spécificité :

**Tableau 16 :** Résultats d'étude de la spécificité.

	Solution Blanc	Solution placebo	Std d'étalonnage à 10 µg/ml	FPR à 10µg/ml
Absorbance	0,009	0,009	0,310	0,314
	0,005	0,009	0,309	0,317
	0,008	0,008	0,312	0,318
Moyenne	0,00733333	0,00866667	0,31033333	0,31633333

Le tableau 16 montre que les absorbances obtenues sur le blanc et la solution placebo, n'influent pas sur le Std d'étalonnage et la FPR, ce qui permet l'analyse univoque du principe actif même en présence de la matrice qui constitue la spécialité pharmaceutique.

Tout de même, une étude statistique sera réalisée lors de la linéarité pour prouver statistiquement l'absence d'effet matrice.

### 2.2.2. Linéarité :

Les résultats obtenus pour l'étude de la linéarité sont présentés dans les tableaux suivants :

**Tableau 17** : Résultats de linéarité du Principe actif.

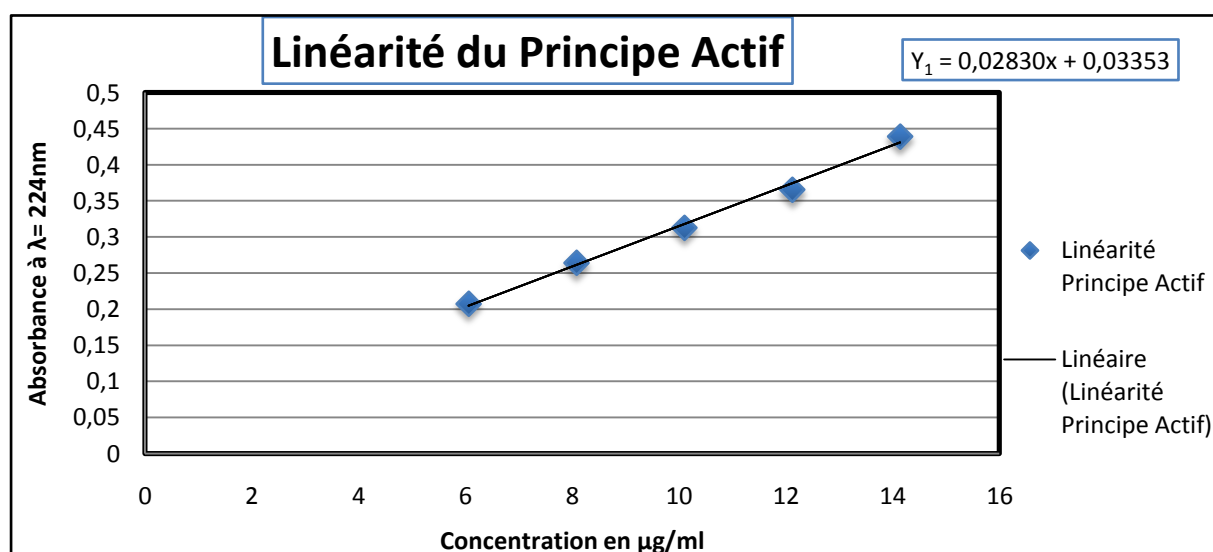
Série	Essais (Jours)	Concentration préparée (µg/ml)	Absorbance	Moyenne
60%	1	6,06	0,206	0,20766667
	2	6	0,207	
	3	6,06	0,209	
80%	1	8,08	0,266	0,26433333
	2	8	0,264	
	3	8,08	0,263	
100%	1	10,1	0,313	0,313
	2	10	0,312	
	3	10,1	0,314	
120%	1	12,12	0,364	0,36566667
	2	12	0,371	
	3	12,12	0,362	
140%	1	14,14	0,445	0,43933333
	2	14	0,442	
	3	14,14	0,438	

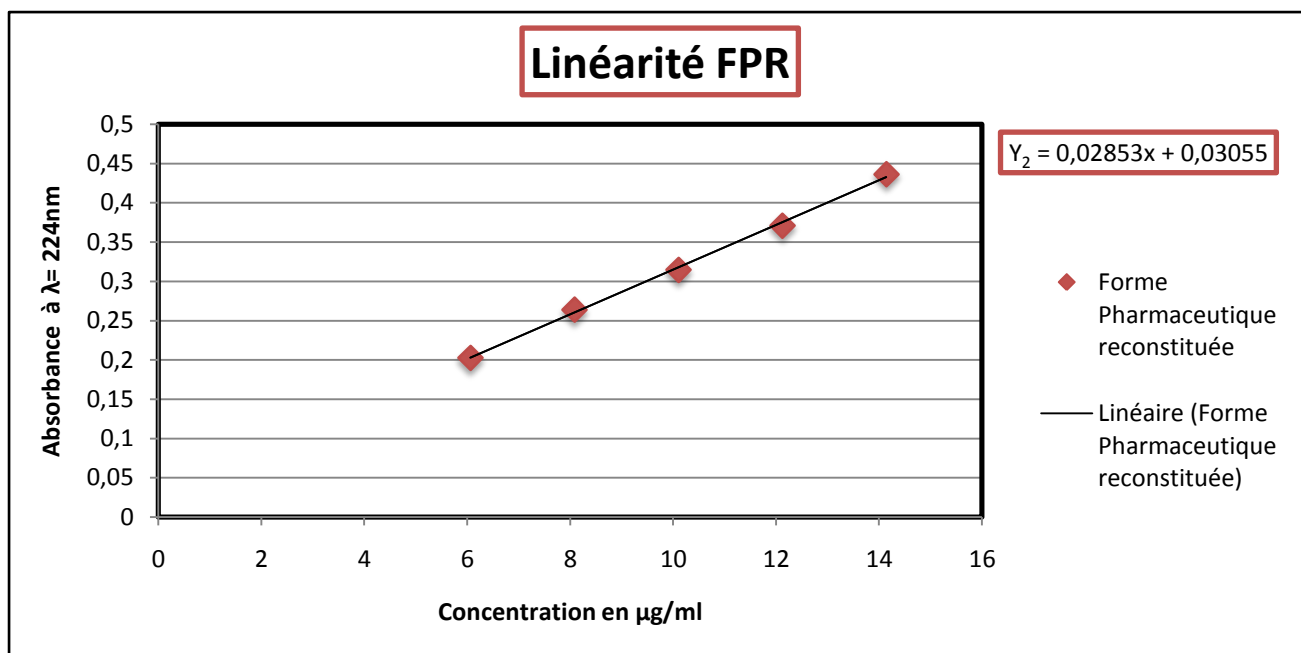
**Tableau 18** : Résultats de linéarité de la forme pharmaceutique reconstituée.

