République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Dr Yahia Farés Médéa



Faculté des Sciences et de la Technologie

Département de Génie des Procèdes et Environnement

Mémoire de fin d'étude on vue de l'obtention du diplôme de Master en Génie de Procèdes Pharmaceutique

Option : Génie de Procédés Pharmaceutique

Thème

Etudes comparative et contrôle physicochimique, microbiologique et toxicologique de deux médicaments SARTIX ®16 mg et son princeps ATACAND® 16 mg.

Présenté par :

M^r^ Mohamed ELAROUI FISSA

M^r.^ Bilal BENRAMOUL

Proposé par :

Promotrice **M^me^ CHERIFI**

Co promoteur **M^r.^ AINAS Mahfoudh**

Juin 2014

REMERCIEMENT

Nous tenons à remercier le bon Dieu, Le Tous Puissant de nous avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier très chaleureusement notre promotrice ***M^{me} : Cherifi*** *et le Co promoteur* ***M^{r} : Ainas*** *pour avoir accepter de nous encadrer, pour leurs conseils et leur patience.*

Nos vifs remerciements sont adressés aux membres du jury :

A ***M^{r} Laidi*** *de nous avoir fait l'honneur de présider l'examinassions de ce travail.*

A ***M^{me} Kerrache***

Et ***M^{me} Rebouh*** *pour avoir aimablement accepté d'examiner notre travail.*

Nous tenons à remercier également tout les membres du personnel du laboratoire physico-chimique, toxicologique et production de Saïdal, Filiale ANTIBIOTIACAL de Médéa en particulier ***M^{me} Benaâbada, M^{me} Bakhti, M^{r} Chabane ,M^{r} Abdalli, M^{r} Rabah ,M^{r} Fouad, M^{r} Taieb, M^{r} Boukhatem*** *et* ***M^{lle} Karima M^{r} Ouakrif El hadj, Dhifellah Djamel Benmahieddine Mahfoudh, Lotfi, M^{me} Saunia, M^{lle} F/z,***

M^{lle} Sadok.f *pour leurs aides dans la partie pratique.*

A toutes les personnes qui nous ont aidés de prés ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Nous présentons notre profonde reconnaissance à tous les enseignants et enseignantes ainsi que les étudiants de notre promo

De Procédés pharmaceutique.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

Au personne les plus chères, les plus proches à mon cœur, mon père, mon grand-père, ma grande- mère qui ont été toujours présent à mes cotés.

Que Dieu les gardes toujours sains.

A tous mes chères frères : Fatah et Islam.

A toutes mes chères sœurs : Sabrina et Nawal.

A tous mes meilleurs amis : Abderrahmane, Mahdi, Faouzi, Mohamed, Saïd Ahmed.

A toute la famille Elaroui fissa et la famille Ben Hassine, et toute la famille Laidi.

A mon collègue : Bilal.

A ma promotrice : M ^{me} Cherifi.

A Mon Co-promoteur: Mr Aines.

A tous les collègues de ma promotion 2éme année Master CAP 2013-2014.

A tout ceux qui m'ont aidé, conseille, orienté, de prés ou de loin.

Enfin, à tout le personnel du laboratoire de l'unité ANTIBIOTICAL de Médéa.

Mohamed

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de mon pére.

A ma très chère mère qui ma donnée un très grand soutient morale que je lui souhaite une longue vie, à mes frères et leur petites familles (Abdelghani, Saâdane, Benaissa, Amine).

A mes amis (Cherougui Mourad, Terkman Med, Benhaoua Bilal, Moulouad Med, Benouda Amina, Rouis Mouloud, Zemir nassim, Bouamrane Toufik, Benkiar Benaissa, Beletreche Rachid, Kalido, Kamouna, Guernous hamid, Fehis Med,Mekhtiche ahmed, Abass… etc).

Au personnel de la pharmacie Djellal (Ami Larbi et son fils Med, Kebal Med, Bachen Salah, Salima, Asma et El Noukha),

Au personnel de l'établissement Houari, El houari sans exception ainsi que mes élèves.

Que Dieu les protège.

A mon camarade Aroui Fissa Med.

A mon prof et ami Tchikou Redhouane.

A Mr Korichi Abdelkader, Mr Hanini Salah.

A Mr Aboudura Salem, Hamouche mohamed.

A Mr **Abdellah El-Hadj** Abdellah.

A touts mes profs qui m'ont beaucoup appris du collège jusqu'à la faculté.

A notre promotrice : M ^{me} Cherifi.

A notre Co-promoteur: Mr, Ainas.

A tout ceux qui nous ont aidés, conseilles, orientés, de prés ou de loin.

Au personnel de l'unité ANTIBIOTICAL, au gens du laboratoire de Médéa.

Bilal

الملخص

عبر العالم ما زالت الأدوية الجنسية في ميدان الاستثمار العمومي بعيدة القبل من طرف الاغلبية،فدراسة تطابقها مع اصيلاتها، هي التأكد عن نجاعتها على العضو المستهدف.

بعد دراسة العوامل الفيزيوكميائية للمواد الأولية و المنتوجات النهائية سارتيكس ® 16 مغ و اتاكاند ® 16 مغ تبين انه مطابق للمقاييس و اختبار الخصائص الميكر وبيولوجية و السمومية للمنتوجات النهائية أنها نقية و غير ضارة.

التطابق الحيوي لسارتيكس ® 16 مغ مع أصيله اتاكاند ® 16 مغ؛ رغم اختلاف سواغات سارتيكس ® 16 مغ صالح التناول عوضا عن اتاكاند ® 16 مغ .

كلمات المفتاح: سارتيكس ® 16 مغ؛ اتاكاند ® 16 مغ؛ فيزيوكميائية؛ ميكروبيولوجية ؛ خصائص سمومية.

Résumé

Le médicament générique est loin de faire l'unanimité a travers le monde. L'étude de son princeps est de confirmer son efficacité sur l'organe ciblé.

Les paramètres physicochimiques étudies des matières premières et des produis finis SARTIX 16 mg montrent qu'ils sont conformes aux normes. Le test microbiologique des produits finis confirme sa pureté et le test toxicologique confirme son innocuité.

Le générique SARTIX 16mg avec son princeps ATACAND 16 mg montre une similitude d'action malgré la différence des excipients, cependant le médicament générique SARTIX 16 mg peut être donné à la place d'ATACAND 16 mg.

Mots clés : ATACAND 16 mg, paramètres physicochimique, toxicologique SARTIX 16 mg.

Abstract

The generic drugs are far from unanimous use around the world. The study with the first and the princeps, to confirm its efficiency on the target cell.

Physicochemical parameters studied for the raw material and finished products SARTIX 16 mg and ATACAND 16 mg showed that they are compliant. Toxicological testing confirms its safety.

The generic SARTIX 16 mg and his original ATACAND 16 mg show a similarity of action in spite of the difference of excipients. The generic SARTIX 16 mg may be given instead of ATACAND 16 mg .

Key words: ATACAND 16 mg, physical chemistry, toxicology, SARTIX 16mg

Liste des Abréviations

® **:** Marque dépose.

µm : Micromètre.

AMM : Autorisation Mise sur le Marche.

ARA II : Les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II.

AT I: Angiotensine I

AT I: Angiotensine II.

BPF: Bon Pratique de Fabrication.

BPL : Bon Pratique de Laboratoire.

CP : Comprimé.

DC : Débit Cardiaque.

DCI : Dénomination Commune International.

DO: Densité Optique.

Ech : Echenillant.

GAVT: Germes Aérobies Viable Totaux.

HTA : Hypertension Artérielle.

Iso : International Standardisation Organisation.

N : newton.

OMS : Organisation Mondiale de la Sante.

ORL : Oto -Rhino- Laryngologie.

PA : Principe Actif.

PAD : Pression Artérielle Diastolique.

PAS : Pression Artérielle Systolique.

PM : Poids Moyen.

R : Concentre Pur.

R1 : Dilué une fois.

RBT : Résistance Périphérique Totale.

SCR : Substance Chimique de Référence.

Std : Standard.

UFC : Unité Formant Colonies.

USP : Pharmacopée Américain (United States Pharmacopeia).

λ : Longueur d'onde.

Sommaire

*** Introduction** …….1

*** Généralités sur les médicaments- Chapitre 1**

I-Introduction……...2

I.1. Type de médicament……..2

I.2. Différents catégories des médicaments selon leur utilisation…….....3

I.3. Différentes catégories de médicament selon leur action thérapeutique ……...….3

I.4.Origine des médicaments…….……..3

I.5.Dénomination des médicaments ……4

I. 6.Les voies d'administrations des médicaments …….4

I.7.Les comprimes enrobés ……...6

I.8.Données générales sur les maladies cardiovasculaires ……...6

I.9.Hypertension artérielle ……....6

*** Le médicament générique – Chapitre 2**

II-Introduction ……...……9

II.1. Biodisponibilité……...….9

II.2. Type de générique……9

II.3. Evaluation de générique …….9

II.4.Autorisation de mise sur le Marche (AMM) ……...…9

II.5.Données générales sur ATACAND® 16 mg et SARTIX® 16 mg …….10

II.6.Procédés de fabrication de SARTIX ®16 mg au niveau de l'unité ANTIBIOTICAL ……12

*** Contrôle de qualité – Chapitre 3**

III. Introduction ……..…13

III.1.Définition de la qualité ……..13

III.2.Le but de contrôle de qualité ……..13

III.3.Le contrôle de la qualité d'un produit pharmaceutique…….13

III.4.Les bonnes pratiques de fabrication ……14

III.5.Les bonnes pratiques de laboratoire……..14

*** Partie expérimentale – Chapitre 1**

I. Introduction…….. ……15

I. 1.Matériel non biologique……..15

I.2.Matériel biologique ……..……15

II. Méthodes ……....16

II.1.Echantillonnage ……16

II.2.Contrôle physicochimique des matières premières……17

II.2.1. Principe actif (candésartan cilexétil)……..…17

II.2.2.Excipients ……21

II.2.3.Contrôle physicochimique des produits finis……23
II.2.3.1.Tests pharmaco techniques ……23
II.2.3.2.Etudes comparative entre SARTIX ® 16 mg et ATCAND® ……24
II.2.4.Contrôle toxicologique des produits finis……29

*** Partie expérimentale – Chapitre 2**
I. Introduction……..…32
II. Résultats et discussion du contrôle physico-chimique ……32
II.1.Les matières premières ……..32
II.2.Les excipients ……..33
II.3.Les produits finis…….35
II.3.1. Les tests pharmaco-techniques……35
II.3.2. Résultats du dosage par spectrophotomètre UV-Visible……40
II.3.3 Résultats du test de dissolution ……40
II.3.4 Résultats du dosage par HPLC…….44
II.3.5 Résultats et discussion du contrôle toxicologique des produits finis (l'essai de toxicité anormale : test d'innocuité)…….…….44

*** Conclusion** ……..46

INTRODUCTION Générale

Introduction

Le médicament est l'un des produit de consommation les plus délicats, destiné à guérir un mal, **(Rossito, 1998)**

L'hypertension artérielle (HTA) est considéré comme le premier pourvoyeur de maladies cardiovasculaires et restent la première cause de mortalité dans le monde **(Lemaire, 2009)**.

Avec les causes peu connues, nous savons parfaitement qu'une HTA est l'origine de complication grave comme l'infarctus de myocarde, l'accident vasculaire cérébrale, l'insuffisance rénale **(Bouafia, 2004)**.

En mois d'Avril 2011, l'organisation mondiale de la santé (OMS) et la société Algérienne de l'HTA ont révèle 35% d'hypertendus en Algérie âgés de 18 ans et plus.

Ce pourcentage d'hypertendus et en croissance parallèle avec une grande production des médicaments ces dernières doivent répondre à des normes strictes de sorte que leur utilisation ne doit porter aucun risque **(Russito, 1998)**.Avec ses génériques qui sont des copies conformes aux qualités et quantités des spécialités d'origine, mais avec un prix inferieur correspondant à l'absence d'investissements de recherche **(Stora, 2008).**

La prescription des génériques est actuellement encouragée par les autorités Algériennes, essentiellement pour des raisons économiques. Mais est-ce qu'ils sont identiques au princeps ? sont- ils à la fois moins chers et efficace ?

Pour répondre a une partie de ces questions et dans le cadre de notre projet de fin d'étude à l'unité ANTIBIOTICAL (Saïdal) de Médéa, nous nous sommes intéressées à un nouveau produit pharmaceutique sous forme de comprimés qui est ressèment mis sur le marche, il s'agit d'un antihypertenseur : SARTIX® 16 mg et son princeps ATACANT® 16mg produit par ASTRAZENECA (Suède).

Les principaux volets de cette étude comportent essentiellement :

- Contrôle physicochimique de la matière première et des produits finis SARTIX® 16mg et ATACAND® 16 mg.
- Etude comparative entre SARTIX® 16 mg et ATACAND® 16 mg (étude de de dosage).
- Contrôle toxicologique de SARTIX® 16 mg et ATACAND® 16 mg.

Partie théorique

I. INTRODUCTION :

Le médicament est définit par l'article de la santé publique de la façon suivante «on entend par médicament toute substance ou composé présent comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit peut être administré en vue d'établir un diagnostique médical, de restaurer, modifier une fonction organique» **(Stora, 2008).**

Le médicament est composé de deux sorts de substance :

- De un ou plusieurs principes actifs ayant un effet pharmacologique décentré.
- De un ou plusieurs excipients qui sont des substances auxiliaires servant :
  - De formuler l'un ou les substances actives (forme galénique déterminé)
  - De modifier la vitesse de libration de la substance active.
  - Protéger, conserver le principe actif (PA) tout en restant inerte.

Les excipients occupent une très grande classe de substances chimique inerte et pharmacologiquement inactif.

Les excipients utilisés peuvent soit d'origine naturelle, synthétique ou semi synthétique **(le Hir, 2001).**

L'excipient rassemble plusieurs additifs selon Gassier et Morel-Haziza (2004) :

-Les édulcorants, masquent le gout désagréable du médicament.

-Les conservateurs.

- Les colorants tels que la source, arome d'orange ou citron.

I.1.Type du médicament :

a. Les médicaments officinaux :

Sont des compositions inscrite dans les formulaires, qui donne la posologie et la description de ces médicaments qui sont préparées à l' avance mais vendus en détail pour la préparation de pharmacien est tenu de respecter les règles fixées par le formulaire. Exemple (alcool camphre, teinture de l'iode).

b. la forme magistrale :

Le médicament magistral dans l'officine en fonction d'une formule détaillée prescrite par le médecin sur ordonnance et destinée à une personne. Exemple (vaseline salicylé qui est composée de 30g d'acide acétyle salicylique et de 30g de vaseline).

c.la forme spécialisée :

Au cours des années les médicaments officinaux et magistraux se sont effacés au profit de médicaments spécialisés. Ces médicaments fabriqués industriellement par les laboratoires

pharmaceutiques. Avec un nom particulier, (nom commercial) délivré par le ministère de la santé.

I.2.Différents catégories des médicaments selon leur utilisation :

- A but curative : pour guérir.
- Symptomatique : qui traiter le symptôme de la maladie.
- A titre préventif : pour éviter l'apparition de la maladie (vaccin).
- A titre substitutif pour une accoutumance à un produit (insuline).

I.3.Différentes catégories de médicament selon leur action thérapeutique :

On distingue des différentes classes thérapeutiques et à l'un de celle-ci différentes classes en fonction de leurs propriétés pharmacologique.

Les différentes classes thérapeutiques :

-Antalgique.
-Dermatologique.
-Anti-inflammatoire.
-Cancérologie.
-Cardiologie.
-Ophtalmologie.
-Pneumologie.
-Rhumatologie.
-Urologie.

Parmi les classes pharmacologiques par exemple, les antis infectieux on distingue :

-Les antibiotiques,
-Les antiseptiques.
-Les antifongiques.
-Les antiviraux.
-Les antiparasitaires.

I.4.Origine des médicaments

Selon Moulin et Coquerel (2002), les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

a.Origine animale

-Extrait de sang humain (ex : Fibrinogène).
-Enzyme (ex : Trypsine).
-Excipients pharmaceutique (ex : Lanoline).

b.Origine végétale

C'est l'origine le plus ancienne, mais qui reste d'actualité (on recherche toujours «des principes actifs » dans les recettes de « médecine traditionnelle » ou de façon systématique dans des extrais végétaux).

Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

-Les alcaloïdes ; comme les alcalins ex : quinine, morphine.

-Les gommes ; ex : mucilages laxatifs.

-Les glycosides ; ex : digitoxine **(Moulin et Coquerel ,2002).**

c.Origine synthétique

La plus part des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par des synthèses totale ou hémi synthèse **(Moulin et Coquerel ,2002).**

d.Origine biogénétique

Les méthodes de «génie génétique »sont les derniers venues parmi les méthodes d'obtention de médicaments :elles permettent de faire fabriquer par des cellules vivantes «eucaryotes ou procaryotes » des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques et leur modèle humain puisque le code génétique a été établi, puis incorporé dans le génome des cellules sources : celles-ci mises en culture se multiplient ensuite à l'infini en produisant la substance dont elles portent le code .

La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir des nouveaux médicaments : des hormones (hormones de croissance et l'insuline) **(Moulin et Coquerel, 2002).**

I.5.Dénomination des médicaments :

On distingue plusieurs noms pour un médicament.

- Le nom qui correspond la formule chimique :(Exemple : acide acétylsalicylique).
- La dénomination commune internationale (DCI) exemple : aspirine.
- Les noms commerciaux : aspegique, kardigique **(Moulin et Coquerel ,2002).**

I. 6.Les voies d'administrations des médicaments :

Le choix de la voie d'administration dépond de :

-La disponibilité de principe actif.

-La vitesse d'action désirée, de la durée de traitement et de nombre de prise par jour.

-Le type de malade c.-à-d. l'âge (nourrissant, enfant, adulte, personne âgé) et aussi de sa situation : debout ou alité, à domicile ou hospitalier, traitement ambulatoire au non **(Le Hir et al. 2009).**

.

Tableau I-1- : les principales voies d'administration des médicaments et de formes pharmaceutique correspondantes Le Hir et al. 2009).

Les voies d'administrations	Les formes pharmaceutiques
Orale	Comprimes, gélules, solution ou suspensions aqueuses.
Parentérale	Solution aqueuses.
Rectale	Suppositoires.
Vaginale	Comprimes, solution aqueuses.
Ophtalmique	Solutions aqueuses.
ORL	Solution aqueuses pulvérises ou non.
Percutanée	Pommade et solutions.

a.La voie orale et le devenir du médicament :

C'est la voie la plus utilisé. Le médicament est pris par la bouche, emprunté par la voie digestive, le médicament passe dans le sang après avoir traversé la barrière intestinale. Il est d'abord transporté par la veine vers le foie où il est en partie métabolisé partiellement ou détruit, c'est l'effet du premier passage, puis il va vers sa cible par la circulation générale. Il sera à nouveau métabolisé à chaque passage et éliminé progressivement, en générale par le rein ou le foie **(Stora, 2008).**

b.Les avantages et les inconvénients de la voie orale :

- **Avantage :**

La voie orale présente plusieurs avantages par rapport au formes injectable, dans le plus important et économique.

C'est la voie d'administration la plus facile, car c'est un geste habituelle presque un reflexe. Les formes pharmaceutiques peuvent contenir de fortes doses de principe actif.

- **Inconvénients :**

Toute fois dans un certain nombre de circonstances, la voie orale ne peut pas être envisagée à titre d'exemple :

- En poste chirurgical ou chez un malade comateux, du fait de risque de fausse route.
- Chez le nouveau –né qui régurgite ou qui vomit, pour les raisons d'inefficacité.
- Problème de la flaveur des médicaments (gout et odeur) : Certain nécessite une correction ou une modification (science de l'aromatisation).

- Possibilité d'irritation du tractus gastro-intestinal par contact avec les secrétions. (Substance inflammatoires non stéroïdiens, antituberculeux), ce qui impose la préparation de formes galénique particulières (comprimés gastro-résistant) **(Aiache et al. 2008 ;Bourin et Joulliet,1999).**

I.7.Les comprimes enrobés :

Les comprimés de cette catégorie leurs surface est recouverte d'une ou plusieurs couches de mélange de substance divers telles que : Résines naturelles ou synthétiques, gommes, charge insolubles inactifs, source, substance plastifiantes, polyols, cires, matières colorantes autorises. Quand l'enrobage est très mince il est dit pelliculé.

Les principales raisons d'enrobage des comprimes sont les suivantes :

- Rendre plus agréable l'administration du médicament lorsque celui-ci a une saveur ou une odeur désagréable.
- Protéger les principes actifs contre la lumière et les agents atmosphériques.
- Prévenir certaines incompatibilités.

Pour l'identification, la coloration de l'enrobage n'est que l'un des moyens utilisables pour éviter la confusion mais il est à noter qu'elle est moins efficace que la gravure du comprime ou l'impression sur le conditionnement unitaire. L'impression des dragées est très délicate et assez exceptionnelle.

Dans un comprimé enrobé, il y a deux parties :

- Le comprimé nu ou le noyau.
- L'enrobage appelé d'une façon générale la couverture **(le Hir, 1983).**

I.8.Données générales sur les maladies cardiovasculaires :

Les maladies cardio-vasculaires englobent les cardiopathies les coronariennes. Les accidents vasculaires cérébraux et les pathologies vasculaires périphériques. Les cardiopathies les coronariennes les accidents vasculaires cérébraux présentent une proportion importante des décès chez l'homme et la femme dans la plupart des pays industrialises et leur incidence augmente dans les pays en développement **(Monin ,2005).**

I.9.Hypertension artérielle :

a.La pression artérielle

La pression artérielle est la force motrice qui fait circuler le sang à travers tout les organes, son expression est en fonction du débit cardiaque (DC) et la résistance périphérique totale (RPT) **(Delbarre 1993).** On distingue deux types de pression artérielle selon Postel et Borbri (2003).

- Une pression artérielle systolique (PAS) : lorsque le cœur se contracte, il se vide et pousse le sang dans les artères. Cette contraction cardiaque s'appelle la «systole» on parle alors de tension (ou pression systolique).

- Une pression artérielle diastolique (PAD) : après la contraction du cœur pendant la systole, le cœur se relâche, il se remplit et n'injecte plus de sang dans la circulation, pendant cette phase de décontraction dite «Diastole» la pression artérielle est moins élevée.

Ces pressions s'expriment en millimètre de mercure (mm Hg). On peut également utiliser une autre unité de centimètre de mercure (cm Hg), par exemple lorsque le médecin trouve la PAS 140 mm Hg et la PAD 80 mm Hg il indiquera à son patient « vous avez 14-8 ».

b. Classification de la pression artérielle :

La classification est basée sur une moyenne de mesures au moins par consultation, au cours de 3 visites distincte. Si la PAS et PAD appartiennent des catégories différentes, le stade le plus élève est retenu.

Tableau I-2-: définition et classification des niveaux de pression artérielle :

catégorie	Systolique (PAS)		Diastolique (PAD)
Optimale	>120mm Hg	et	>80mm Hg
Normale	120-129mm Hg	et/ou	80-84 mm Hg
Normale haute	130-139 mm Hg	et/ou	85-89 mm Hg
HTA grade 1 (légère)	140-159 mm Hg	et ou	90-99 mm Hg
HTA grade 2(modérée)	160-179 mm Hg	et/ou	100-109 mm Hg
HTA grade 3(sévère)	≥180mm Hg	et/ou	≥110mm Hg
HTA systolique isolée	≥140mm Hg	et	>90 mm Hg

-PAD : paramètre le plus important avant 50 ans.

- PAS : paramètre le plus important après 50 ans.

c. Définition de l'hypertension artérielle :

Il résulte soit d'une augmentation du DC, soit de RPT ou les deux. L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie fréquente, c'est le facteur principal de risque vasculaire, c'est à dire le facteur qui favorise le plus fortement certaines complications :

-L'insuffisance rénale terminale.

-L'insuffisance cardiaque congestive **(Mansouri, 1994).**

L'hypertension artérielle essentielle de l'adulte se définit par une pression artérielle supérieur ou égal à 160 mm Hg pour le systolique et /ou supérieur ou égale à 90 mm Hg pour les diastolique **(Broek et al. 2010).**

Dans les 95 % des cas, le bilan ne permet pas de trouver une cause précise, on parle d'HTA «essentielle ». Dans les 5% restant, une cause précise peut être identifié l'HTA est dit «secondaire » **(Postel-Vinay et Borbrie, 2006).**

d. Diagnostic :

Des prises systématique de la pression artérielle donnent des signes fonctionnels qui attirent l'attention tel que la présence de céphalée occipitale matinale, ou encore la sensation de mouches volantes devant les yeux, voir détérioration de la vue **(Julliard, 2009).**

e. Traitement de l'hypertension artérielle (HTA) essentielle :

Le traitement de l'HTA est justifié afin de prévenir ses complications viscérales, elle a montré une grande efficacité sur la mortalité totale est sur la mortalité liée aux accidents vasculaires cérébraux, aux événements cardiovasculaire y compris coronariens, il faut appliquer au patient qu'il s'agit d'un traitement à vie et qu'il ne faut pas le traitement sous prétexte que les chiffres attentionnels sont normalisés.

Le traitement anti HTA a pour le but :

- obtenir une réduction maximale du risque cardiovasculaire globale.
- traiter tous les facteurs de risque réversibles (tabagisme, dyslipidémie, diabète) et les pathologies associées.
- faire passer la PAS et la PAD au-dessous de 140/90 mm Hg.
- obtenir des valeurs inferieures a 130/80 mm Hg en cas de diabète et/ou néphropathie.
- cependant, obtenir une pression artérielle systolique inferieur à 140 mm Hg peut être difficile chez les personnes âgées **(Anonyme, 2010).**

II. INTRODUCTION :

C'est la copie d'un médicament original (on l'appel le princeps). Ce sont des médicaments assimilable, le générique possède un prix obligatoirement inferieure à celui de la spécialité princeps **(Stora ,2008).**

- Ils ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif.
- Ils ont la même forme pharmaceutique.

II.1.Biodisponibilité :

On entend par la biodisponibilité, la quantité de substance active disponible au niveau de site d'action. La vitesse et l'intensité d'absorption du principe actif dans l'organisme à partir d'un générique, doivent être identiques à celle du médicament de référence **(Stora 2005).**

II.2.Type de générique :

On a quatre types de générique :

- **Générique Identique :** Copie complètement identiques à la spécialité princeps.
- **Générique équivalent ou similaire :** Copie qui s'efforce de restituer l'activité thérapeutique originale mais qui peut présenter une modification dans la formulation.
- **Générique- plus :** Copie amélioré, sur le plan de dosage, de la forme galénique, ou de tolérance.
- **Générique apparenté :** Forme pharmaceutique différente.

II.3.Evaluation de générique :

Le générique est un médicament qui par : Sa qualité, sa sécurité et son efficacité sont équivalents aux autres médicaments qui sont sur le marche.

Le générique comme toute spécialité pharmaceutique, doit faire l'objet avant sa commercialisation, d'une autorisation de mise sur le marché délivré par le ministère de la santé. Le médicament générique bénéfice à toutes garantie de qualité, en effet les exigences en matières de qualité sont identiques pour les médicaments génériques ou princeps qu'il s'agisse de matière première (PA et excipients) des bonnes pratiques de fabrication, des contrôles , de stabilité , de conditionnement et de l'étiquetage.

II.4.Autorisation de mise sur le Marche (AMM) :

L'autorisation mise sur le marché ou AMM est l'accord donné à un médicament pour être commercialisée. Cette dénomination a été changée en Algérie par un certificat de libre vente : appelé maintenant Numéro d'Enregistrement.

L'objectif de toute règlementation concernant les médicaments est la protection de la santé publique.

II.5.Données générales sur ATACAND® 16 mg et SARTIX® 16 mg :

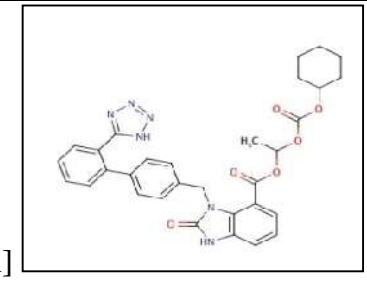
Les médicaments antihypertenseurs constituent une classe de produits hétérogènes par leurs mécanismes d'action mais qui ont en commun la propriété d'abaisser la pression artérielle du sujet hypertendu **(Fournier, 1992).** Le traitement de l'hypertension n'a commencé qu'après les années 1950 par l'introduction des extraits de racine de raulifia, plante cultivée en Inde **(Delbarre, 1993).**

Les antihypertenseurs appartiennent à cinq classes thérapeutiques, leur prescription impose des choix au prescripteur. Toute sont actif pour le traitement de l'HTA.

Diurétique, β-bloquant, Inhibiteurs calcique, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et antagoniste II (ARA-II) **(Postel vinay et Borbrie ,2006).**

Les informations concernant le médicament princeps ATACAND®16 mg et son générique SARTIX® 16 mg sont indiquées dans le tableau suivant :

Tableau II-1- : Données générales sur ATACAND®16 mg et SARTIX® 16 mg (Vidal, 2012 ; pharmacopée européenne ,2012).

	ATACAND®16 mg	**SARTIX® 16 mg**
Forme et présentation	Les comprimes contiennent 16 mg de candisartan cilextil (boite de 30cps sécables).	Les comprimes contiennent 16 mg de candisartan celixtil (boite de 28cps sécables).
Classe pharmaco-thérapeutique	Médicament agissant sur le système rénine-angiotensine/antagoniste de l'angiotensine II.	
Le principe actif	• **DCI :** candisartan cilextil. • **Structure et formule chimique :**  2-Ethioxy-1-[-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl] metthy-lH- benzimimidazole-7carboxylate de (1RS)-1-[(cyclohexyloxy) carbonil] oxy] ethyle. • **Formule brute :** $C_{33}H_{34}N_6O_6$ / **Masse molaire :** 611g/mol	
Les excipients	• Amidon de mais. • Stéarate de magnésium. • Oxyde de fer rouge-brune. • Lactose monohydrate. • Carmellose calcique. • Hyprolose. • Marcogole8000.	• Amidon de mais. • Stéarate de magnésium. • Opadray II blanc. • Lactose anhydre. • Collose microcristalline • Povidon K30 • Ethanol 96% • Avicel PH 102. • Carboxymethel amidon sodique (amidon glycolate).

Indications	• Le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. • Le traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire de conversion ≤40%) en association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion(IEC) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion(IEC).
Posologie et mode d'administration	• Voie orale. • La dose initiale et d'entretien habituelle recommandée d'ATACAND et de SARTIX 16 mg par jour en une prise dans le cas **d'hypertension artérielle,** et dans le cas de **l'insuffisance cardiaque** la dose initiale habituellement recommandée est 4 mg par jour en une prise, pendant ou dehors de repas.
Contre -indication	• Hypersensibilité au candisartan cilextil ou à l'un des excipients. • 2^{e}et 3^{e} trimestre de grossesse/allaitement. • Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase. • Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque, en cas de : Kaliémie, créatininemie insuffisance rénale.
Mise en garde et précaution d'emploi	Sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents de : Maladie des reins, du cœur ou de foie, diabète, trouble de la circulation sanguine au niveau du cerveau, hipéraldostréonisme primaire, hyperkaliémie.
Effets indésirables	• Maux de tête, étourdissement, vertige, infection respiratoire. • Trouble sanguine et lymphatique, trouble gastro-intestinaux. • Altération de la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans le sang. • Hypertension artérielle.
Conservation	• A conserver à une température qui ne dépasse pas +30℃. • Ne dépasser pas la date de péremption d'utilisation fuguant sur le conditionnement extérieur.
Pharmacodynamique	Le candisartan cilextil est une pro drogue adaptée à la prise orale. Il est rapidement transforme, après l'administration orale, en candisartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cour de l'absorption gastro-intestinale. Le candisartan est un ARA II, sélectif des récepteurs ATI, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Pharmacocinétique	.**Absorption et distribution :** Après l'administration orale, candisartan cilextil est transforme en candisartan, la substance active. La biodisponibilité absolu de candisartan est environ 40% après l'administration orale d'une solution de candisartan celixtil.la biodisponibilité relative de la forme comprime par rapport a celle de la même solution orale est d'environ de 34% avec très faible variabilité. La biodisponibilité absolue du comprime par rapport est donc 14%. La concentration sérique maximale moyenne (C max) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprime. Les concentrations sériques de candisartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses. **.Elimination :** Le candisartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voie urinaire et il est faiblement éliminé par métabolisme hépatique, l'élimination rénale du candisartan se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après une dose orale de candisartan cilextil marque au C14 ,26% candisartan la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolite inactif tandis qu'environ 56% de la dose est retrouvées dans les fèces sous forme de candisartan et 10% sous forme de métabolite inactif.

II.6.Procédés de fabrication de SARTIX ®16 mg au niveau de l'unité ANTIBIOTICAL

Le procédé de fabrication de SARTIX ® 16 mg est présenté selon le tableau ci-dessous :

Tableau II-2- : Les étapes de fabrication de SARTIX ® 16 mg (Dossier interne de Saïdal).

Les étapes	Les opérations
Mélangeage	Candisartan cilextil + lactose anhydre + une portion d'avicel PH 102(diluant, désintégrant) amidon de mais (liant), mélange pendant 10 min (premier mélange/contrôle de l'homogénéité).
mouillage	Premier mélange + solution de mouillage (povidon K 30 : liant, éthanol 96% : solvant).
Granulation	Agitation faible pour avoir une poudre granulée.
Séchage	A 60 °C (contrôle de teneur en eau et de dosage principe actif).
Calibrage	Passage à travers une grille de quelques mm de diamètre.
Mélange final	Ajouter le reste d'avicel PH 102 + caboxymethyle amidon sodique (désintégrant) + stéarate de Mg (lubrifiant)/ agitation pendant 10min.
compression	Compression (contrôle de poids, dureté et friabilité).
Pelliculage	Solution de pelliculage (opadry II bleu+l'eau distille)/contrôle de poids et dissolution.
Conditionnement	Sous bande de complexe plastique/aluminium papier.