Série	Essais (Jours)	Concentration préparée (µg/ml)	Absorbance	Moyenne
60%	1	6,06	0,202	0,20266667
	2	6	0,201	
	3	6,06	0,205	
80%	1	8,08	0,265	0,264
	2	8	0,26	
	3	8,08	0,267	
100%	1	10,1	0,317	0,31466667
	2	10	0,316	
	3	10,1	0,311	
120%	1	12,12	0,371	0,371
	2	12	0,369	
	3	12,12	0,373	
140%	1	14,14	0,439	0,43633333
	2	14	0,431	
	3	14,14	0,439	

Les tableaux ci-dessus présentent les absorbances des 03 jours obtenus pour la gamme principe actif (Std d'étalonnage) et la forme pharmaceutique reconstituée.

Ces résultats permettent de tracer les courbes suivantes :

**Figure 12** : Droite de régression linéaire moyenne du principe actif seul et son équation.



**Figure 13 :** Droite de régression linéaire moyenne de la forme pharmaceutique reconstituée et son équation.

➤ **Analyse statistique des droites de régression linéaire moyenne :**

• **Caractéristiques des droites de régression linéaire :**

Le tableau suivant regroupe les caractéristiques des deux droites de régression linéaire :

**Tableau 19 :** Pentés, ordonnées à l'origine et coefficients de corrélation des droites de régression linéaire moyenne de la FPR et du Principe actif.

	Principe actif	FPR
Pente de la droite de régression	0,02830	0,02853
Ecart-type de la pente	0,00072	0,00038
Ordonnée à l'origine	0,03353	0,03055
Ecart type de l'ordonnée à l'origine	0,00754	0,00395
Coefficient de corrélation (r)	0,9958	0,9989
<b>Norme du coefficient de corrélation<sup>(31)</sup></b>	<b><math>r \geq 0,99</math></b>	

A partir du tableau 19, les droites de régression D1 et D2 correspondantes sont :

$$D_1 : Y_1 = 0,02830x + 0,03353$$

$$D_2 : Y_2 = 0,02853x + 0,03055$$

Les coefficients de corrélation sont satisfaisants :  $r > 0,99$ .

- **Test d'existence d'une pente significatif :**

Les tableaux suivants regroupent les résultats obtenus pour le test d'existence d'une pente significative :

**Tableau 20 :** Résultats du test d'existence d'une pente significative pour la droite de régression linéaire de la FPR.

Variation	DDL	Somme des carrés	Carré moyen	F <sub>1</sub> de Fisher calculé	F de Fisher théorique : F(0,05 ; 1 ; 13)
Variation due à la régression	1	0,098971686	0,098971686	5040,73347	4,67
Variation résiduelle	13	0,000255247	1,96344E-05		
Variation totale	14	0,09922693			
<b>Critère de confirmation d'existence d'une pente significative<sup>(38)</sup></b>				<b>F de Fisher calculé &gt; F de Fisher théorique</b>	

**Tableau 21 :** Résultats du test d'existence d'une pente significative pour la droite de régression linéaire du principe actif.

Variation	DDL	Somme des carrés	Carré moyen	F <sub>1</sub> de Fisher calculé	F de Fisher théorique : F(0,05 ; 1 ; 13)
Variation due à la régression	1	0,09738176	0,09738176	1489,64846	4,67
Variation résiduelle	13	0,00084984	6,53723E-05		
Variation totale	14	0,0982316			
<b>Critère de confirmation d'existence d'une pente significative<sup>(38)</sup></b>				<b>F de Fisher calculé &gt; F de Fisher théorique</b>	

En se référant aux tableaux 20 et 21, on note que pour le test d'existence d'une pente significative, F<sub>1</sub> de Fisher calculé est supérieur à F de Fisher théorique aussi bien pour la FPR que pour le principe actif seul. On conclut alors l'existence d'une pente significative au risque de 5% pour les deux droites de régression linéaire.

- **Comparaison des pentes a<sub>1</sub> et a<sub>2</sub> de droites de régression linéaire D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> respectivement :**

Les résultats du test de comparaison des pentes sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau 22** : Résultats du test de comparaison des pentes de droites de régression linéaire de la FPR et du Principe actif.

	<b>Principe actif</b>	<b>FPR</b>
<b>Pente (a)</b>	0,02830	0,02853
<b>Écart-type de la pente(<math>S_a</math>)</b>	0,00072	0,00038
<b>t de Student calculé</b>	0,20909	
<b>t théorique (0,05 ; 26)</b>	2,055	

D'après le tableau 22, le t de Student calculé est inférieur à t théorique lu sur la table de Student, ce qui implique que les pentes  $a_1$  et  $a_2$  des droites de régression ne sont pas significativement différentes au risque de 5 %. Par conséquent, on observe absence d'effet matrice. Nous pouvons conclure que la spécificité est acceptable.

- **Comparaison des ordonnées à l'origine  $b_1$  et  $b_2$  de droites de régression linéaire D1 et D2 respectivement :**

Les résultats du test de comparaison des ordonnées à l'origine sont illustrés dans le tableau suivant :

**Tableau 23** : Résultats du test de comparaison des ordonnée à l'origine des droites de régression linéaire de la FPR et du Principe actif.

	<b>FPR</b>	<b>Principe actif</b>
<b>Ordonnée à l'origine (b)</b>	0,03055	0,03353
<b>Écart- type de l'ordonnée à l'origine (<math>S_b</math>)</b>	0,00395	0,00754
<b>t Student calculé</b>	0,25935	
<b>t théorique (0,05 ; 26)</b>	2,055	

En se référant au tableau 23, on note que t de Student calculé est inférieur au t de Student théorique, ce qui implique que les ordonnées à l'origine  $b_1$  et  $b_2$  des droites de régression  $D_1$  et  $D_2$  respectivement, ne sont pas significativement différentes au risque de 5%. Par conséquent on observe absence d'erreur systématique.

- **Comparaison des ordonnées à l'origine avec zéro :**

Le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus pour le test des ordonnées à l'origine des droites de régression linéaire avec zéro :

**Tableau 24 :** Résultats du test de comparaison des ordonnées à l'origine des droites de régression linéaire de la FPR et du Principe actif seul avec zéro.

	FPR	Principe actif
<b>Ordonnée à l'origine (b)</b>	0,03055	0,03353
<b>Écart- type de l'ordonnée à l'origine (<math>S_b</math>)</b>	0,00395	0,00754
<b>t de Student calculé</b>	7,73418	4,44695
<b>t de Student théorique <math>t(0,05 ; 13)</math></b>	<b>2,16</b>	

D'après le tableau 24, on note que le t de Student calculé est supérieur à t de Student théorique aussi bien pour la FRP que pour le principe actif seul ce qui implique que les ordonnées à l'origine  $b_1$  et  $b_2$  des droites de régression  $D_1$  et  $D_2$  respectivement, sont significativement différentes de zéro au risque de 5%. Par conséquent, le système de référence est la droite de régression dans sa totalité.