III. Introduction:

La réglementation pharmaceutique fait l'obligation aux industrielles de mettre un système d'assurance de la qualité et d'appliquer les règles définies dans les bonnes pratiques de fabrication (BPF). A fin d'assurer le produit de la qualité, sécurité et d'efficacité **(Levacher , 2006).**

III.1.Définition de la qualité :

La qualité est une conception de vie dont tout le monde en parle, c'est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit au service confèrent l'aptitude a satisfaire des besoins exprimés ou implicites **(Le Hir, 2001).**

Le contrôle de la qualité est une partie des bonnes pratique de fabrication concerne les opérations de vérification de qualité par l'intermédiaire des laboratoires de contrôle.
Le contrôle de qualité est une partie de la conformité à des normes préétablies, il est suivi d'un jugement. La vérification du niveau de qualité se fait sur l'échantillon représentatif **(Wehrlé, 2007).**

III.2.Le but de contrôle de qualité :

Le contrôle de qualité consiste à déceler les déférents types d'erreurs, dépassant les limites jugées raisonnables, de manière a corriger les causes ou les prévenir.

En général, dans tous les laboratoires d'analyse, le contrôle de qualité permet de vitrifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique, afin d'éviter qu'un résultat faux qui influx sur la santé des patients et la réputation du laboratoire **(Vandeville, 1983).**

III.3.Le contrôle de la qualité d'un produit pharmaceutique

Pour les produits pharmaceutiques il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences dans la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non- conformes **(Multon ,1994).**

- **Le contrôle physico-chimique**

Le contrôle physico-chimique est essentiellement l'étude des propriétés physico-chimiques du principe actif, des articles de conditionnement, du produit fini et d'autres produits qui entrent en contact avec le médicament **(Le Hir, 1997).**

- **Le contrôle toxicologique**

Son but est de mettre en évidence les altérations fonctionnelles ou anatomopathologie consécutives a l'administration du principe actif et les organes cible sur les quels s'exerce la toxicité **(Pradeau, 1992).**

III.4.Les bonnes pratiques de fabrication

D'après Wehrlé (2007), les bonnes pratique de fabrication (BPF) constituent un des éléments de l'assurance de la qualité, elle garantisse que les produits sont fabriqués et contrôles de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Selon le Hir (2001), le seul objectif des BPF est d'avoir un produit qui répond aux exigences du dossier d'autorisation sur le marché (AMM) mais, en dehors de cette exigence des autorités, une entreprise pharmaceutique à d'autre préoccupations de qualité dont :

- Les aspects de la qualité du produit non décrits dans le dossier d'AMM.
- La qualité des services lies au produit.
- La qualité du management de l'entreprise.
- La qualité de la vie dans l'entreprise.
- La qualité de l'environnement extérieur.

Pour cet autre aspect de la qualité, il existe des normes ISO dont surtout les normes ISO 9000.

III.5.Les bonnes pratiques de laboratoire

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) pour l'industrie pharmaceutique font partie intégrante des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et sont définies, tant au niveau français qu'un niveau européen, par le guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments **(Feinberg ,2006).**

Les BPL forment un ensemble des règles se rapportant au mode d'organisation et aux conditions dans lesquelles les essais de laboratoire sont planifiés, effectués, contrôlés enregistrés, et diffusés, il faut comprendre la finalité de l'application des BPL par un laboratoire : c'est la garantie que des résultats fournis par un laboratoire sont obtenus et contrôlés de façon cohérente et selon des normes adaptées à leur emploi **(Feinberg ,2006).**

Partie expérimentale

I.INTRODUCTION :

Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire de contrôle de qualité physicochimique, laboratoire de contrôle et inspection, laboratoire de contrôle de qualité microbiologique et pharmaco-toxicologique de l'unité ANTIBIOTICAL du groupe Saïdal, situé à Médéa.

Ce travail a pour objectif de s'avoir s'il y'a une différence entre un médicament générique SARTIX® 16 mg produit par l'unité ANTIBIOTICAL et son princeps ATACAND® 16 mg produit par ASTRAZENECA (suède).la durée de l'étude allant du mois de Mars au mois de Mai.

Durant cette durée nous avant effectué : un contrôle physicochimique des matières premières et des produits finis, contrôle microbiologique et toxicologiques des produits finis, une étude comparative entre SARTIX ® 16 mg et ATACAND® 16 mg (la comparaison est basée sur des analyses physicochimiques).

I. 1.Matériel non biologique

- Appareillage :
  - Duromètre (SOTAX HT1).
  - Déliteur (ERWEKA ZT 3).
  - Dissolutest (SOTAX).
  - Spectrophotomètre UV-Visible.
  - Spectrophotomètre d'absorbance dans infrarouge.
  - Fluviomètre.
  - Balance magnétique couplé a une imprimante.
  - Balance (GIBERTINI).
  - Etuve (HERAEUS).
  - Hplc.
- Matériel analytique :
  - Matières premières
    - principe actif : candésartan ciléxtil.
    - Excipients.
  - Produit fini : SARTIX® 16 mg et ATCAND® 16 mg.
  - Réactif, solution, verreries et accessoires (voir annexe N°2)

I.2.Matériel biologique

Les souries utilisées dans l'étude toxicologique sont caractérisées par :

- Genre : Mus.
- Espèce : Mus musculus.
- Race : Albinos.
- Poids : entre 18 et 24 g.
- Nombre : 10 souris (5 souris pour chaque médicament).

Les souris sont élevées dans une animalerie conventionnelle, dans des cages en makrolon avec couvercle en inox. Les locaux sont dotés d'une climatisation dynamique avec une température de 22±2 ℃ ; un taux d'humidité de 65 % et un renouvellement d'air de 12 volumes/ h ; les animaux sont nourris en granules de composition standardisée ad-libitum.

II. Méthodes

II.1.Echantillonnage

L'échantillonnage est une étape fondamentale souvent délicate défini par la pharmacopée européenne comme étant une suite d'opération destinées à sélectionner une fraction représentative d'une substance.

Nos échantillons ont été prélevés par des personnes qualifiées suivant le protocole interne de Saïdal, puis ses prélèvements sont transmis dans des bonnes conditions au laboratoire d'analyse.

Les échantillons des matières premières, produits finis, sont représentes dans le tableau suivant :

Tableau I-1- : Les échantillons des matières premières et des produits finis.

Produits prélèves	Numéro de lot	Date de prélèvement	Quantité prélevées	Date de fabrication	Date de péremption
Matières premières					
✓ principe actif					
• candésartan cilexétil	MBP180	03/2014	20 g	05/13	10/2016
✓ Excipients					
• Amidon de mais	11BP071	04/2014	20 g	10/2013	10/2015
• Cellulose Microcristalline (Avicel pH 102)	11AP084	04/2014	300 g	08/2013	08/2016

II.2.Contrôle physicochimique des matières premières

II.2.1. Principe actif (candésartan cilexétil)

Les différentes méthodes de contrôles physicochimiques utilisés pour réaliser l'analyse du principe actif sont des méthodes citées dans le dossier pharmaceutique interne de Saïdal qui reposent sur l'étude des caractères, d'identification, dosage et des essais.

a. Caractérisation

- **l'aspect :** est déterminé par simple analyse visuelle.
- **Solubilité :**

On fait introduire dans des erlenmeyers :

- 500ml d'eau + 0.05 g de candésartan cilexétil.
- 100 ml d'éthanol + 1 g de candésartan cilexétil .
- 100 ml de méthanol + 1 g de candésartan cilexétil.
- 30 ml de chloroforme + 1 g de candésartan cilexétil.

} + Agitation

b. Identification

- **Identification par le spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge**

- **Principe :** La spectrophotométrie d'absorption dans infrarouge (IR) est une méthode d'identification qui est basée sur la mesure de la longueur d'onde et l'intensité de la lumière infrarouge moyenne par un échantillon. Cette mesure est effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre infrarouge (voir annexe N° 1). Les spectres en infrarouge représentent le comportement vibratoire des groupements fonctionnels composant l'échantillon à analyser. Les spectres obtenus sont comparés à un spectre de référence SCR **(pharmacopée européenne ,2008).**

❖ **Mode opératoire**

Dans un mortier en agate, on mélange 10 mg de candésartan cilexétil avec une goutte de paraffine pour avoir une suspension homogène (une pate adéquate), à laide d'une spatule et on place une partie de cette suspension entre deux cellules transparentes au rayons infrarouge.

➢ **Identification par spectrophotomètre UV- visible**

❖ **Principe :** Le spectrophotomètre UV visible est l'étude de l'absorption par une substance du rayonnement électromagnétique dans les domaines de visible et du proche de l'ultra-violet. Cette méthode sert alors à l'identification d'un composé par son spectre d'absorption qui présente des maximums caractéristiques du composé.

❖ **Mode opératoire**

Préparation de la solution de l'échantillon

- On pèse 25mg de l'échantillon candésartan cilexétil, puis on dissout dans 50 ml de méthanol pour analyse.
- On prélève 1 ml de la solution obtenue et on dilue dans 50 ml de méthanol pour analyse.
- On fait un balayage pour la solution échantillon de 230 à 280nm. Le maximum d'absorption de l'échantillon à 254±2nm.

➢ **Identification par point de fusion**

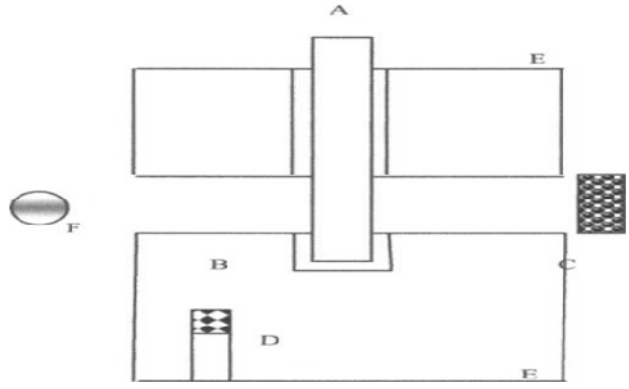
❖ **Principe :** le point de fusion est la température à la quelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide. Les mesures de point de fusion par la méthode de tube capillaire rempli d'échantillon. (voir figure II-1) **(pharmacopée européenne ,2008).**

❖ **Mode opératoire**

- Introduisez dans un tube capillaire une quantité suffisante de candésartan cilexétil, dans chaque tube une colonne compacte d'environ 4 mm de hauteur et laissez les tubes se reposer pour un moment.
- Chauffez le bloc chauffant jusqu'à ce que la température soit inferieur d'environ 5°C

au point de fusion suppose de la substance à examiner (162°C).

- Placez le tube capillaire dans le bloc chauffant, l'extrémité fermé du tube dirigée vers le bas. Quand la substance commence à fondre, son aspect change dans le tube capillaire, et on enregistre la température à la quelle l'aspect change.



A. Tube capillaire en verre.

B. Echantillon.

C. Capteur optique.

D. Sonde de température.

E. Bloc chauffant.

Figure I.1 : Schéma de mesure du point fusion par la transmission de la lumière travers un tube capillaire **(pharmacopée européenne, 2008).**

c. Essais

- **Perte à la dessiccation :**

- **Principe :** La perte a la dessiccation est la perte de masse en pourcentage c'est –à –dire la perte d'eau libre contenue dans le produit après évaporation **(pharmacopée européenne).**

❖ **Mode opératoire**

Après avoir pesé un verre à montre vide, on place 1000 mg de candésartan cilexétil dans ce dernier, puis on introduit dans une étuve pour une durée de 4 heures à une température de 105 ±2°C.On repose de nouveau le verre à montre et on calcule cette perte en pourcentage par la formule suivante :

$$p\% = \frac{(\mathrm{pg}+\mathrm{pe})-\mathrm{pf}}{pe} \times 100$$

Pg : poids du verre à montre vide.
Pe : poids de la prise d'essai.
Pf : poids de verre à montre + prise d'essai initiale après la dessiccation à l'étuve.

➢ **Dosage par spectrophotomètre UV –visible**

❖ **Mode opératoire**

Préparation de solution standard

- Peser 25 mg de standard candésartan cilexétil, faire dissoudre dans 50 ml de Méthanol pour analyse.
- Prélever 1 ml de la solution obtenue et diluer dans 50ml de méthanol pour analyse.

Préparation de la solution échantillon

- Peser 25 mg d'échantillon candésartan cilexétil, faire dissoudre dans 50 ml de méthanol pour l'analyse.
- Prélever 1 ml de la solution obtenu et diluer dans 50 ml de méthanol pour l'analyse.
- Faire le balayage de la solution standard et la solution échantillon de 230 à 280nm.
- Faire une lecture de la densité optique (DO) à 254 nm. On calcule le titre par la formule suivante :

T %=(DO ech × pesée std) ×P/ (DO std × pesée ech)

T%: le titre.
DO ech: la densité optique de l'échantillon.
DO std : la densité optique de standard.

P : puissance de standard.

- **Coloration de la solution**

Principe : Cet essai s'appliquent aux substances elles–mêmes incolores mais susceptibles de contenir, ou de former par dégradation, des impuretés colorées qu'il est possible de contrôler en appliquant une limite de coloration de la solution.
La solution décrite comme incolore lorsqu'elle est moins colorée que la solution témoin, lorsqu'elle est légèrement colorée, elle est comparée à la solution témoin appropriée lorsque la nuance de coloration varie selon les échantillons il est admis de mentionner la coloration des deux solutions témoins (ou plus) de même degré de coloration, ou seulement le degré de coloration sans spécifier la couleur réelle.

La solution et la limite d'absorbance doivent être précisées. Les conditions opératoire de limite doivent être établies sur la base de la courbe d'absorbance a une longueur d'onde bien déterminer, des résultats obtenus avec un certain nombre d'échantillons appropries, y compris si nécessaire des échantillons examiner après conservation ou dégradation.

- **Mode opératoire**
  - Peser 25 mg d'échantillon candésartan cilexétil, faire dissoudre dans 250 ml de méthanol pour l'analyse pendent 1 heure.
  - Faire le balayage de la solution standard et la solution échantillon de 350 à 450nm.
  - Faire une lecture de la densité optique (DO) à 400 nm.

II.2.2.Excipients

Les différentes méthodes de contrôle physicochimique utilisées pour réaliser l'analyse des excipients sont des méthodes admis par la pharmacopée européenne (2008) qui repose sur l'étude des caractères, d'identification et d'essais.

a. Amidon de Maïs

Caractérisation

- **Aspect :** Poudre d'un blanc mat a faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

- **Solubilité :** On fait introduire dans deux erlenmeyers de 0.05 mg d'amidon de mais et on ajoute dans le premier 500 ml d'eau froide et dans le deuxième 500 ml de l'éthanol 96%.

Identification

- **Identification A :** chauffer à ébullition une suspension de 1g d'amidon de maïs dans 50 ml d'eau pendant 1 min et refroidissez.
- **Identification B** : à 1ml de l'empois obtenu dans l'identification A, ajouter 0,05 ml de solution d'iode R1.

Essais

- **Détermination du pH :**

  - **Principe :** le pH est une mesure de la concentration en ion H_3O^+ (ion hydroniums) d'une solution aqueuse. La mesure précise du pH se fait à l'aide d'un pH mètre et grâce à sa grande sensibilité, il indique la valeur de pH sur un écran afficheur **(pharmacopée européenne).**

  - **Mode opératoire**

    Faire agiter une préparation de 5,0g d'amidon de mais avec 25 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R pendant 60 secondes et laissez reposer pendant 15 min. Calibrez l'électrode du pH – mètre avec la solution pH 7 puis plongez-la dans le bécher. Lire la valeur du pH.

- **Perte à la dessiccation :** déterminée sur 1 gramme d'amidon de maïs à 130 °C pendant 90 minutes.

b. Cellulose microcristalline (avicel PH 102)

Caractérisation

- **Aspect :** poudre fine de couleur blanche, ou légèrement blanche.
- **Solubilité :** à 50 g/l.

Identification

Sur un verre de montre on met environ 10 mg de cellulose microcristalline en poudre et disperser dans 2 ml de la solution de chlorure de zinc iodée R.

Essais

- **pH :** centrifuger une quantité de 5 g de cellulose microcristalline avec 40 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R pendant 20 min, ensuite mesurer le pH du liquide surnageant.

- **perte à la dessiccation :** déterminée sur 1 gramme de cellulose microcristalline à 105℃ pendant 3 heures.

II.2.3.Contrôle physicochimique des produits finis

Pour le contrôle physicochimique des produits finis SARTIX® 16 mg et ATACAND ®, nous avons effectué des tests pharmaco-technique , test de dissolution et le dosage du principe actif par UV –visible en se référant à la pharmacopée européenne(2008).

II.2.3.1.Tests pharmaco techniques

a. Aspect

-SARTIX ® 16 mg : comprimés pelliculés sécables de couleur blanc.

-ATACAND® 16 mg : comprimés pellicules sécables de couleur rose pale **(Vidal ,2012).**

b. Uniformité de masse

- **principe :** s**'**assurer que la préparation de chaque dose unitaire dans un échantillon d'une forme pharmaceutique est uniforme et conforme à la limite d'acceptation.

- **Mode opératoire**

- L'essai consiste à peser individuellement 20 comprimes à l'aide d'une balance analytique assistée à une imprimante, suivi d'une détermination du poids moyen (PM).
-L'uniformité de masse est située entre le pourcentage maximal et minimal qui sont déterminées par les formules suivantes :

PM= la somme de poids de 20 comprimes /20.

% Max= (P max-PM) × 100/PM.
% Min = (P min-PM) × 100/PM.

c. Test de dureté

- **Principe:** cet essai permet de mesurer dans des conditions définies la résistance des comprimes aux ruptures provoquées par la force nécessaire pour l'écrasement **(pharmacopée européenne).**

- **Mode opératoire**
  - Nombre de comprimes à tester : 10 pour chaque produit.
  - Placer à tour de rôle les dix comprimés entre les mâchoires du Duromètre.
  - L'appareil affichera le résultat exprime en NEWTON (N).

d. Test de délitement (désagrégation)

- **Principe :** cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies **(pharmacopée européenne).**

- **Condition et mode opératoire**
  - Volume : 600 ml d'eau distillée.
  - Température : 37℃±1℃.
  - Durée : le temps de la désagrégation totale de comprimé.
  - Nombre de comprimes à tester : 6 pour chaque produits (SARTIX et ATACAND).
  - Introduire le comprimé dans chacun des six tubes en verre.
  - Mettre en marche l'appareil.
  - Dés que le comprimé est désagrège stopper l'appareil et lire le temps de délitement.

II.2.3.2.Etudes comparative entre SARTIX ® 16 mg et ATCAND®

Le médicament SARTIX est un médicament essentiellement similaire, donc ce générique doit uniquement sa ressemblance au médicament original(ATACAND) par des tests, test de dissolution et de dosage par spectrophotomètre UV visible.

- **Dosage par spectrophotomètre UV –visible**

❖ **Mode opératoire**

Préparation de solution standard

- Faire dissoudre l'équivalent de 25 mg de candésartan cilexétil du mélange de SARTIX 16 mg dans une fiole de 50 ml de méthanol pour analyse.
- Prélever de la solution précédente 1 ml dans une fiole de 50 ml et compléter avec le même solvant.
- Filtrer la solution a travers un filtre de 0,22 µm.
- Faire la même préparation par ATACAND 16 mg.

Faire la lecture de la densité optique (DO) à 254 nm. On calcule le titre en (mg/cp) par les formules suivantes :

T % = (DO ech × pesée standard) ×P/ (DO std × pesée ech)

T (mg/cp) = T(%) × PM /100

T (mg/cp): Le titre en mg par chaque comprimé (dose de PA dans un cp).

PM : Poids moyen pour chaque médicament.

➢ **Test de dissolution**

❖ **Principe :** Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides tels que les comprimés ou les gélules. En créant des conditions analogues à celles existante au niveau gastro-intestinal, pour illustrer le comportement du médicament étudié.

❖ **Condition et Mode opératoire**

- Milieu : 750 ml diluant lauryl sulfate de sodium.
- Nombre de comprimes à tester : 6 pour chaque produits (SARTIX et ATACAND).
- Type d'agitation : palette.
- Vitesse d'agitation : 50 tr /min.
- Temps de dissolution : 45 min.
- Limite d'acceptation : ≥80%.

- Température : 37℃ ± 0.5℃.

Préparation du diluant (1% de lauryl sulfate de sodium)

- Faire dissoudre 10 g de lauryl sulfate de sodium dans 1000 ml d'eau distillé.
- Chauffer la solution obtenue à 37℃, à l'aide d'un agitateur avec plaque chauffante. cette préparation est suffisante pour un seul comprimé.

- **Préparation de la solution échantillon**

- mettre un comprimé de chaque produit (SARTIX et ATACAND) dans un godet de dissolution contenant 750ml de diluant pendant un temps d'agitation.

- Prélever manuellement à laide des seringues, une quantité d'échantillon a partir de chaque godet à des intervalles de temps déterminés (15 min, 30 min, 45 min).puis filtré en utilisant un filtre de 0.45µm.

- Faire la lecture de leur densité optique par le spectrophotomètre UV-visible à une longueur d'onde de 257 nm en utilisant le milieu de dissolution comme blanc.

Le taux de libération de principe actif (T %) est calculé selon la formule :

$$\mathbf{T\%= \frac{DO\ ech}{DO\ std} \times c\ (std) \times \frac{PM(TH)}{PM} \times \frac{750}{titre(\frac{mg}{cp})} \times p}$$

DO ech : densité optique de l'échantillon.
DO std : densité optique du principe actif.
C (std) : concentration du standard en mg/ml.
PM : poids moyen de comprime.
PM (TH) : poids moyen théorique =204.82.
P:puissance de standard 99.4%.
Pour confirmer les résultats on utilise une autre méthode qui consiste à utiliser le facteur F1 (facteur de différence) et le facteur F2 (facteur de similitude), retenus per l'OMS.

Le F1est un modèle mathématique, il est donné par l'équation suivante :

$$F1= \frac{\sum |Rt-Tt|}{\sum Rt} \times 100$$

Avec : Rt : pourcentage de dissolution de la référence au temps t.
Tt : pourcentage de dissolution de l'essai au temps t.

$$F1= [-10\% + 10\%]$$

F2 est un modèle mathématique, il est donne par l'équation suivante :

$$F2 = 50 \times \log \{[1 + 1/n \sum (Rt - Tt)] \times 100\}$$

Avec : n : nombre de points (3point).

Parmi les propriétés de F2 :

- F2 est compris entre 0 et 100, la dissolution des deux médicaments est d'autant plus différente que la valeur de F2 est faible.
- F2 est égale à 100 : les deux courbes sont identiques.
- En pratique en considère que les deux courbes sont identique si F2 est compris entre 50et 100.

➢ **Test de teneur en eau (Karl de Fisher)**

❖ **Principe :** cet essai est destiné à déterminer la teneur de l'eau en % dans le produit fini, l'essai se fait par un appareil de titre mètre automatique (Karl de Fischer) SCHOTT.

$$k = \frac{v \times F}{m} \times 100$$

k : pourcentage de teneur en eau
v : volume d'eau dans le comprimé
F : Facteur de Karl de Fisher
m : masse du comprimé

❖ **Mode opératoire**

- Mettre l'appareil sous tension.
- Mettre l'appareil en marche.
- Verser 10 ml de méthanol anhydre dans le récipient de titration jusqu'à inversion de l'électrode en appuyant sur la touche de démarrage de l'agitation.
- Appuyer sur la touche mode.
- En appuyant sur les touche de direction et on sélectionner l'échantillon de titration.
- Appuyer deux fois sur F1 puis sur Start.

- Attendre jusqu'à ce que le triturateur affiche condition prêt et que le volume se stabilise à 0.
- Introduire rapidement l'échantillon dans le récipient de titration.
- Appuyer sur Start.
- Valider par F1.
- Introduire à l'aide des touches de direction la quantité pesée en gramme de l'échantillon puis validé par F1.
- Le résultat affiché sur l'écran (%) en eau : volume versé, moyen.

- Recentralisation de milieu en appuyant sur " start " s'agit d'un même produit à analyser
- Vider le récipient de titration, arrêter l'agitation puis éteindre le KF.
- Vérifier le titre de KF une fois avec tartrate de sodium dihydraté de la solution en pesant 0.1 g de tartrate double de sodium et de potassium.
- Mettre l'appareil hors tension.

- **Identification par HPLC**

  - **Principe :** La chromatographie permet la séparation d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification. Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant) poussé par un liquide (appelée phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire de fine granulométrie (les « grains » sont de très petite taille) dans un tube appelé colonne chromatographique.

    Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

    En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

  - **Mode opératoire**

    - Phase mobile à pH = 5,5 : Acétonitrile (cyanure de méthyle) (60) + 0,02%
    - Triéthylamine (40).
    - Préparation pour 200 ml.
    - Préparation solution 0,02% Triéthylamine donc 0,02g dans 100ml d'eau
    - Préparation de l'échantillon :

- Solution STD (Standard) 25 mg du candésartan cilextil dans 25 ml de méthanol après une dilution de 2 ml de cette dernière dans 20 ml de la phase mobile.
- Pour Sartix 16 mg d'où 320 mg du principe actif (candésartan cilextil) dans 25 ml de méthanol on fait une agitation avec l'ultrason pendant 5 min, après une filtration par un filtre à seringue 0,45 µm, on prend de se dernier 2 ml dans 20 ml de la phase mobile puis on injecte dans l'appareil.
- Pour Atacand 16 mg d'où 203,53 mg du principe actif (candésartan cilextil) dans 25 ml de méthanol on fait une agitation avec l'ultrason pendant 5 min, après une filtration par un filtre à seringue 0,45 µm, on prend de se dernier 2 ml dans 20 ml de la phase mobile puis on injecte dans l'appareil.

Le titre est calculé selon la formule suivante :

$$T = \frac{Air\,Ech}{Air\,STD} \times \frac{[STD]}{[Ech]} \times puissance \times PM$$

T : titre en (mg/cp).
Air ech : surface de l'échantillon.
Air std : surface de standard.
[Std] : concentration de standard.
[Ech] : concentration d'échantillon.

II.2.4.Contrôle toxicologique des produits finis

Selon Aiache (2008), la frontière entre substance toxique et médicament est quelque fois difficile a cerner car tout médicament est un poison potentiel et tout poison peut devenir un médicament, c'est une question de dose et de posologie.

A fin de déterminer la toxicité il doit subir des essais de toxicité sur des animaux (Rats, souris, lapin).

Toxicité anormale :

La toxicité anormal encore appelé test d'innocuité d'un médicament .Cet essai consiste à vérifier l'absence de toxicité dans le produit fini (SARTIX® 16 mg et ATACAND® 16 mg) avec tout sa composition et les éventuelles impuretés qu'il pourrait renfermer, et ceci une dose largement supérieur à la posologie habituelle.

- **Principe :** le contrôle consiste en l'administration à des souris d'une dose unique par la voie orale (gavage). Aucune anomalie ni mortalité ne doivent être constaté après une période d'observation de 48 heures.

- **Choix de model animal :** la souris est l'animal exigée par la pharmacopée européenne du fait de sa disponibilité, sa facilite d'élevage et son prix faible.

- Nombre : 10 souris males (5 pour chaque médicament : SARTIX® 16 mg et ATACAND® 16 mg).
- Poids : de 18g-24g.

- **Calcul de la dose administrée :** la dose maximale indiquée dans le dossier pharmaceutique interne est de 10 mg/kg /jour. la dose correspondante à une souris de 20g qui reçoit 0.5ml est de :

$$\left.\begin{array}{l} 10\text{mg} \rightarrow 1000 \\ X\text{ mg} \rightarrow 20\text{g} \end{array}\right\} \quad X\text{ g} = 0.2\text{mg (0.2mg/0.5ml)}$$

Préparation de solution :

$$\left.\begin{array}{l} 0.2\text{mg} \rightarrow 0.5\text{ml} \\ 16\text{mg} \rightarrow Y\text{ ml} \end{array}\right\} \quad Y\text{ ml} = 40\text{ml} \quad \left\{\begin{array}{l} 1\text{cp SARTIX/40ml} \\ 1\text{cp ATACANT/40ml} \end{array}\right.$$

Mode opératoire :

- Préparer la substance à analysé dans 40ml de l'eau pour préparation injectable(EPPI).
- Administrer à chaque souris 0,5ml de la solution a raison de 0,1ml /seconde à l'aide d'une canule de gavage pour la voie orale.
- Les souris sont mises à jeun depuis la veille et privées d'eau pendant une heure avant l'essai.

- Lors de l'administration du produit les souris sont tenues dans la main gauche, la peau du cout étant tirée entre le pouce et l'index, la queue maintenue contre la pomme de la main par les autre doigts.
- Introduire délicatement la seringue, en arrêt de la longue, en tenant la souris bien relevée en air, puis faire pénétrer la sonde dans l'œsophage (2 à 2,5cm environ).
- Distribuer l'eau et l'aliment 1h après l'essai.
- Les souris sont gardées en observation pendant 48 heures.

Exploitation de résultats :

Les résultats consistent à note les observations suivantes :

- ✓ Si aucune des souris ne meurt dans les 48 heures qui suivent l'administration du produits a tester, essai est satisfaisant, donc le médicament est non toxique.
- ✓ Si on observe la mortalité d'une ou plusieurs souris, le médicament ne satisfait pas au test, on refait l'essai sur 5 souris du même lot ($2^{éme}$ test) pour la confirmation.
- ✓ Les résultats est satisfaisant si aucune des souris du ($2^{éme}$ test) ne meurt dans les 48 heures.qui suivent le test. Dans le cas contraire un autre operateur doit refaire 'essai sur 5 souris du même lot ($3^{éme}$ test), pour une dernière confirmation, l'essai est
- ✓ satisfaisant si aucune souris ne meurt dans les 48 heures qui suivent l'essai, dans le cas contraire le produit est rejeté à cause de sa toxicité.



Figure I-2- : Administration de produit par voie orale (Gavage).

I.INTRODUCTION :

Dans cette partie nous allons discutée les résultats obtenu dans notre travail, interprété ces résultats et conclure le but de cette comparaisons.

II. Résultats et discussion du contrôle physico-chimique

II.1.Les matières premières

Les résultats obtenus pour contrôle physicochimique du principe actif (Candésartan cilexétil) et les excipients sont apportés dans les tableaux ci-dessus.

Tableau II-1- : Résultats physicochimiques de principe actif (candésartan cilexétil)

Tests		**Normes (dossier interne de Saidal)**	**Résultats**
Caractérisation	Aspect	Poudre pratiquement blanche, cristalline sans aucune impureté.	conforme
	Solubilité	Soluble dans l'acétate d'éthyle et le chloroforme, peu soluble dans l'éthanol et soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'eau.	conforme
Identification	IR	Le spectre de l'échantillon correspond a celui de la référence.	(Voir figure Nº1 et 2)
	UV-VIS	Le maximum d'absorption caractéristique de candésartan cilexétil a λ=254±1nm.	λ=253,94 nm (voir figure Nº 8)
	Point de fusion	La température a la quelle l'aspect change 162℃-165℃.	164,4 ℃
Essai	Perte a la dessiccation	p% ≤ 0,5%.	0,40 %
Dosage par IR		98,0%-102,0%.	98,72%
Coloration de la solution		Do < 0,1	0 ,006 %

Les résultats du contrôle des caractères montrent que le principe actif (Candésartan cilexétil), présente un aspect de poudre pratiquement blanche, cristalline sans aucune impureté.
Cette matière est soluble dans l'acétate d'éthyle et le chloroforme, peu soluble dans l'éthanol et soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'eau donc, on peut conclure que les caractères que présente cet échantillon de Candésartan cilexétil sont parfaitement semblables à ceux du dossier pharmaceutique interne.

La figure II.1 montre que le spectre IR du candésartan cilexétil, qui est semblable au spectre de référence fourni par Saïdal (voir annexe N º4).

En ce qui concerne le test de coloration de solution que la densité optique est conforme au dossier pharmaceutique interne.

En ce qui concerne l'identification par spectrophotométrie UV-VIS, le spectre d'absorption obtenu est présenté dans la figure II-2, qui montre un pic représentant le maximum d'absorption de candésartan cilexétil à λ =253.94 nm ce résultat est conforme à celui du dossier pharmaceutique Interne (Tableau **II-1**).

Le résultat obtenu à partir du test d'identification par le point de fusion : montre que notre échantillon fond à 164,4 ℃ et son aspect change dans le tube capillaire. Donc on peut conclure que ce résultat est conforme à celui du dossier pharmaceutique interne.

En fin la valeur de la perte à la dessiccation (0,40%) est conforme aux normes du dossier pharmaceutique interne.

- **Conclusion**

Après la vérification de l'ensemble des caractéristiques physicochimiques de l'échantillon de candésartan cilexétil et avec notre comparaison avec les normes du dossier pharmaceutique interne nous pouvons conclure que le lot MBP 180 est conforme et que les conditions de conversation de transport et de stockage de ce dernier ont été bien respecté.

II.2.Les excipients

Tableau II-2-: Résultats physicochimiques d'amidon de maïs.

Tests		**Normes pharmacopée européen (2008).**	**Résultats**
Caractérisation	Aspect	Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.	Conforme
	Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans le méthanol 96%.	Conforme
Identification	Identification A	Il se forme un empois trouble et liquide.	Conforme
	Identification B	Coloration en rouge orange a bleu fonce qui diaprait par le chauffage.	Conforme
Essais	Perte à la dessiccation	P% ≤15%	7,77%
	Détermination de pH	4,0 à7,0	4,5

D'après le tableau ci-dessus les résultats obtenus sur l'aspect et la solubilité de l'amidon de maïs répondent aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2008)

La formation d'un empois trouble et liquide, lors de l'identification A et l'apparition de la couleur roue orange a bleu fonce qui disparait par chauffage, lors l'identification B sont conforme aux normes de la pharmacopée européenne (2008).

La valeur concernant le pH(4,5), la perte à la dessiccation (7,77%) répondent aux normes de la pharmacopée européenne(2008).

Tableau II-3- : Résultats physicochimiques de Cellulose Microcristalline (Avicel PH 102).

Test		Normes pharmacopée européenne (2008)	Résultats
Caractérisation	Aspect	Poudre fine de couleur blanche, ou légèrement blanche.	Conforme
	Solubilité	Insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol anhydre, le toluène et dans une solution d'hydroxyde de sodium.	Conforme
Identification		La substance se colore en bleu violet.	Conforme
Essais	Perte a la dessiccation	P% ≤ 7%.	0.03%
	Détermination du pH	5,5 à 7,5	6.85

Les résultats de ce contrôle montre que la cellulose microcristalline est une poudre fine de couleur blanche, ou légèrement blanche et insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol anhydre, le toluène et dans une solution d'hydroxyde de sodium conformément aux normes de la pharmacopée européenne(2008).