- **Test de validité de la droite de régression:**

**Tableau 25:** Résultats du test de validité de la droite de régression du principe actif seul

Variation	DDL	Somme des carrées	variance	$F_2$ calculé	F théorique (5%;3;10)
Erreur. Expérimentale	10	0,00010367	0,000010367	3,097	3,71
Erreur d'ajustement	3	9,633E-05	3,211E-05		

**Tableau 26 :** résultats du test de validité de la droite de régression de la FPR

Variation	DDL	Somme des carrées	Variance	$F_2$ calculé	F théorique (5%;3;10)
Erreur expérimentale	10	0,000109	0,0000109	0,223594	3,71
Erreur d'ajustement	3	0,000146247	0,000048749		

En se référant aux tableaux 25 et 26, on note que le  $F_2$  de Fisher calculé est inférieur à F de Fisher théorique aussi bien pour la FPR que pour le principe actif seul. Par conséquent, on conclut que la validité des droites de régression est non significative et donc l'ajustement est validé au seuil de 95% : les absorbances et les concentrations s'ajustent par une relation linéaire.

En ce basant sur les résultats obtenus dans l'analyse statistique des droites de régression linéaire de la FPR ainsi que celle du principe actif, on peut conclure que la méthode de dosage de l'aténolol dans le Cp de l'Aténor 100mg **est linéaire**.

### 2.2.3. Exactitudes :

Le modèle qui a été choisie vérifie la significativité de la pente et l'ajustement de la droite de régression. L'équation qui sera utilisé pour le calcul des taux de recouvrement est la droite de régression  $D_1$  du principe actif :

$$Y_1 = 0,02830 x + 0,03353.$$

Etant donné que le système de référence est la droite de régression dans sa totalité, le recouvrement sera calculé grâce à la formule suivante :

$$R\% = 100 \times \frac{Y_{ij} - 0,03353}{X_{ij} \times 0,02830}$$

Le tableau suivant regroupe le recouvrement calculé pour l'étude de l'exactitude :

**Tableau 27 :** Résultats du taux de recouvrement pour l'évaluation de l'exactitude.

	Essais	Concentration en aténolol préparée ( $\mu\text{g/ml}$ )	Absorbances	Taux de recouvrement (%)
60%	1	6,06	0,202	98,234
	2	6	0,201	98,628
	3	6,06	0,205	99,984
80%	1	8,08	0,265	101,227
	2	8	0,26	100,031
	3	8,08	0,267	102,102
100%	1	10,1	0,317	99,174
	2	10	0,316	99,813
	3	10,1	0,311	97,075
120%	1	12,12	0,371	98,389
	2	12	0,369	98,784
	3	12,12	0,373	98,972
140%	1	14,14	0,439	101,326
	2	14	0,431	100,321
	3	14,14	0,439	101,326
<b>Moyenne</b>				<b>99,692</b>

- **Test d'homogénéité des variances :**

Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus pour le test d'homogénéité des variances

**Tableau 28:** Résultats du test de Cochran

Groupe j	Variances	$C_1$ calculé	C (0,05 ; 5 ; 2)
60 %	0,84220	0,45186	0,6838
80 %	1,08073		
100 %	2,05135		
120 %	0,08857		
140 %	0,47902		
Somme	4,54186		

En se référant au tableau 28,  $C_1$  calculé est inférieur à la valeur de C lu sur la table de Cochran, donc l'ensemble des variances des différents groupes j peuvent être considéré comme homogènes au risque de 5 %.

- **Test de validité des moyennes :**

**Tableau 29 :** Résultats du test de validité des moyennes

Variation	DDL	Somme des carrés	Variance	$F_3$ calculé	F(0,05; 4 ;10)
Variation totale	14	$\sum T^2 = 24,838$		2,6394	3,48
Variation intra groupe	10	$\sum E^2 = 12,084$	1,2084		
Variation inter groupe	4	$\sum C^2 = 12,754$	3,1885		

D'après le tableau 29,  $F_3$  calculé est inférieur à F (5%; 4 ;10) lu sur la table de Fisher, on peut dire qu'au risque de 5% les variations entre les différents groupes sont dues aux erreurs expérimentales.

- **Calcul de l'intervalle de confiance du recouvrement moyen :**

**Tableau 30:** Résultats de l'intervalle de confiance du recouvrement moyen.

Taux de recouvrement Moyen	Ecart type	$t_{(0,05 ;14)}$	Intervalle de confiance du taux de recouvrement moyen ( $\alpha=5\%$ )
99,692	0,77657287	2,1448	[98,915 % - 100,468%]

En se référant aux tableaux 27, 28, 29 et 30, on note que :

- Les variances sont considérés comme homogènes au risque de 5 %.
- Les variances entre les groupes sont dues aux erreurs expérimentale.

- Le taux de recouvrement individuel calculé se situe entre [97,07% – 102,102%] appartient à l'intervalle [97 % - 103 %].
- Le recouvrement moyen (99,692 %) se situe entre [98 % - 102 %].
- La valeur 100% appartient à l'intervalle [98,915 % - 100,468%].

Par conséquent, la méthode de dosage de l'aténolol dans le Cp de l'Aténor est **exacte**.

#### 2.2.4. Fidélité :

Les tableaux ci-dessous regroupent les résultats obtenus de la répétabilité et de la fidélité intermédiaire :

**Tableau 31** : Absorbances mesurées et paramètres calculés pour l'évaluation de la répétabilité

	Solution de FPR à 10 $\mu$ g/ml					
	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 5	Essai 6
Absorbance	0,314	0,314	0,312	0,313	0,316	0,311
% Recouvrement	99,106	99,106	98,399	98,753	99,813	98,046
% Recouvrement moyen	98,8704					
Variance	0,3823					
Ecart-type	0,6188					
CV de Répétabilité	0,626 %					
Norme du CV de répétabilité <sup>(37)</sup>	CV $\leq$ 2%					

**Tableau 32** : Absorbances obtenus dans l'évaluation de la fidélité intermédiaire.

	Absorbances des solutions de FPR à 10 $\mu$ g/ml		
	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Solution 1	0,314	0,311	0,317
Solution 2	0,318	0,315	0,314
Solution 3	0,312	0,312	0,31
Solution 4	0,319	0,318	0,319
Solution 5	0,316	0,32	0,312
Solution 6	0,317	0,311	0,316

**Tableau 33** : Pourcentage des recouvrements individuels de la fidélité intermédiaire.

	Jour 1	Jours 2	Jours 3
Solution 1	99,1060071	98,0459364	100,166078
Solution 2	100,519435	99,459364	99,1060071
Solution 3	98,3992933	98,3992933	97,6925795
Solution 4	100,872792	100,519435	100,872792
Solution 5	99,8127208	101,226148	98,3992933
Solution 6	100,166078	98,0459364	99,8127208
Moyenne	99,8127208	99,2826855	99,3415783
Moyenne des 3 jours	99,4789949		
Ecart-type	1,03713798		
CV %	1,04256982		

- **Test d'homogénéité des Variances :**

Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus pour le test d'homogénéité des variances :

**Tableau 34** : Résultats du test de Cochran pour la fidélité intermédiaire.

Jours	Variances	C <sub>2</sub> calculé	C théorique ( 0,05;3;2)
1	0,70754619	0,45138178	0.8709
2	1,52954838		
3	1,15149674		
Somme	3,3885913		

En se référant aux tableaux 31, 33 et 34, on note que :

- Les coefficients de variation de la répétabilité (0,626 %) et de la fidélité intermédiaire (1,042 %) sont inférieurs à 2 %.
- Le C<sub>2</sub> calculé de la fidélité intermédiaire est inférieur à C théorique lu sur la table de Cochran, donc l'ensemble des variances des groupes j peuvent être considéré comme homogènes au risque de 5%.