L'apparition de la couleur bleu –violet, lors l'identification de la cellulose microcristalline est conforme aux normes de la pharmacopée européenne (2008).

La valeur du pH obtenue est de 6,85 est comprise entre 5,5 et 7,5 et la valeur de la perte à la dessiccation (0,03%) rependent aux normes de la pharmacopée européenne (2008).

- **Conclusion :**

  Après la vérification de l'ensemble des caractéristiques physicochimiques de ces échantillons (l'amidon de maïs et la cellulose microcristalline) et en comparant avec les normes exigées par la pharmacopée européenne (2008) nous pouvons conclure que les deux lots sont conformes et que les conditions de conservation, de transport et de stockage de ces échantillons ont été bien respectées.

II.3.Les produits finis

II.3.1. Les tests pharmaco-techniques

Les résultats des tests pharmaco techniques de SARTIX ® 16 mg et ATACAND ® 16 mg sont rapportés dans le tableau :

Tableau II-4- : Résultats des tests pharmaco-techniques.

Tests	**Normes**	**Résultats**	
		SARTIX	**ATACAND**
Aspect	**SARTIX :** comprimes pellicules sécables de couleur blanche. **ATACAND :** comprimes pelliculés sécables de couleur rose pale.	Conforme	conforme
Uniformité de masse	Le poids individuel de 2 au plus de 20 comprimes peut s'écarter du poids moyen de plus de 7,5, mais le poids individuel d'aucun comprimes ne doit s'écarter de plus de 15% du poids moyen.	%Max=+5,04 % %Min=-6,48%	%Max=+1,41% %Min=-1,35%
Dureté	50 N-80 N.	68,0 N	85,6 N
Délitement	≤60 min.	9,09 min	14,93min
Teneur en eau	≤ 5%	3,0%	3,4%

D'après le tableau II-4, les résultats du contrôle de l'aspect des deux médicaments montre que SARTIX est un comprime pelliculé sécable de couleur blanche alors que ATACAND qui est de couleur rose pale, Cette différence de couleur du à la matière utilisée dans le pelliculage pour SARTIX selon le document interne de Saïdal la matière de pelliculage c'est l'Opadry II blanc et pour ATACAND c'est l'oxyde de fer rouge -brune utilise dans la fabrication de (VIDAL 2012).
En ce qui concerne l'uniformité de masse le pourcentage maximal et le pourcentage minimal, ne dépassant pas la limite du dossier pharmaceutique interne (-7,5%+7,5%).
Et on trouve que la teneur en eau est bien inférieur à 5%.

D'un autre coté, d'après le tableau III-5 et la figure III-2, le poids moyen de SARTIX (211,62 mg) est plus élevé per rapporta celui d'ATAC ND (130,26 mg). Cela est du a la différence de compositions contenue dans les deux médicaments. Selon le document de Saïdal, SARTIX contient deux excipients communs (amidon de maïs et stéarate de magnésium) avec ATACAND, mais les restes sont différents.

Tableau II-5- : Résultats des poids moyens du SARTIX ® 16 mg et ATACAND ® 16 mg.

Essais	**PM (mg) SARTIX**	**PM (mg) ATACAND**
01	219,4	130,2
02	213,6	131,8
03	210,8	130,7
04	213,9	129,2
05	212,9	130,1
06	197,9	128,9
07	210,8	129,2
08	216,7	130,5
09	217,7	128,9
10	212,0	131,3
11	213,1	130,8
12	213,3	130,3
13	201,1	131,4
14	214,2	130,2
15	217,5	132,1
16	213,0	129,9
17	213,3	128,5
18	211,5	130,5
19	207,3	131,0
20	222,3	129,6
$\overline{X}$	211,62	130,26
Min	197,9	128,5
Max	222,3	132,1

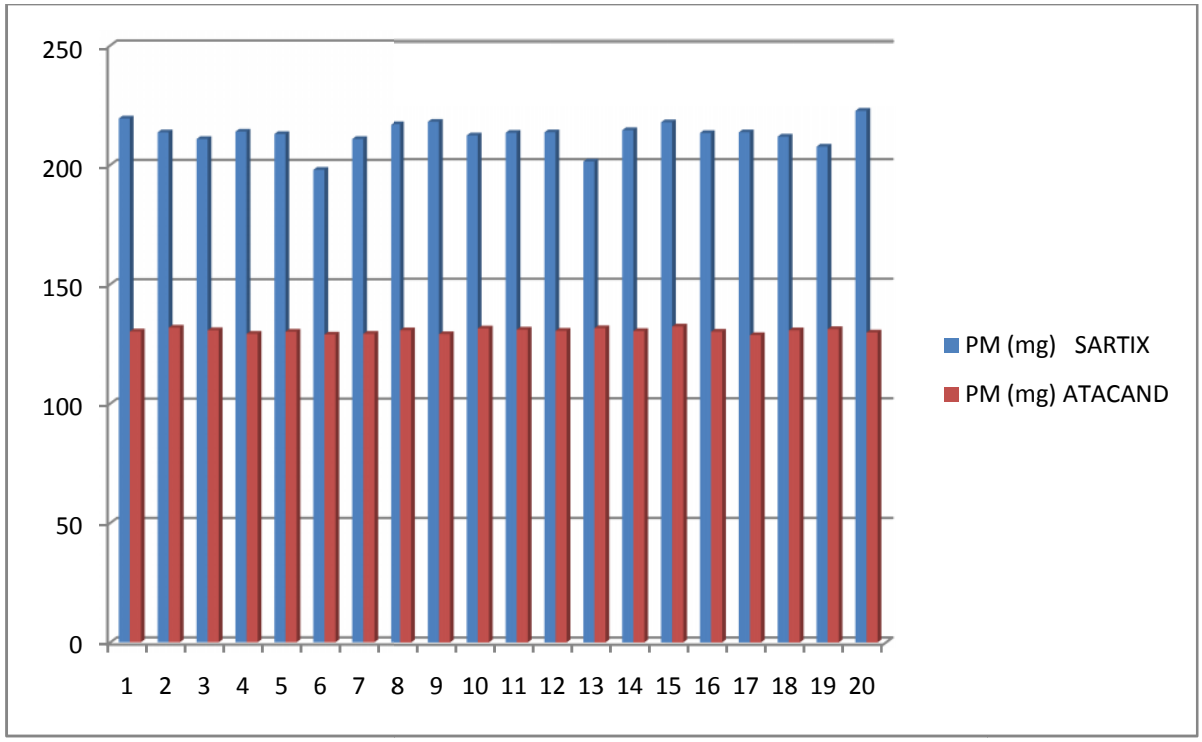


Figure II-3- : La comparaison des valeurs du poids moyens entre SARTIX® 16 mg et ATACAND® 16 mg.

Les résultats obtenus dans le tableau II-4 montrent que la dureté d'ATACAND (85,6 N) et de SARTIX (68,0 N) ne dépasse pas la limite citée dans le dossier pharmaceutique interne de Saïdal. D'après la figure **II-3** , la dureté d'ATACAND est plus élevée par rapport à celle de SARTIX, cela est probablement du à la nature des excipients utilisés et l'influence de force physique (force de compression) **(Le Hir, 2009).**

La dureté d'un comprimé se signifie par sa résistance à la rupture **(Vabourdolle, 2007).** Donc ATACAND résiste plus à la force de rupture par rapport a SARTIX.

Tableau II-6- : Résultat du test de dureté de SARTIX® 16 mg et ATACAND® 16 mg.

Essai	Dureté (N) SARTIX	Diamètre Comprimé (mm)	Dureté (N) ATACAND	Diamètre Comprimé (mm)
01	72	8,55	79	7,05
02	73	8.56	91	7,04
03	65	8,54	91	7,04
04	56	8,56	85	7,04
05	52	8,56	86	7,04
06	77	8,53	80	7,04
07	84	8,53	87	7,04
08	55	8,55	92	7,04
09	70	8,53	85	7,03
10	76	8,54	80	7,03
$\overline{X}$	68		85,6	
Min	52		79	
Max	84		92	

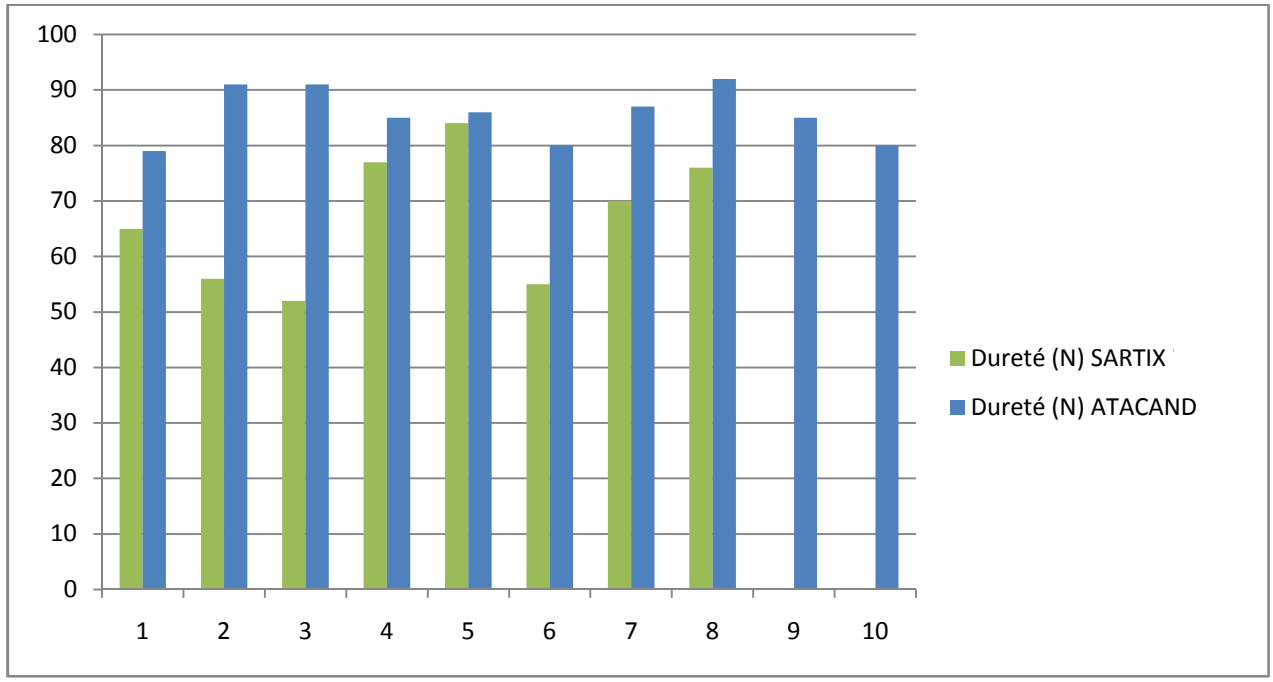


Figure II-4- : La comparaison des valeurs de la dureté entre SARTIX® 16 mg et ATACAND® 16 mg.

Nos résultats de délitement dans le tableau III-7 et la figure III-4 ci-dessous montrent que ATACAND demande plus de temps par rapport à celui enregistré par SARTIX. Ceci peut être expliqué par le délitement d'un comprimé est probablement du à la propriété physico-chimique des excipients. Selon Patrick et Graham(2002), une désagrégation rapide comme c'est le cas de SARTIX n'est pas toujours la meilleure chose, En effet, il est préférable de provoquer une désagrégation, ralentir si on désire prolonger la durée d'action d'un médicament ou d'éviter un pic plasmatique trop élevée (juste après la prise de celui-ci).

Tableau II-7-: Résultats du test de délitement SARTIX® 16 mg et ATACAND® 16 mg.

Essai	Temps (Min) SARTIX	Temps (Min) ATACAND
01	*8,50*	*14,00*
02	*8,59*	*14,08*
03	*9,20*	*14,10*
04	*9,25*	*15,20*
05	*9,50*	*16,00*
06	*9,55*	*16,20*
$\overline{X}$	*9,09*	*14,93*
Min	*8,50*	*14,00*
Max	*9,55*	*16,20*

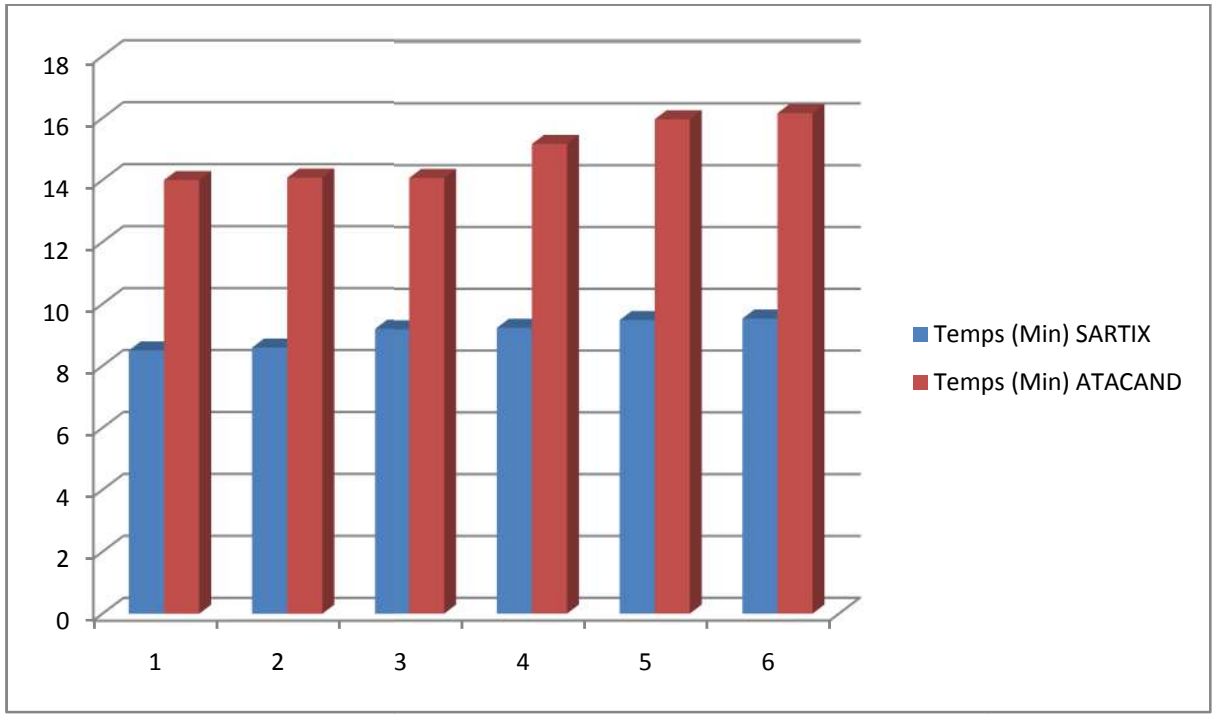


Figure II-5- : La comparaison des valeurs du temps de délitement entre SARTIX® 16 mg et ATACAND® 16 mg.

II.3.2. Résultats du dosage par spectrophotomètre UV-Visible

Les résultats du dosage du principe actif dans SARTIX ® 16 mg et ATACAND ® 16 mg obtenus par UV –Visible sont résumés dans le tableau II-8 .

Tableau II-8-: Résultats du dosage par spectrophotométrie UV-Visible .

Produits	Do	Titre (%)	Titre (mg/cp)	Norme
SARTIX ® 16 mg	0,6726	100,07	16,01	(14,40-17,60)mg/cp
ATACAND® 16 mg	0,6454	96,07	15,37	

D'après les résultats du tableau II-8, on constate que dans le cas du dosage par UV-Visible de SARTIX, la valeur est de (16,01 mg/cp), Alors que le dosage d'ATACAND est de (15,37 mg/cp).

La teneur en principe actif de ces deux médicaments est retenu dans l'intervalle de (14,40-17,60 mg /cp), ce qui est recommandé par le dossier pharmaceutique interne de Saidal.

Ceci indique que le principe actif est bien dosé dans les deux médicaments.

On remarque une différence négligeable par rapport à la dose unitaire de Candésartan cilexétil dans les deux médicaments SARTIX et ATACAND.

Les figures II-7 et II-8 obtenus par le spectrophotomètre UV-Visible, montrent que la valeur maximum d'absorption du principe actif d'ATACAND et SARTIX sont presque identique à la valeur maximum d'absorption du principe actif (figure II-6).

La figure II-9 représente le spectre UV visible de candésartan de standard, d'ATACAND et de SARTIX les trois spectres sont superposables.

II.3.3 Résultats du test de dissolution

Les résultats du test de dissolution sont présentés dans le tableau suivant :

Milieu pH=1.2

Pesée standard (252 mg)

Do_1(std) =0 ,325

Do_2(std) =0 ,321

Do_3(std) =0 ,324

$\mathbf{Do_{moy}(std)} = \frac{0.325+0.321+0.324}{3} = 0{,}323$

Tableau II- 9-: Résultats du test de dissolution (milieu pH=1,2).