Par conséquent, la fidélité de la méthode de dosage de l'Aténolol dans le comprimé de l'Aténor est satisfaisante.

### 2.2.5. Limite de quantification :

La plus petite quantité d'analyte qui peut être dosée avec une fidélité et une exactitude est :

$$LQ = 0,02544 \mu\text{g/ml}$$

La méthode de dosage par spectrophotométrie UV-Visible de l'aténolol dans le Cp de l'Aténor 100 mg est spécifique et permet d'atteindre un degré acceptable de linéarité, d'exactitude et de fidélité, on conclut alors qu'elle est validée au seuil de probabilité de 5%.

### 2.3. Dosage du Cp avec la nouvelle méthode :

**Tableau 35 :** Données sur la solution standard de référence pour le dosage

	Solution Std de référence
Pureté %	100,11
Masse prélevée (mg)	50
DO	1,493

**Tableau 36 :** Résultat du dosage du comprimé avec la nouvelle méthode.

	Aténor 100 mg
Masse de prise d'essai (mg)	415
Masse moyenne du cp (mg)	415,90
DO	1,473
% dosage	98,98 %

Le pourcentage du principe actif dans le comprimé de l'Aténor 100 mg est de 98,98 %. Cette valeur appartient à l'intervalle [90% -110%] de la norme citée dans la pharmacopée : le **résultat est conforme.**

# *Conclusion générale*

## Conclusion générale

---

Le contrôle de la qualité est une étape indispensable pour assurer l'efficacité et la sécurité du produit.

Dans ce contexte, nous avons suivis le processus de fabrication du comprimé et réalisé de nombreux tests physico-chimiques et microbiologiques sur le produit fini de l'Aténor 100 mg conformément à la pharmacopée Britannique 9<sup>ème</sup> édition.

Les différentes analyses physico-chimiques effectuées sur ce médicament: Aspect, uniformité de masse, test de désagrégation, test de dissolution et du dosage, montrent que les résultats obtenus sont conformes aux normes préconisées par la Pharmacopée.

Le contrôle microbiologique a montré l'absence des bactéries, levures et moisissures ainsi que les germes pathogènes Escherichia-coli.

En conclusion, les tests ont montré des caractéristiques d'un produit de bonne qualité, dont la fabrication est bien maîtrisée par ce laboratoire par conséquent il peut être délivré aux patients sans aucun risque.

Toute fois, la méthode de dosage utilisée s'avère coûteuse, présente un danger pour l'environnement et la santé des employés. Pour cela, une seconde étude a été réalisée au niveau du laboratoire de Physique et Chimie des Matériaux du département de chimie de l'UMMTO, pour valider une méthode de dosage alternative plus écologique, moins nocive pour la santé et peu coûteuse. Cette démarche consiste à remplacer le méthanol par le HCl 0,1 N en suivant la méthodologie basée sur les critères SFSTP-ICH.

Les résultats ont montré l'absence d'effet matrice ce qui prouve la spécificité de la méthode. La linéarité a été évaluée dans le domaine de concentration de [6 µg/ml à 12 µg/ml], démontre une corrélation entre les absorbances et les concentrations. Le test de comparaison des ordonnées à l'origine avec zéro a donné un résultat significatif, donc pour une utilisation quotidienne plus rassurante de la méthode, les laboratoires doivent introduire un facteur de correction pour minimiser les biais (erreurs). Toutefois, l'étude statistique reste concluante. L'exactitude de la méthode est démontrée avec un intervalle de confiance de 98,80 % à 100,59 %. La méthode est jugée fidèle avec un coefficient de variation de répétabilité de 0,558 % et de fidélité intermédiaire de 1,006 %, les deux sont inférieures à la limite préétablie. Par conséquent la méthode alternative est valide.

*Références*

*Bibliographiques*

## Références Bibliographiques

---

- (1) Site officiel de Pharmalliance [consulté le 12/04/2021] « <http://www.pharmalliance.dz> »
- (2) Statistique sanitaire Mondiale. (2012). *Hypertension et Diabète*. World Health Organization.
- (3) **Lanthier, L.** (2015). *Prévalence de l'hypertension artérielle dans le monde*. Société Québécoise de l'hypertension artérielle (SQHA). Consulté le [08/06/2021] : « <https://sqha2.hypertension.qc.ca/prevalence-de-lhypertension-arterielle-dans-le-monde/> »
- (4) **Keddad, A.** (2020). *Hypertension Artérielle en Algérie: 35% de la population atteinte de l'HTA*. Pharma-Invest SPA. Algérie. Consulté le [08/06/2021] : « <https://pharmainvest.dz/hypertension-arterielle-en-algerie-35-de-la-population-atteinte-dhta/> »
- (5) **Waugh A, Grant A.** (2015). *Anatomie et physiologie normale et pathologiques*. (12<sup>ème</sup> éd), Elsevier Masson.
- (6) **Zamoski M-A, Green L-A.** (2001). *NHBPEP Report on High Blood Pressure Pregnancy*. Am Fam Physician. 64, pp. 263-70
- (7) **Pornin M, Berranen S.** (2016). Bêtabloqueurs. *EMC Cardiologie*. 11, pp. 1-11.
- (8) **Marc Lember.** (2006). *Les association d'antihypertenseurs*. Thèse de doctorat. Université de Henry Poincare Nancy 1.
- (9) PHARMACO MEDICALE. *Bêtabloquants*. [consulté le 14/04/2021]. « <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants> »
- (10) **Vogelpoel H, Welink J, Amidon G-L, Junginger H-E, Midha K-K, Möller H, Olling M, Shah V-P, Barends D-M.** (2004). Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 93, pp. 1945-1956.
- (11) Pharmacopée européenne 8.0
- (12) Notice de l'Atenor. 2017
- (13) **Vesna C, Zvonimira M-M, Hrvoje H, Josip K, Franjo K, Antun N, Nikola B.** (1984). *Analytical profiles of drug substances*. 13.
- (14) **Kirch W, Gôrg K-G.** (1981) Clinical pharmacokinetics of atenolol. *European Journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 7, pp. 81-91
- (15) **Fitzgerald J-D, Ruffin R, Smedstad K-G, Roberts R, McAinsh J.** (1978). Studies on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atenolol in Man. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 13, pp. 81-89.
- (16) **Reeves P-R, McAinsh J, Douglas A-D, Winrow M-J.** (1978). Metabolism of Atenolol in Man. *Xenobiotica*. 8, pp. 313-320.

## Références Bibliographiques

---

- (17) Base de données publique des médicaments. Aténolol. [consulté le 15-04-2021]  
« <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> »
- (18) **LeHir A, Chaumeil J-C, Brossard D.** *Pharmacie Galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments.* (10<sup>ème</sup> éd). MASSON.
- (19) Guide OMS des normes relatives aux Bonnes pratiques de laboratoire.
- (20) Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques. Recueil de directive. Volume 1. Genève, p 2.
- (21) **Scriban R.** (1999). *Biotechnologie.* (5<sup>ème</sup> éd). Lavoisier Tec & Doc.
- (22) **Haichour Noura.** (2019). *Technique de contrôle microbiologique.* Université Farhat Abbas Sétif.
- (23) **Vial J.** (2006) *Définition de la validation de méthode et outils associés.* Laboratoire Environnement et Chimie Analytique de l'ESPCI. Journée de la formation Scientifique en Spectrométrie Atomique.
- (24) **Hubert P, Nguyen J-J, Boulanger B. Chapuzet E, Chiap P, Cohen N.** et al. (2003). Validation des procédures analytiques quantitatives, harmonisation des démarches. *SFSTP.*
- (25) ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2005. *Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology.*
- (26) Hassania KAOUNI. 2010. *Etude comparative de la validation analytique d'une méthode de dosage d'amlodipine bésilate dans une spécialité pharmaceutique par HPLC/UV.* Thèse de doctorat. Université Mohammed V.
- (27) **BOUKLOUZE. A, DIGUA. K,** (2006). *Démarche statistique de la validation analytique dans le domaine pharmaceutique.* Laboratoire de pharmacologie et toxicologie. Faculté de Médecine et de Pharmacie- Rabat.
- (28) **Aubreton, R.** (2000). *Contribution à l'optimisation des méthodologies : La validation analytique et ses limites.* Thèse de doctorat. Université de Limoges.
- (29) **Feinberg M.** (2009). *Labo stat : Guide de validation des méthodes d'analyse.* Lavoisier TEC & TOC.
- (30) Procédure interne du laboratoire PHARMALLIANCE N° PH10003.
- (31) Pharmacopée Britannique 9<sup>ème</sup> édition.
- (32) **Aboud, K-M. Mohammad, A. Isbera, M. Beesh, M.** (2017). Development and validation UV spectrophotometric method for determination of Atenolol in pur materials and pharmaceutical dosage. *Journal indo-américain de recherche pharmaceutique.* 7, pp. 8179-8184.
- (33) Bernier S, Brendel A, Diers B, Freyria A-M, Karli M, Vaganay E. (2008). *100 fiches pratiques: Sécurité des produits chimiques au laboratoires.* 2<sup>ème</sup> édition. Dunod. p 28- 146.

## Références Bibliographiques

---

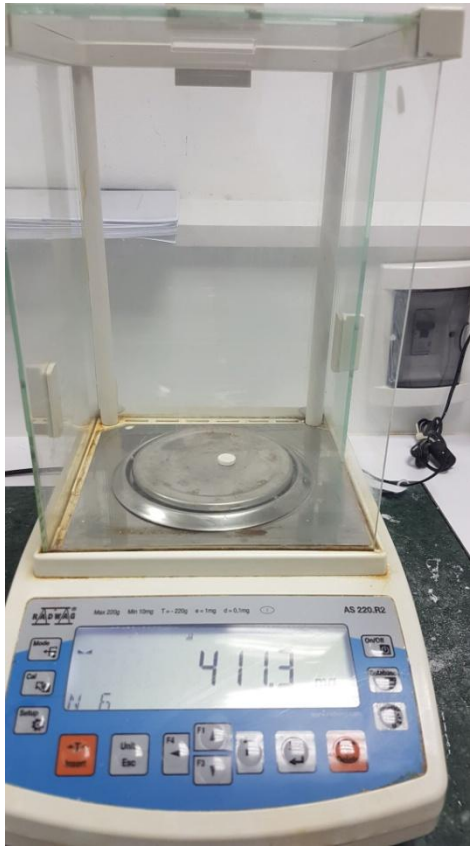
- (34) **INRS.** (2018). *Méthanol*. Fiche toxicologique N° 05.
- (35) **INRS.**(2019). *Acide Chlorhydrique*. Fiche toxicologique N° 13.
- (36) **Caporal-Gautier J, Nivet J-M, Algranti P, Guilloteau M, Histe M, Lallier M, N’Guyen-Huu J-J, et Russotto R.** (1992). Guide de validation analytique : *Rapport d’une commission SFSTP – PARTIE 2 : Méthodologie*, pp. 205-226.
- (37) **Garcia Tracy.** (2018). *Plan directeur et validation analytique d’une méthode de dosage: Application au Ringer Lactate Vetoflex*. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux.
- (38) **Ermer, J. Miller, McB. John, H.** (2005). *Method validation in pharmaceutical analysis: A guide to best practice*. Wiley-VCH.

*Annese*

## Annexes

---

**Annexe 01** : Balance analytique type RADWAG. (Image photographée vue de face)



**Annexe 02** : Bain Ultra son type ULTRASONIC CLEANER. (Image photographée vue de face)



## Annexes

### Annexe 03 : Spectrophotomètre UV-Visible.

Un spectrophotomètre est un appareil qui permet de mesurer l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée ou sur une région donnée du spectre. <sup>(39)</sup>

Selon la loi de Beer-Lambert, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à la concentration des substances absorbantes en solution, à condition de se placer à la longueur d'onde à laquelle la substance absorbe les rayons lumineux. <sup>(40)</sup>

C'est pourquoi la longueur d'onde est réglée en fonction de la substance dont on veut connaître la concentration. <sup>(40)</sup>

D'après la loi de Beer-Lambert, l'absorbance  $A$  est fonction de la concentration  $C$  de la solution, du coefficient d'absorption molaire  $\epsilon$  et de la longueur de la cuve à traverser  $l$  : <sup>(41)</sup>

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon l C$$

$I_0$  : Intensité du rayonnement monochromatique incident.

$I$  : Intensité du rayonnement monochromatique transmis.

$T$  : transmittance : fraction du rayonnement électromagnétique incident qui est transmis par un échantillon.