Temps (min)	**Le taux de libération de PA (T%)**	
	SARTIX ®16 mg	**ATACAND ®16mg**
10	14.71	13.46
20	17.05	15.18
30	20.90	19.74
45	22.85	22.18

Milieu pH=4.5

Pesée standard (25.2 mg)

Do_1(std) =0 ,325

Do_2(std) =0 ,321

Do_3(std) =0 ,324

Do_{moy}(std) = $\frac{0.325+0.321+0.324}{3}$ = 0.323

Tableau II-10-: Résultats du test de dissolution.

Temps (min)	**Le taux de libération de PA (T%)**	
	SARTIX ®16 mg	**ATACAND ®16mg**
10	30.04	28.13
20	33.80	32.25
30	34.77	34.30
45	37.14	35.98

Milieu pH=6.8

Pesée standard (25.2 mg)

Do_1(std) =0 ,325

Do_2(std) =0 ,321

Do_3(std) =0 ,324

Do_{moy}(std) = $\frac{0.325+0.321+0.324}{3}$ = 0.323

Tableau II-11- : Résultats du test de dissolution.

Temps (min)	**Le taux de libération de PA (T%)**	
	SARTIX ®16 mg	**ATACAND ®16mg**
10	34.21	32.87
20	36.12	34.56
30	39.40	40.61
45	47.10	42.96

D'après le tableau II-9 et le figure II-10 pour le milieu de pH=1,2, on remarque que SARTIX à une valeur de dissolution sensiblement plus élevée (22.85%) par rapport à ATACAND (22.18%) à 45minutes.

Cette sensibilité différence dans la vitesse de dissolution entre deux médicaments est étroitement liée à la formulation des excipients.

D'après les courbes de dissolution de SARTIX et ATACAND, le taux de libération de candésartan cilexétil dans les deux courbes évolue de la même façon en fonction du temps, elles ont la même allure, mais montrent des points non superposables.

On observe pour milieu de (pH 1,2) :

A la $10^{ème}$ minute (premier point) le taux de libération du principe actif est de (14,71%), (13,46%) successivement de SARTIX et ATACAND , au deuxième point le taux de libération de PA est de(17,05%) pour SARTIX et de (15,18%) pour ATACAND et pour le troisième point le taux de libération de (PA) est de (20,90%) pour SARTIX et (19,74%) pour ATCAND.

De ce fait, la comparaison du taux de libération de candésartan cilexétil dans les deux médicaments montre une différence négligeable. Ce que signifie une très bonne biodisponibilité de deux médicaments pour l'organisme.

Pour confirmer ces résultats on utilise le facteur F1 (facteur de différence) et le F2 (facteur de similitude), retenus par l'OMS.

Résultats :

F1= 7,01 % .Donc elle est comprise dans intervalle -10%+10%.

F2= 78,67 %.Donc 50<F2<100 cela signifier que les deux médicaments ont un pouvoir de dissolution presque identique.

D'après le tableau II-10 et le figure II-11 pour le milieu de pH=4,5, on remarque que SARTIX à une valeur de dissolution sensiblement plus élevée (37%) par rapport à ATACAND (35,98 %) à 45minutes. Cette sensibilité montre une différence dans la vitesse de dissolution entre deux médicaments est étroitement lié à la formulation des excipients.

On observe pour milieu de (pH 4,5) :

A la 10ème minute (premier point) le taux de libération du principe actif est de (30,04%), (28,13%) successivement de SARTIX et ATACAND , au deuxième point le taux de libération de (PA) est de (33,80%) pour SARTIX et de (32,25%) pour ATACAND et pour le troisième point le taux de libération de (PA) est de (34,77%) pour SARTIX et (34,30%) pour ATACAND.

De ce fait, la comparaison du taux de libération de candésartan cilexétil dans les deux médicaments montre une différence négligeable. Ce que signifie une très bonne biodisponibilité des deux médicaments pour l'organisme.

Résultats :

F1= 5,46 % .Donc elle comprise dans intervalle -10%+10%.

F2= 68,60 %.Donc 50<F2<100 cela signifier que les deux médicaments ont un pouvoir de dissolution presque identique.

D'après le tableau II-11 et le figure II-12 pour le milieu de pH=6,8, on remarque que SARTIX à une valeur de dissolution sensiblement plus élevée (47,10%) par rapport à ATACAND (42,96%) à 45minutes. Cette sensibilité montre une différence dans la vitesse de dissolution entre deux médicaments est étroitement liée à la formulation des excipients.

On observe pour milieu de (pH 6,8) :

A la 10ème minute (premier point) le taux de libération du principe actif est de (34,21%), (32,87%) successivement de SARTIX et ATACAND , au deuxième point le taux de libération de (PA) est de(36,12%) pour SARTIX et de (34,53%) pour ATACAND et pour le troisième point le taux de libération de (PA) est de (39,40%) pour SARTIX et (40,61%) pour ATCAND.

De ce fait, la comparaison du taux de libération de candésartan cilexétil dans les deux médicaments montre une différence négligeable. Ce que signifie une très bonne biodisponibilité des deux médicaments pour l'organisme.

Résultats :

F1= 3,89 % .Donc elle comprise dans intervalle -10%+10%.

F2= 78,15 %.Donc 50<F2<100 cela signifie que les deux médicaments ont un pouvoir de dissolution presque identique.

- **Conclusion**

D'après l'ensemble des résultats obtenus des tests de dissolution, on remarque que SARTIX® 16 mg présente un bon profil de dissolution avec son princeps ATACAND ® 16 mg traduit par une libération maximale du principe actif, donc nous pouvons conclure qu'ils sont identiques dans les milieux : (pH=1,2 ; 4,5 et 6,8).

II.3.4 Résultats du dosage par HPLC.

Les résultats du dosage du principe actif dans SARTIX ® 16 mg et ATACAND ® 16 mg obtenus par HPLC sont résumés dans le tableau.

Tableau II-12- : Résultats du dosage par HPLC .

Produits	Aire	Titre (%)	Titre (mg/cp)	Norme
SARTIX ® 16 mg	3567517	106,80	17,09	(14,40-17,60) mg/cp
ATACAND® 16 mg	3452073	100,11	16,01	(90-110) %

D'après les résultats du tableau II-12, on constat que dans le cas du dosage par HPLC de SARTIX, la valeur est de (17,09 mg/cp) , alors que le dosage d'ATACAND est de (16,01 mg/cp).

La teneur en principe actif des deux médicaments est retenus dans l'intervalle de (14,40-17,60 mg /cp), ce qui est recommandé par le dossier pharmaceutique interne de Saidal. Ceci indique que le principe actif est bien dosé dans les deux médicaments. On remarque une différence négligeable par rapport à la dose unitaire de Candésartan cilexétil dans les deux médicaments SARTIX et ATACAND.

II.3.5 Résultats et discussion du contrôle toxicologique des produits finis (l'essai de toxicité anormale : test d'innocuité)

Les résultats obtenus dans le test d'innocuité sont présentés dans le tableau III-14 :

Tableau II-14- : Résultats de test d'innocuité.

Comportement	**Résultats après 48 h**		**Normes (pharmacopée européenne, 2008)**
	SARTIX ®16 mg	**ATCAND® 16mg**	
Mortalité	Aucune mortalité	Aucune mortalité	Aucune mortalité ne doit être enregistrée
Comportement anormaux	Aucune anomalie	Aucune anomalie	Aucune anomalie ne doit être enregistrée

Conclusion

D'après ces résultats, on constate que la dose administrée (10mg/kg) n'a aucun effet toxique car le comportement des souris n'a pas changer et aucune mortalité n'a été observée après 48h.

Cette absence totale de toxicité démontre une parfaite innocuité du médicament générique SARTIX ®16 mg et de princeps ATCAND® 16mg et les matières premières utilisées pour la fabrication ne présentent aucune toxicité, aucune impureté.

Ces résultats s'accordent avec les normes de la pharmacopée européenne(2008).

Conclusion Finale

Conclusion :

Au cours de notre étude, une série de tests a été effectué, dans le but de comparer le produit générique avec son princeps. En premier lieu, des tests physicochimique pour évaluer la qualité des matières premières (principe actif et excipients) et le produits finis (SARTIX 16 mg, ATACAND 16 mg), des tests microbiologique et toxicologique du produit fini. En deuxième lieu, des tests de dosage et dissolution ont été effectues. Les résultats de ces test nous ont permis d'établir une comparaison entre SARTIX 16 mg et son princeps 16mg.

Les résultats de contrôle physicochimique des matières premières et les produits finis sont conformes aux normes du dossier pharmaceutique interne pour le principe actif et les produits finis. De même, les excipients (amidon de maïs et cellulose microcristalline), une faible différence est observée, cependant les écarts sont conformes aux normes de pharmacopée européenne.

Les résultats obtenus à l'issus du contrôle microbiologique et toxicologique des produits finis sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

D'après les résultats de l'étude comparative on remarque que SARTIX 16 mg fabriqué en Algérie par le groupe Saidal au sein de l'unité ANTIBIOTICAL de Médéa présente un bon profil de dissolution comparé avec son princeps ATACAND 16 mg fabriqué en Suède par ASTRAZENECA, donc nous pouvons conclure qu'ils sont identique, malgré la différence des excipients.

Le médicament générique offre un grand avantage pour ce qui est du rapport «qualité-prix» au détriment du médicament de référence. Pour cela il nous parait important de signaler cet avantage aux déférents utilisateurs par les représentants commerciaux de Saidal.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- **AICHE J.M., BEYSSACE., CARDOT J.M., HOFFART V.,RENOUX. 2008.** Initiation a la connaissance du médicament.5éme éditions Masson, paris;412p.
- **ANONYME ,2000.**Le médicament générique, procedures scientifique et technique de développement. édition groupe Saidal ; p39, 40.
- **ANONYME, 2007.USP-NF25.**
- **ANONYME, 2010.ENC.**Dictionnaire d'épreuve nationale de cardiologie. Editions 2010; p31
- **BOUAFIA M.T .2004.**monographie sur l'HTA. Office des publications Universitaires. Place central de Ben Aknoune, Alger ; p5, 15.
- **BOURIN M., JOULIET P.1999.**Pharmacologie générale et pratique.3^{éme} éditions Illipse/Marketing SA ; 142p.
- **BROEK I., N HARRIS., HENKENS M., MEKAOUI H.** Guide Clinique et thérapeutique .Edition 2010 ; p291**.**
- **CARRONE et BORDIEU, 2007.La** cotation des actes .Edition Lamarre, paris ; 219.
- **CHEYMOL NICOLAS, HOFF MICHEL, 1999.La** microchimie : techniques et expériences édition Boerk supérieur ; p77.
- **DELARASS C.2007.**Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire. Edition Technique et Documentation ; 476p.
- **DELLBARE B. G .1993.**Hypertension artérielle physiopathologie et pharmacologie ;103p.
- **Dossier Pharmaceutique interne.**
- **FEINBERG.2006.**L'assurance qualité dans les laboratoires agro-alimentaire et pharmaceutiques.2^{éme} édition TEC et DOC ; 355p.
- **FOURNIE A 1992.**Hypertension artérielle .Edition Hermman Science et pratique médical Paris ; 458p.
- **GARNIER DELLAMARE.2003.**Dictionnaire des termes de médecine 27^{éme} édition Moline ; p20, 155, 523, 612,640.
- **GASSIER J., LE NEURE SK., PEUZZE ABENOULA J.2006.**Guide Aide –soignant (AS).Edition Masson, Paris ; 567p.
- **GASSIER J., MORE-HAZIZA C.2004.**Biologie, Microbiologie et notion alimentaires. Edition Masson, Paris ; 567p.
- **HARLEY A., CHARPONTIER B, HAMON F HUARD A RIDOUX L., CHANSELLE S.2009.**GUIDE de préparateur en pharmacie Edition Masson ; p298.
- **JUILLARD A.2009.**cardiologie te soins infirmiers ; p30.
- **LE HIR A.1997.**Pharmacie galénique. Edition Masson paris ; 382p.
- **LE HIR A .2001.**Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Edition Masson ; 401p.
- **LE HIR A CHAUMEIL J.C.BROOSSARD D.2009.**Pharmacie galénique, bonnes pratique de fabrication des médicaments .Edition Masson ; 382p.
- **LEMAIRE ANTOINE.2009.**Abord clinique de hypertension artérielle Edition springer-Verlag France, paris ; p11.

- **LEVACHIER E.2006.**Pharmacotechnie industrielle. Coordination technique et rédactionnelle. Edition Institut des Métiers et des Technologie ; 673p.
- **LUC MONIN.2005.**cardiologie ; soins infermière .Edition Masson .169p.
- **MANSSOURI RAFIK .1994.**Approche physiopathologie de l'hypertension artérielle Edition Aurassi ; 78p.
- **MOULIN et COQUREL A .2002.**pharmacologie connaissance et pratique, Edition Masson, paris ; 845p.
- **MULTON GL.1994.**La qualité des produits alimentaires. Edition TEC et DOC Lavoisier ; 745p.
- **PATRICK., GRAHAM L.2002.**Chimie pharmaceutique, traduction de la 2éme édition anglaise par Paul Depover ; 254p.
- **Pharmacopée Européenne 2012.**
- **Pharmacopée Européenne 6éme éditions.2008.**
- **POSTEL N., BOBRIE G.2003.**Surveiller et soigner l'hypertension. Edition Odile Jacob ;24p.
- **POSTEL –VINAY ET BORBRIE G, 2006.Education** et prévention pour la sante. Guide médicale ; p24.
- **PRADEAU D.1992.**Analyse pratique des médicaments. Edition médicale internationale. Paris ; 1067p.
- **ROSSITO Y.1998.**Pharmacotechnie industrielle Paris IMT ; 344p.
- **SCRIBAN R.1999.**Biotechnologie Edition TEC et DOC ,5éme Edition, paris ; 552p.
- **STORA D.2008.**Pharmacie et surveillance infermière 5éme Edition ; p2, 3, 4,5.
- **STORA D.2010.**Pharmacologie B.P classe pharmacologique 4éme Edition .Edition Porphyre ; 415p.
- **STORA DONIS.2005.**pharmacologie B.P classe pharmacologique 3éme édition ; p40, 42.
- **VANDEVILLE P.** Gestion et contrôle de qualité .Paris .Edition1983 ; 265p.
  VAUBOURDOLLE MICHEL.2007.Médicament 3éme édition..Edition le moniteur interna ; 867p.
- **VIDAL Le dictionnaire ., 2012.Guide** de médicament .88éme édition ; 3000p.
- **WHERLE P.2007.**Pharmacie galenique, formulation et technologie pharmaceutique. Edition Maloine, paris ; 359p.

Annexes

Appareillages :



Duromètre (SOTAX HT1)



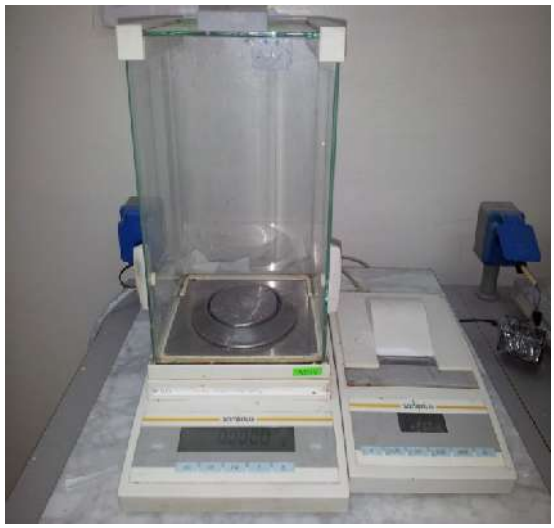
Déliteur (ERWEKA ZT 3)



Dissolutest (SOTAX)



Spectrophotomètre UV-Visible



Balance magnétique couplé
a une imprimante



Balance (GIBERTINI)



Hplc



Spectre mètre d’absorbation dans Infra rouge



Etuve (HEREAEUS)



Fusiométre

Matériel

- **Verreries :**

- Fioles (25, 50,100 ml).
- Bécher.
- Entonnoir.
- erlenmeyers.
- éprouvette.
- pipettes jaugées (1.5et 2 ml).
- burette.
- tubes à essais.
- pipettes graduées (5,10ml).

- **Accessoires :**

- Barreau magnétique.
- Mortier +pilon.
- Mortier en agate.
- Filtre serinage.
- Spatule.
- Micropipette.
- Portoir pour tube.
- seringue en verre stérile équipée d'une canule a bout émoussé.
- Verre a montre.

- **Matériel microbiologique**

- Hotte a flux laminaire
- Pince en inox stérile
- Dispositif de filtration stérile avec rampe.
- Fiole conique stérile.
- Pipette de 10 ml et 1 ml stériles.
- Incubateurs de 25℃,35℃,42℃.
- Membrane filtrante 0.45µm.

- **Solution et réactifs :**

- Ethanol 96%.
- Méthanol.
- Chloroforme.
- Acétate d'éthyle.
- Paraffine.
- Solution d'iode R1.
- Solution PH=7.
- L'acétone.
- L'éthanol anhydre.
- Toluène.
- Solution d'hydroxyde de sodium.
- Solution en chlorure de zinc iodée R.
- Lauryl sulfate de sodium.

Autres :

- Eau distillée.
- Eau exempte de dioxyde de carbone.
- Eau pour préparation injectable.

Les milieux de culture :

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

- Peptone pancréatique de caséine	17g
- Papaïtique de soja.	3.0g
- Chlorure de sodium.	5.0g
- Phosphate dipotassique.	2.5g
- Glucose mono hydrate.	2.5g
- Eau purifiée.	1000ml

pH=7.3±0.2 après la stérilisation par chauffage a l'autoclave a +121°C pendant 15 min.

- **Milieu gélose aux peptones de caséine et soja :**

- Peptone pancréatique de caséine	15.0g
- Peptone papaique de soja	5.0g
- Chlorure de sodium	5.0g
- Gélose	15.0g
- Eau purifiée	1000ml

pH=7.3±0.2 après la stérilisation par chauffage a l'autoclave a +121°C pendant 15 min.

- **Milieu sabourond-glucose- gélose avec antibiotiques :**

-peptone de viande et de caséine	10g
-glucose monohydrate	40g
-gélose	15g
-Eau purifiée	1000ml

PH =5.6±0.2 après la stérilisation par chauffage a l'autoclave a +121°C pendant 15 min.

- **Milieu liquide lactose :**

- Extrait de viande de bœuf	3.0g
- Hydrolysat pancréatique de gélatine	5.0g
- Lactose monohydrate	5.0g
- Eau purifiée	1000ml

pH=6.9±0.2 après la stérilisation par chauffage a l'autoclave a +121°C pendant 15 min.

- **Milieu d'enrichissement (milieu d'enrichi. pour les entirobacteries Mossel) :**

- Hydrolysat pancréatique de gélatine	10g -
glucose monohydrate	5.0g
- Bile de bœuf ite	20g

- Phosphate mono potassique 2.0g
- Vert brillant 8.0g
- Eau purifiée 1000ml

pH =7.2 ±0.2.chauffez a100℃ pendant 30 minet refroidissez immédiatement.

- **Milieu gélose a la bile –violet cristallisé-rouge neutre avec glucose :**

-Extrait de levure 3.0g
-Hydrolysat pancréatique de gélatine 7.0g
-Sel biliaires 1.5g
-Lactose monohydrate 10g
- Chlorure de sodium 5.0g
-Glucose monohydrate 10g
-Gélose 15g
-Rouge neutre 30mg
-Violet cristallisé 2mg
-Eau purifier 1000ml

pH=7.4±0.2 après chauffage .chauffez a ébullition ;ne pas chauffer a l'autoclave.

- **Milieu liquide mac conkey**

- Hydrolysat pancréatique de gélatine 20.0g
- Lactose monohydrate 10g
- Bile de bœuf desiderata 5.0g
- Pourpre de brome crésol 10mg
- Eau purifier 1000ml

pH=7.3±0.2 après la stérilisation par chauffage a l'autoclave a +121℃ pendant 15 min.

- **Milieu gélose de mac conkey**
  - Hydrolysat pancréatique de gélatine 17.0g
  - Peptone de viande et de caséine 3.0g
  - Sactose monohydrate 10g
  - Chlorure de sodium 5.0g
  - Sel biliaires 1.5g
  - Gélose 13g
  - Rouge neutre 30mg
  - Violet cristallisé 1mg
  - Eau purifier 1000ml

pH=7.1±0.2 après la stérilisation portez a ébullition pendant 1 min, puis procédez a la stérilisation par chauffage en autoclave a 121℃ pendant 15 min.

- **Milieu a tetrathionate-bile-vert brillant**

- Peptone	8.6g
-Bile de bœuf séchée	8g
-Chlorure de sodium	6.4g
-Carbonate de sodium	20g
-Thetrionate de potassium	20g
-Vert brillant	70.mg
-Eau purifier	1000ml

pH=7.0±0.2 après le chauffage .chauffez a ébullition.

- **Milieu gélose –lysine désoxycolate**

- Xylose	3.5g
- L-Lysine	5.0g
- Saccharose	7.5g
- Chlorure de sodium	7.5.g
- Extrait de levure	5.0g
- Rouge de phénol	3.0g
- Gélose	80mg
- Dysoxycolate sodique	13.5g
- Thiosulfate de sodium	6.8g
- Citrate ferrique d'ammonium	0.8g
- Eau purifier	1000ml

pH=7.4±0.2 après le chauffage .chauffez a ébullition refroidissez a 50 ℃.

- **Milieu gélose –cetrimide**

- Hydrolysat pancréatique de gélatine	20.0g
- Chlorure de magnésium	1.4.g
- Sulfate di potassique	10g
- Cetrimide	0.3g
- Gélose	13.6g
- Eau purifier	1000ml
- Glycérol	10.0ml

pH=7.4±0.2 après la sterilisation.par chauffage a l'autoclave a121 ℃ pendant 15min.

- **Milieu Chapman**

- Peptone de caséine	10g
- Extrait de levure	2.5g
- Gélatine	30g
- Lactose	2.0g
- Agar-agar	12.0g

pH=6.8±0.2 après la sterilisation.par chauffage a l'autoclave a121 ℃ pendant 15min.

- **Milieu pH 7**

- Phosphate mono potassique	3.6g
- Phosphate di-sodique déshydrate	7.2g
- NaCl	4.3g
- Peptone de viande et de caséine	1g
- Tween	15g
- Eau distille	1000ml

CONDESARTAN MP

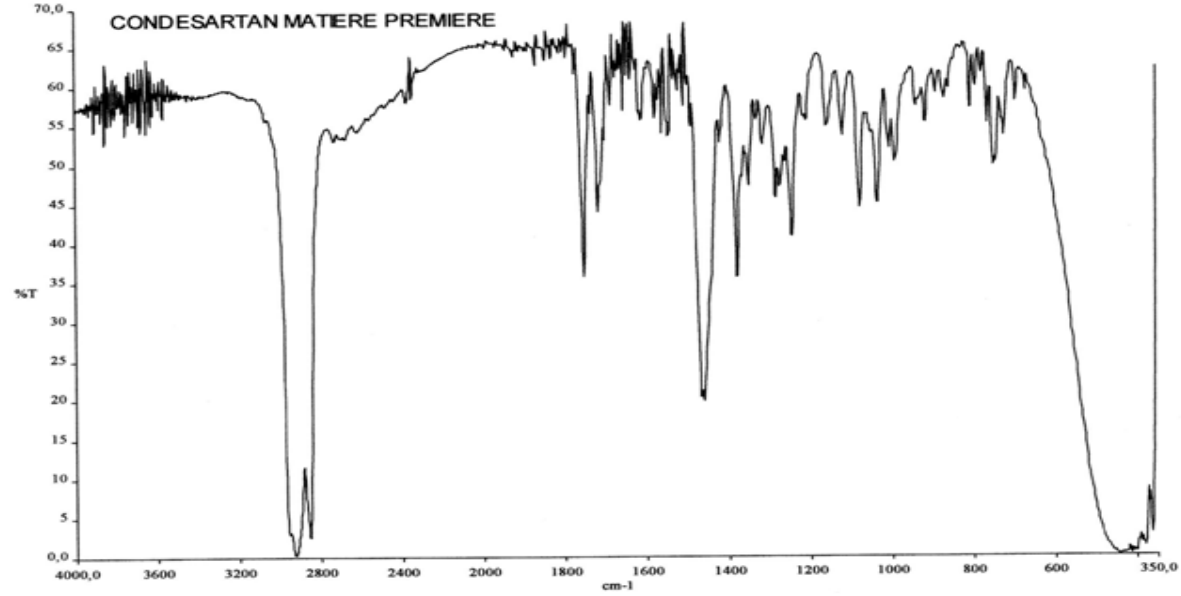


Figure II-1 : Spectre IR de candisartan cilexetil (essai).

CONDESARTAN STANDARD DE REFERENCE

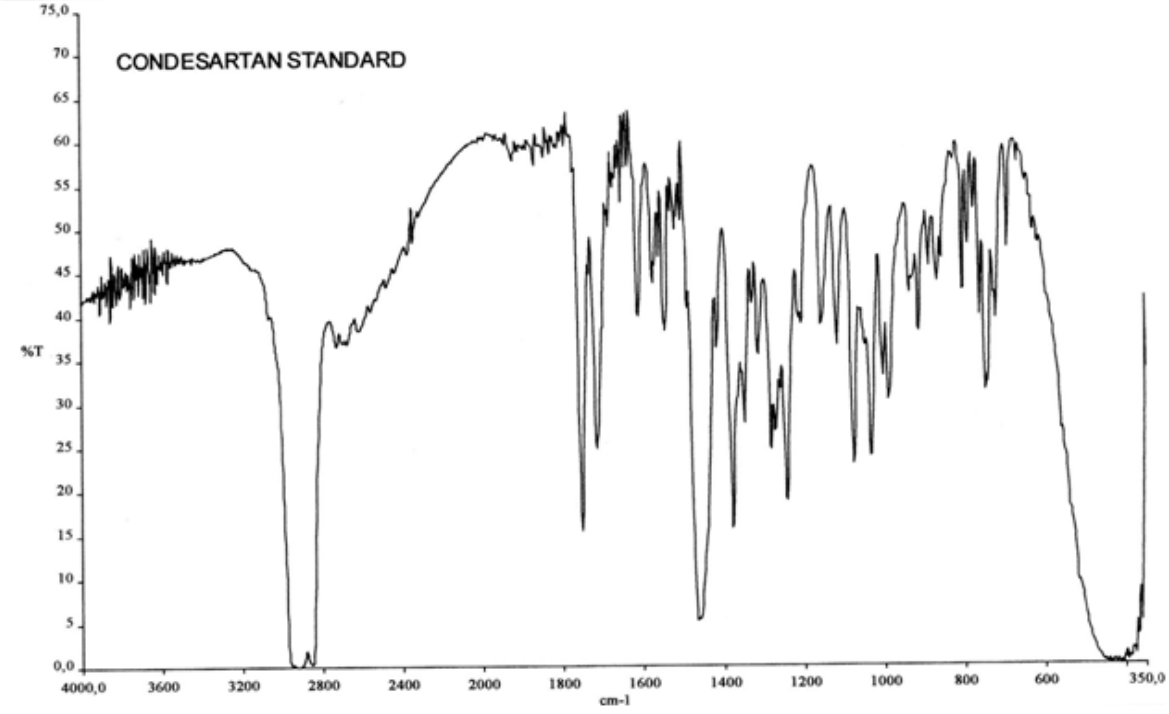


Figure II-2 : Spectre IR de candisartan cilexetil (référence).

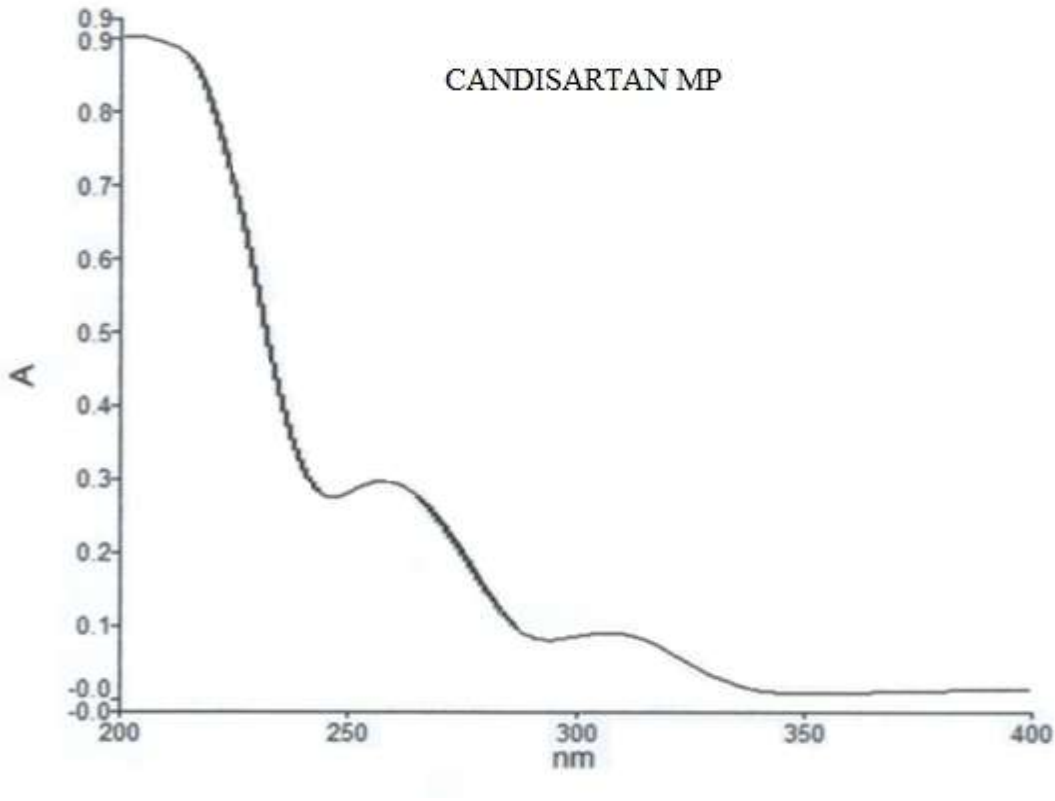
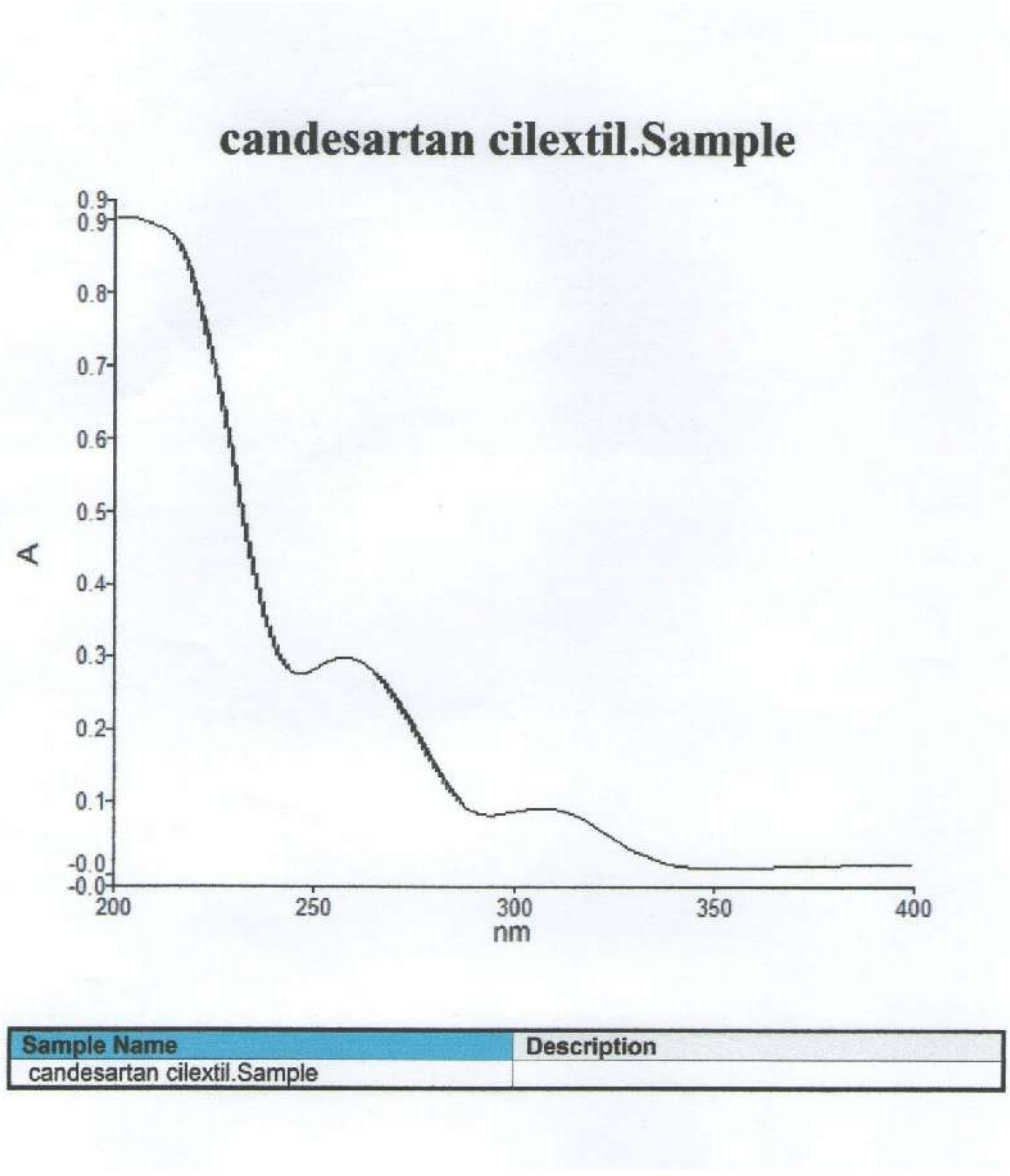
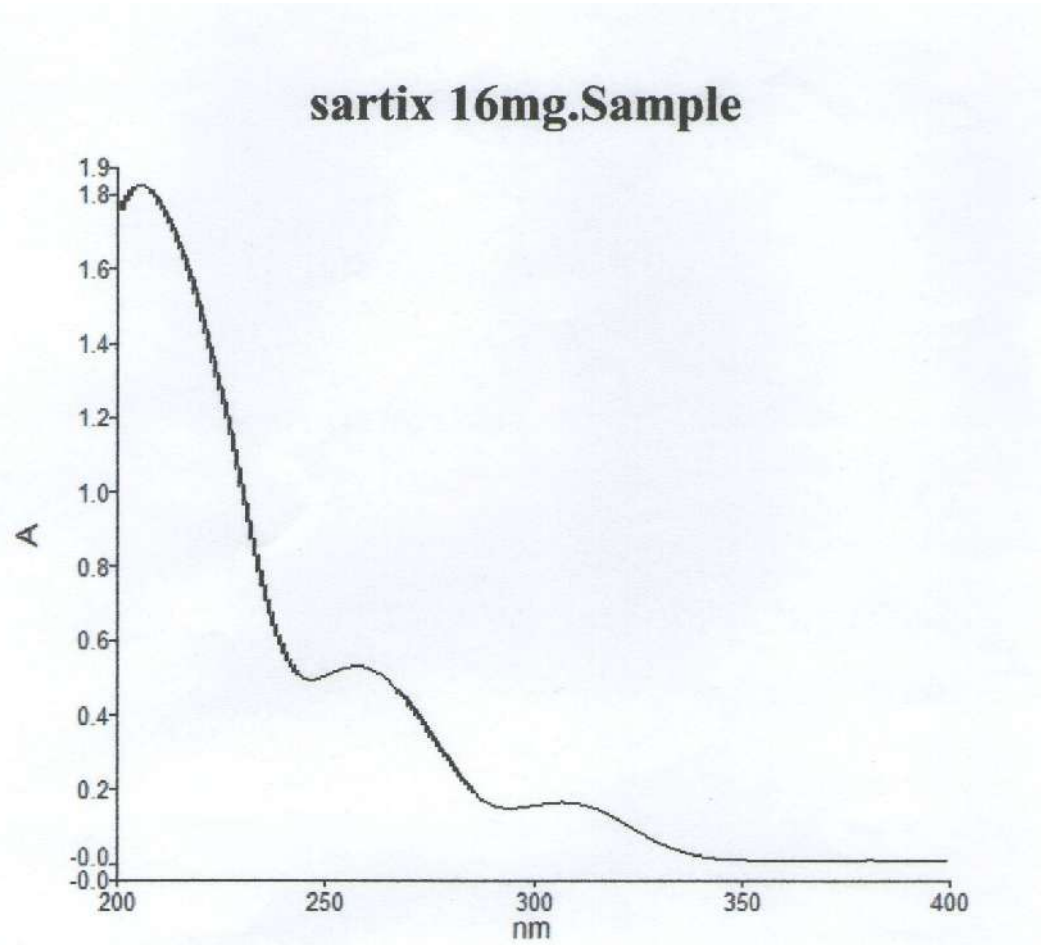