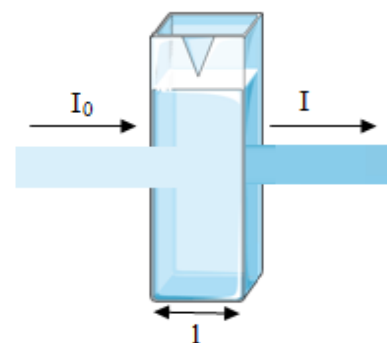


Schéma d'une cellule

- Le spectrophotomètre comprend : <sup>(40)(41)</sup>

- **Une source de lumière** : Constitué de deux lampes pour couvrir tout le domaine UV-Visible.

- **Une cellule /cuve** : transparente dans laquelle on place la solution à étudier. Suivant la <sup>1</sup>qualité et la quantité d'échantillon, il existe différentes cuves, généralement en verre ou en plastique pour le visible, ou en quartz pour l'ultraviolet.

- **Un monochromateur** : formé d'un réseau diffractant la lumière de la source. Il permet de sélectionner la longueur d'onde de la lumière qui va servir à l'analyse.

Une source de lumière est rendue monochromatique à travers un système dispersant (prisme). Le faisceau traverse la cuve. Un photomultiplicateur enregistre le spectre de transmission  $T = I/I_0$  puis traite l'information de façon à donner l'absorption. Le spectre

39. Owen T. *Fundamentals of UV-Visible spectroscopy*.

40. Cosimo A-D. Haller C. (2015). *UV-Visible spectrophotometry fundamentals and application*. Mettler Toledo.

41. Douglas A-S. Holler F-J. Nieman T-A. (2003). *Principe d'analyse instrumentale de Book*. 5<sup>ème</sup> éd.

## Annexes

---

est ensuite affiché et traité par un ordinateur qui détermine les différentes longueurs d'onde d'absorption maximale ainsi que les absorptions correspondantes.

-**Un détecteur** : Après avoir détecté l'intensité de la radiation lumineuse, il la converti en un signal électrique. Cette réponse doit avoir une sensibilité élevée qui dépend de la longueur d'onde.



Spectrophotomètre UV-Visible

### Annexe 04 : Appareil du test de désagrégation type LABINDIA.

Cet appareil permet d'évaluer le temps de décomposition du médicament dans le corps humain. <sup>(42)</sup>

Il est constitué de : <sup>(11)</sup> <sup>(42)</sup>

- **Un dispositif de plongeon** : permettant de plonger et remonter l'ensemble support panier verticalement le long de son axe à l'intérieur du liquide d'immersion à un rythme constant.
- **Un ensemble support-panier** : composé de six tubes en verre ouverts aux deux extrémités, chacun ayant une longueur de  $7,75 \pm 0,25$  cm, les tubes sont maintenus en position verticale par deux plaques de plastique superposées d'environ 9 cm de diamètre.
- **Six disques** : cylindriques à rainure et perforés. Chaque disque est fait de matière plastique transparente.
- **Un bocal** : cylindrique en verre ayant un diamètre extérieur d'environ 15 cm et une hauteur de 20 à 21cm
- **Un bain-marie** : permet de tenir le liquide d'essai dans le bocal à une température de 37 -39°C.



Image photographiée du support-panier.

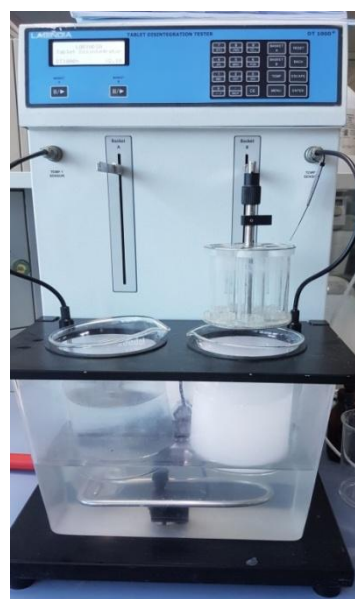


Image photographiée de l'appareil à désagrégation (Vue de face).

42. **Wehrle P.** (2007). *Contrôle biopharmaceutique des formes orale solide : pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique*. Maloine.

11. Pharmacopée européenne 8.0

## Annexes

---

### **Annexe 05 : Appareil de dissolution (Dissolutest) pour comprimés type PHARMATEST.**

Le dissolutest est un appareil utilisé pour déterminer la vitesse de dissolution : le taux de libération des principes actifs des formes solides comme les comprimés. Pour faire ce test, le milieu de dissolution doit être préparé selon la pharmacopée ainsi que de nombreux paramètres expérimentaux tels que la vitesse de rotation des palettes, la température, le pH et le temps doivent être fixés.<sup>(43)</sup>

Lors notre étude, nous avons utilisé l'appareil à palette tournante, qui est constitué de :<sup>(11) (43)</sup>

- **Un récipient cylindrique à fond hémisphérique** : avec une capacité de 1000 millilitres, en verre borosilicaté. Le récipient est muni d'un couvercle évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que de plusieurs autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et celle des dispositifs de prélèvement du liquide. Les comprimés sont placés au fond du récipient.

- **Un agitateur** : constitué d'une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette dont la forme correspond à celle de la portion d'un cercle délimitée par deux plans parallèles. La palette est insérée au centre de la tige de façon que sa base soit exactement au niveau de l'extrémité de la tige, la partie supérieure de la tige est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse.

- **Un bain d'eau thermostaté** : permet de maintenir la température du milieu de dissolution à  $37 \pm 0,5$  °C pendant le test.



Image photographiée du dissolutest (Vue de face)

---

43. **Le Hir A.** (2001). *Comprimé : Abrégés de pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments.* 9<sup>ème</sup> édition. Masson

11. Pharmacopée européenne 8.

## Annexe 06 : Fiches de données de sécurité

### 1) Fiche de donnée de sécurité du Méthanol « Rubrique 2: identification des dangers »:

La fiche suivante regroupe les pictogrammes et les dangers du méthanol selon le règlement de la CLP du fournisseur ROTH:

#### Fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH)



Méthanol ≥99,9 %, Blotting-Grade

numéro d'article: 0082

#### 1.5 Importateur

ROTH AG  
Fabrikmattenweg 12  
4144 Arlesheim  
Suisse

Téléphone: +41 61 7121160

Téléfax: -

e-Mail: info@carlroth.ch

Site web: www.carlroth.ch

### RUBRIQUE 2: Identification des dangers

#### 2.1 Classification de la substance ou du mélange

Classification opérée conformément au règlement (CE) no 1272/2008 (CLP)

Ru- brique	Classe de danger	Catégo- rie	Classe et catégo- rie de danger	Mention de danger
2.6	Liquide inflammable	2	Flam. Liq. 2	H225
3.1O	Toxicité aiguë (orale)	3	Acute Tox. 3	H301
3.1D	Toxicité aiguë (cutanée)	3	Acute Tox. 3	H311
3.1I	Toxicité aiguë (inhalation)	3	Acute Tox. 3	H331
3.8	Toxicité spécifique pour certains organes cibles - expo- sition unique	1	STOT SE 1	H370

Pour le texte intégral: voir la RUBRIQUE 16

#### Les principaux effets néfastes physicochimiques, pour la santé humaine et pour l'environnement

Des effets immédiats sont à craindre après une exposition de courte durée. Le produit est combustible et il peut s'enflammer au contact avec des sources d'inflammation potentielles.

#### 2.2 Éléments d'étiquetage

Étiquetage selon le règlement (CE) no 1272/2008 (CLP)

**Mention  
d'avertissement**

**Danger**

**Pictogrammes**

GHS02, GHS06,  
GHS08



**Mentions de danger**

H225 Liquide et vapeurs très inflammables  
H301+H311+H331 Toxique par ingestion, par contact cutané ou par inhalation  
H370 Risque avéré d'effets graves pour les organes (oeil)

## 2) Fiche de données de sécurité du HCL 0,1 N :

La fiche suivante montre les pictogrammes et les dangers du HCl 0,1 N selon le règlement de la CLP du fournisseur SUPELCO :



### FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ

conformément au Règlement (CE) No. 1907/2006

Date de révision 24.01.2020

Version 8.13

#### SECTION 1. Identification de la substance/ du mélange et de la société/ l'entreprise

##### 1.1 Identificateur de produit

Code produit	109060
Nom du produit	Acide chlorhydrique c(HCl) = 0.1 mol/l (0.1 N) Titripur® Reag. Ph Eur, Reag. USP
Numéro d'Enregistrement REACH	Ce produit est un mélange. Numéro d'Enregistrement REACH voir paragraphe 3.

##### 1.2 Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées

Utilisations identifiées	Réactif pour analyses Pour de plus amples informations sur les utilisations, veuillez consulter le site Merck Chemicals ( <a href="http://www.merckgroup.com">www.merckgroup.com</a> ).
--------------------------	--

##### 1.3 Renseignements concernant le fournisseur de la fiche de données de sécurité

Société	Merck KGaA * 64271 Darmstadt * Allemagne * Tél. +49 6151 72-2440
Service responsable	LS-QHC * e-mail: <a href="mailto:prodsafe@merckgroup.com">prodsafe@merckgroup.com</a>

##### 1.4 Numéro d'appel d'urgence I.N.R.S.: 01 45 42 59 59

#### SECTION 2. Identification des dangers

##### 2.1 Classification de la substance ou du mélange Classification (RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008)

Substances ou mélanges corrosifs pour les métaux, Catégorie 1, H290  
Pour le texte complet des Phrases-H mentionnées dans ce chapitre, voir section 16.

##### 2.2 Éléments d'étiquetage Étiquetage (RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008)

*Pictogrammes de danger*



## 3) Fiche de données de sécurité du HCl 37° « Rubrique 2 : Identification et dangers » :

La fiche suivante montre les pictogrammes et les dangers du HCl 37 % selon le règlement de la CLP du fournisseur ROTH:

### Fiche de données de sécurité

selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH)



Acide chlorhydrique fumant, ROTIPURAN® 37 %, p.a., ACS, ISO

numéro d'article: 4625

#### 1.5 Importateur

ROTH AG  
Fabrikmattenweg 12  
4144 Arlesheim  
Suisse

Téléphone: +41 61 7121160

Téléfax: -

e-Mail: info@carlroth.ch

Site web: www.carlroth.ch

### RUBRIQUE 2: Identification des dangers

#### 2.1 Classification de la substance ou du mélange

Classification opérée conformément au règlement (CE) no 1272/2008 (CLP)

Ru- brique	Classe de danger	Catégo- rie	Classe et catégo- rie de danger	Mention de danger
2.16	Substance corrosive ou mélange corrosif pour les métaux	1	Met. Corr. 1	H290
3.2	Corrosion cutanée/irritation cutanée	1B	Skin Corr. 1B	H314
3.3	Lésion oculaire grave/sévère irritation des yeux	1	Eye Dam. 1	H318
3.8R	Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique (irritation des voies respiratoires)	3	STOT SE 3	H335

Pour le texte intégral: voir la RUBRIQUE 16

#### Les principaux effets néfastes physicochimiques, pour la santé humaine et pour l'environnement

Corrosion cutanée provoque des lésions cutanées irréversibles, telles qu'une nécrose visible au travers de l'épiderme et dans le derme.

#### 2.2 Éléments d'étiquetage

Étiquetage selon le règlement (CE) no 1272/2008 (CLP)

**Mention d'avertissement** Danger

#### Pictogrammes

GHS05, GHS07



#### Mentions de danger

H290 Peut être corrosif pour les métaux  
H314 Provoque des brûlures de la peau et de graves lésions des yeux  
H335 Peut irriter les voies respiratoires

#### Conseils de prudence

Conseils de prudence - prévention

# *Glossaire*

## Glossaire

---

- **Absorption** : correspond au passage du médicament (Principe actif) dans le sang.
- **Angiotensine II** : c'est une protéine du système rénine-angiotensine-aldostérone, localisé dans les reins qui ont pour rôle de réguler la pression artérielle dans l'organisme.
- **Antagoniste** : une molécule qui interagit avec un ou plusieurs récepteurs d'une molécule en bloquant la capacité de ce(s) récepteur(s) d'interagir avec cette molécule et en diminuant ainsi l'effet physiologique de cette dernière.
- **Autorisation de la mise sur le marché** : document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique, qui garantit que le médicament possède un profil de qualité, sécurité et d'efficacité autorisant la commercialisation et la distribution du produit dans le pays concerné.
- **Biodisponibilité** : correspond à la quantité du principe actif qui atteint le sang et la vitesse avec laquelle il y accède.
- **Bonne pratique de fabrication** : 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 bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.
- **Clairance** : correspond au volume du plasma épuré du médicament par unité de temps.
- **Coefficient de variation** : pourcentage du rapport de l'écart-type à la moyenne.
- **Critères d'acceptabilité**: critères selon lesquels les performances d'une technique sont jugées satisfaisantes dans les conditions d'emploi définies par l'utilisateur (ces critères s'appuient en particulier sur les concepts d'imprécision, d'inexactitude et d'erreur totale acceptable).
- **Ecart** : valeur moins sa valeur de référence.
- **Ecart-type résiduel** : paramètre permettant de chiffrer la dispersion des points autour de la droite de régression.
- **Effet matrice** : Influence du milieu analysé sur l'élément dosé.
- **Erreur aléatoire** : résultat d'un mesurage moins la moyenne d'un nombre infini de mesurages du même mesurande, effectués dans des conditions de répétabilité.
- **Erreur de justesse (d'un instrument de mesure)**: erreur systématique d'indication d'un instrument de mesure.

## Glossaire

---

- **Erreur systématique** : moyenne qui résulterait d'un nombre infini de mesurages du même mesurande, effectués dans les conditions de répétabilité, moins une valeur vraie du mesurande.
- **Erreur totale**: somme algébrique de l'erreur due à l'inexactitude et de l'erreur due à l'imprécision. Ces deux erreurs se compensent ou s'additionnent, définissant ainsi deux bornes de variation de l'erreur totale.
- **Forme pharmaceutique reconstituée** : Un mélange de tous les composants correspondant qualitativement à la forme pharmaceutique à étudier, excepté la substance à tester qui sera ajoutée en quantité variable suivant le critère étudié
- **International Conference of Harmonisation « ICH »** : L'ICH 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 Etats-Unis, le Japon et l'Union Européenne. Le rôle de l'ICH est de travailler à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.
- **L'écart-type** : est la racine carrée de la variance.
- **L'infarctus du myocarde** : L'infarctus du myocarde est une nécrose (mort de cellules) d'une partie du muscle cardiaque
- **Matrice** : Ensemble des constituants de l'échantillon autres que le l'analyte d'intérêt.
- **Médicament Générique** : Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendus possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original.
- **Pharmacocinétique** : c'est le devenir du médicament dans l'organisme.
- **Pharmacodynamique** : l'action du médicament sur l'organisme.
- **Pharmacopée** : C'est un ouvrage réglementaire utilisé par des professionnels de santé (centre de recherche et développement – fabricant de Principe actif, excipients et de médicaments) et les autorités réglementaires. Elle définit les critères d'une matière première ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyses pour assurer leurs contrôles.
- **Placebo** : toute substance du médicament hors principe actif.
- **Point d'éclair** : Un liquide, en soi et d'un point de vue purement physique, n'est pas inflammable. C'est le mélange des vapeurs du liquide dans l'air qui peut former un mélange gazeux inflammable.

## Glossaire

---

Point d'éclaire est donc défini comme la température la plus basse à laquelle un corps combustible émet suffisamment de vapeurs pour former, avec l'air ambiant, un mélange gazeux qui s'enflamme sous l'effet d'une source d'énergie.

- **Qualité hygiénique :** altération de la qualité hygiénique met en cause la santé du consommateur conduisant à des intoxications dont la gravité dépend des micro-organismes pathogènes qui produisent des toxines.
- **Récepteurs :** ce sont des macromolécules dont leur fonction est de se lier au médicament pour transformer l'interaction en un effet pharmacologique.
- **Recouvrement :** Ecart d'une valeur obtenus par rapport à la valeur considérée comme exacte.
- **Risque  $\alpha$  :** probabilité de rejeter une hypothèse vraie à l'issue d'un test statistique. Ce risque est fixé avant de réaliser un test (5% pour notre étude).
- **Standard d'étalonnage :** sont les échantillons, avec ou sans matrice, de concentrations connues qui permettent d'établir les « points de la courbe d'étalonnage » ou « points de gamme ».
- **Standard de validation :** sont des échantillons, reconstitués dans la matrice ou tout autre matériau de référence, dont la valeur vraie a pu être établie par consensus et qui sont utilisés pour la validation de la procédure d'analyse.
- **Test d'existence d'une pente significative :** ce test consiste à comparer les variations dues à la régression et aux erreurs (expérimentales et d'ajustement).
- **Test de Cochran :** ce test est appliqué aux variances des  $Y_{ij}$  pour vérifier l'homogénéité des variances qui constituent l'erreur expérimentale.
- **Test de Fisher :** ce test trouve son application dans les tests de comparaison et dans l'analyse de variances et de la régression simple et multiple.
- **Test de Student :** Ce test est utilisé dans le cadre des tests relatifs à la moyenne des échantillons de petite taille ( $N < 30$ ).
- **Test de validité de la droite de régression :** permet de comparer les erreurs d'ajustements et expérimentales.
- **Test de validité de la moyenne :** permet de comparer les erreurs intergroupes et intragroupes.
- **Variance :** paramètre statistique chiffrant la dispersion des individus autour de la moyenne. C'est la somme des carrés des écarts à la moyenne de  $n$  observations divisée par le nombre de degrés de liberté.

## Résumé

Les exigences de l'industrie pharmaceutique en termes de qualité sont de plus en plus élevées. L'un des moyens indispensables dans le système d'assurance qualité pour garantir la fiabilité des méthodes de contrôle qualité est la validation des méthodes analytiques.

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'un des objectifs de notre travail. En premier lieu nous avons étudié la conformité de l'Aténor 100mg conformément aux normes de la pharmacopée Britannique 9<sup>ème</sup> édition. En seconde partie et en raison de la toxicité et du coût du solvant utilisé, une autre méthode de dosage a été proposée en utilisant le HCl 0,1 N. Une validation de cette dernière a été réalisée en suivant les recommandations de la SFSTP.

Les tests réalisés lors du contrôle qualité : Aspect, identification, dissolution, dosage, tests microbiologiques ont donné des résultats conformes aux spécifications préétablies.

Les tests statistiques réalisés (Fisher, Student, Cochran) pour la validation de la nouvelle méthode de dosage ont été utilisés afin de caractériser les paramètres étudiés (linéarité, exactitude, fidélité). Nous avons obtenu une méthode spécifique, linéaire dans le domaine (6 à 14 µg/ml), exacte avec un intervalle de confiance de [98,91 % - 100,46%] et fidèle avec un coefficient de variation < 2 %.

Les résultats obtenus permettent de conclure que le comprimé de l'Aténor 100 mg est de qualité satisfaisante et que la méthode alternative proposée peut être appliquée pour le dosage de ce médicament.

***Mots clés : Aténor 100 mg, Contrôle qualité, validation, dosage, UV-Visible.***

## **Abstract**

The requirement of the pharmaceutical industry in terms of quality is increasingly high. One of the indispensable means in the quality assurance system to ensure the reliability of quality control methods is their validation.

One of the objectives of our work falls in this context. First, we studied the conformity of Atenor 100mg in accordance with the standards of the British Pharmacopoeia 9th edition. In the second part and due to the toxicity and the cost of the solvent used, another method has been proposed using 0.1 N HCl as alternative solvent. A validation of the latter was carried out following the recommendations of the SFSTP.

The control quality test achieved : appearance, identification, dissolution, dosage, microbiological test gave good results, in accordance with pre-established specification.

The statistical tests realized (Fisher, Student, Cochran) for the validation of the proposed alternative dosage method, were used to characterize the studied parameters (linearity, accuracy and precision). We obtained a specific method, linear in the field (6 to 14  $\mu\text{g/ml}$ ), with an exact confidence interval [98,91 % - 100,46%] and faithful with a variation coefficient  $< 2\%$ .

The results obtained allow us to conclude that the Atenor 100 mg tablet is of satisfactory quality and that the proposed alternative method can be applied for the dosage of this drug.

***Key words: Atenor 100 mg, Quality control, Validation, Assay, UV-Visible.***