Figure II-5-: Le spectre d'absorption de candésartan cilexétil (MP) dans UV VIS.



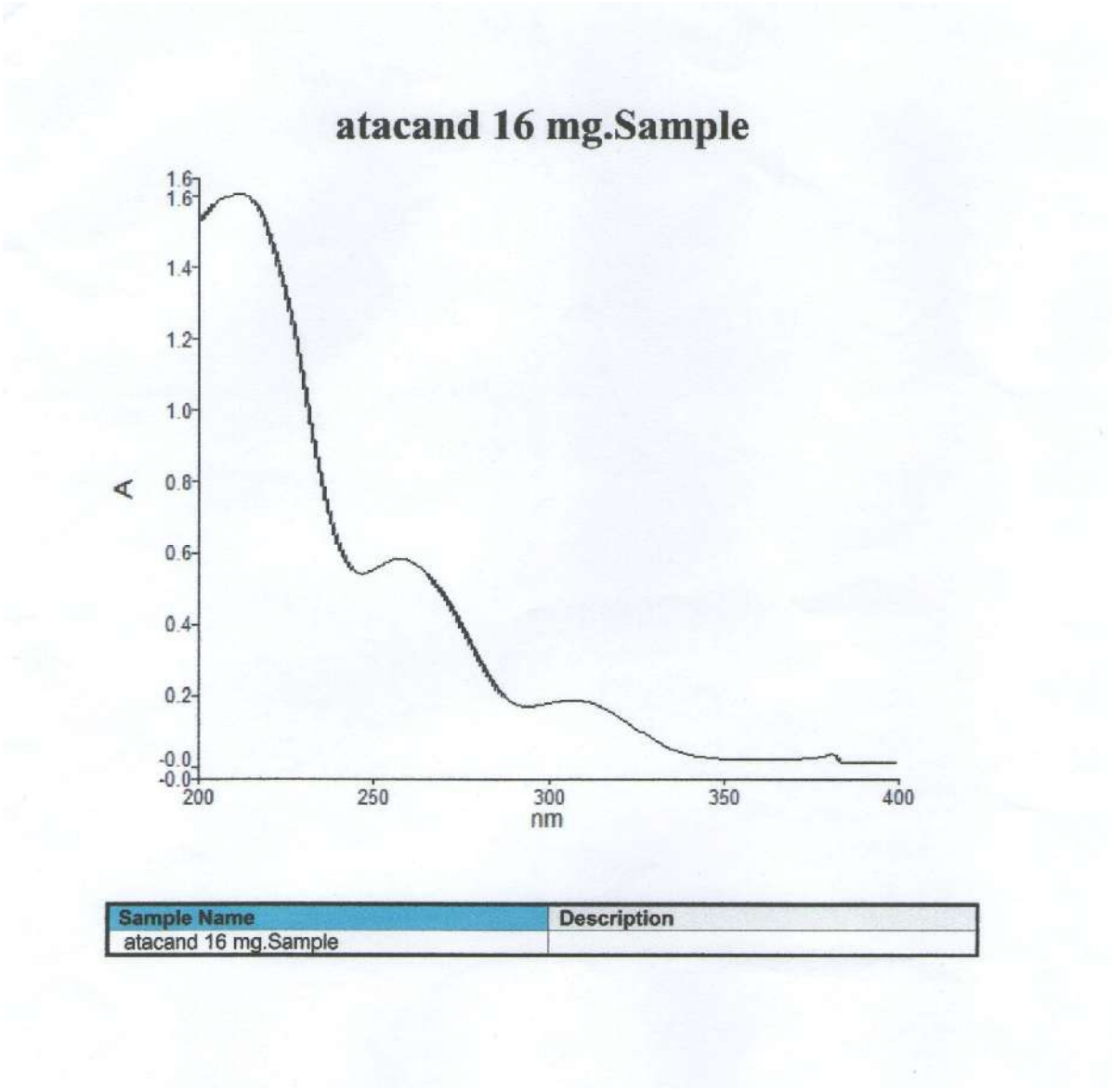
Sample Name	Description
candesartan cilextil.Sample	

Figure II-6- : Le spectre d'absorption de candésartan cilexétil dans UV VIS.



Sample Name	Description
sartix 16mg.Sample	

Figure II-7- : Le spectre de dosage de SARTIX® 16 mg par UV-Visible



Sample Name	Description
atacand 16 mg.Sample	

Figure II-8- : Le spectre de dosage d'ATACAND ® 16 mg par UV-Visible.

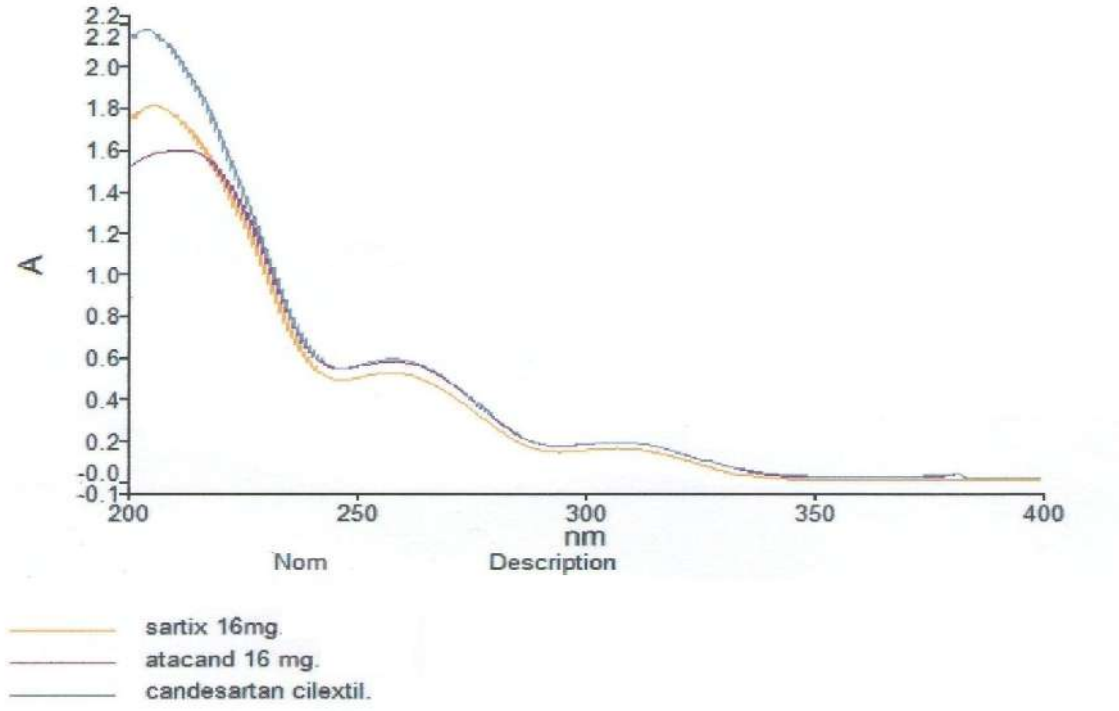


Figure II-9- : le spectre de dosage cumulatif de (STANDARD, ATACAND 16 ® mg, SARTIX 16® mg).

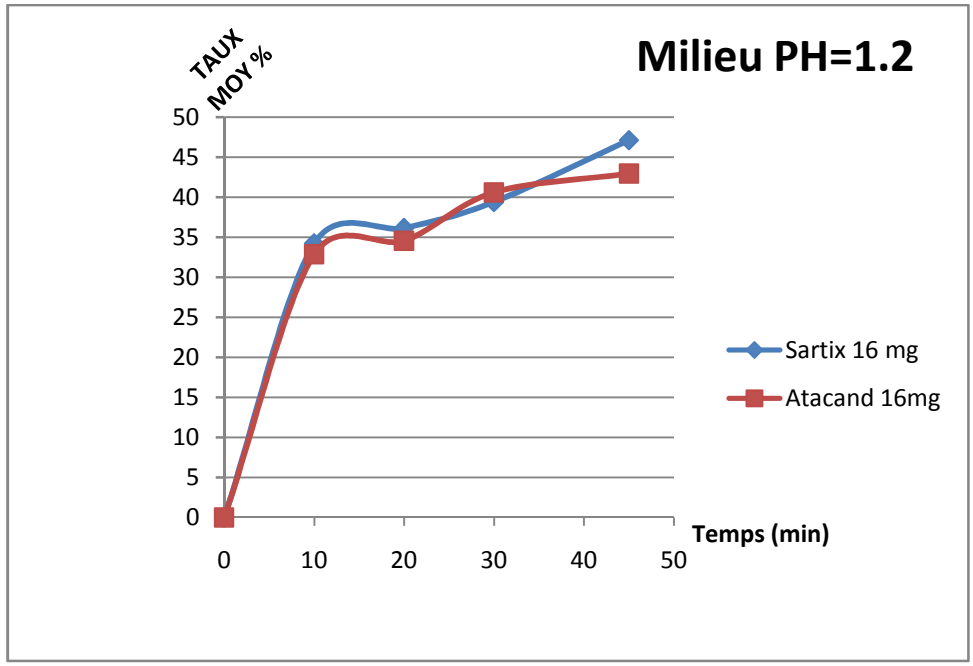


Figure II-10- : Profil de dissolution de SARTIX 16 mg et ATACAND® 16 mg (milieu pH 1,2).

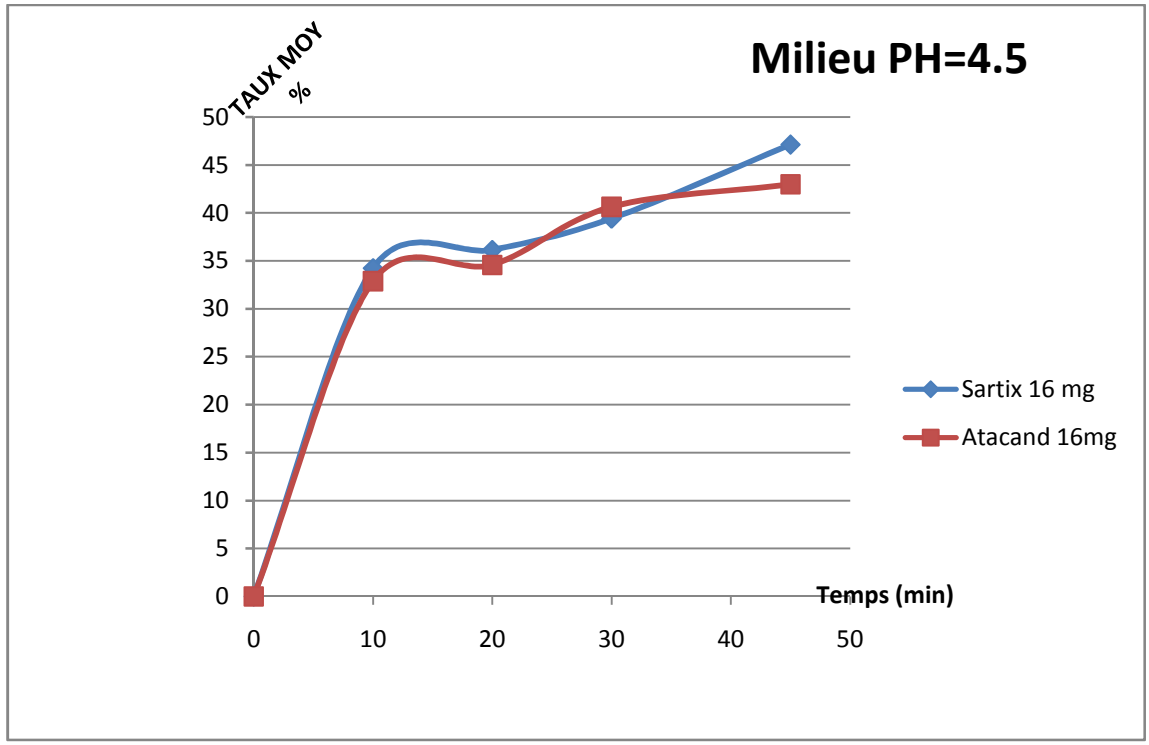


Figure II-11- : Profil de dissolution de SARTIX 16 mg et ATACAND ® 16 mg (milieu pH = 4,5).

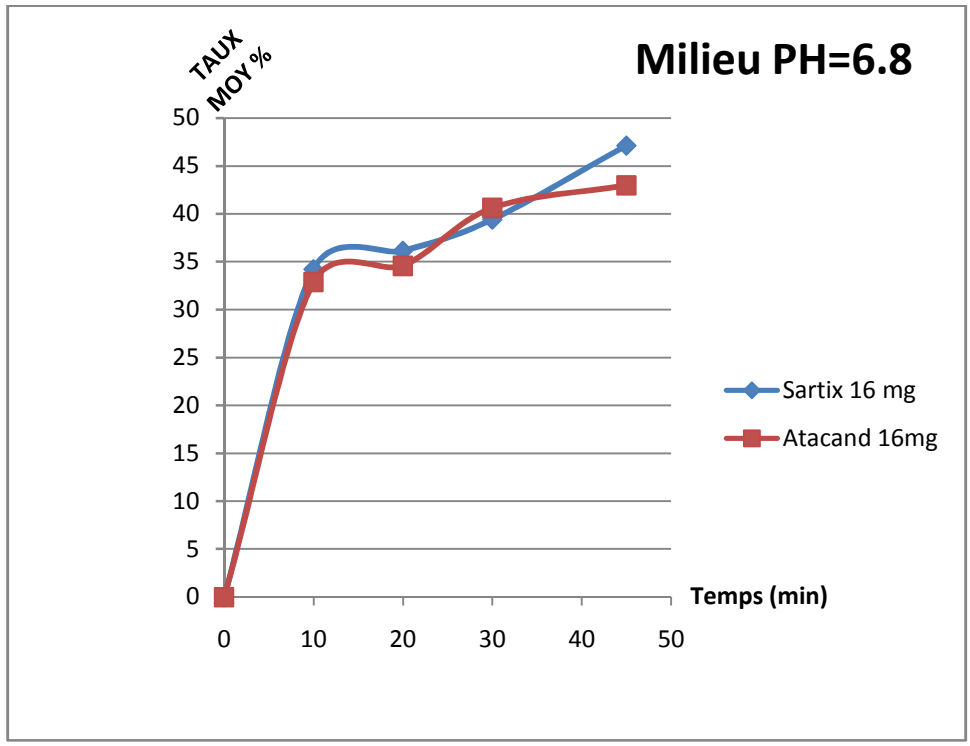


Figure II-12- : Profil de dissolution de SARTIX 16 mg et ATACAND ® 16 mg (milieu pH 6,8).

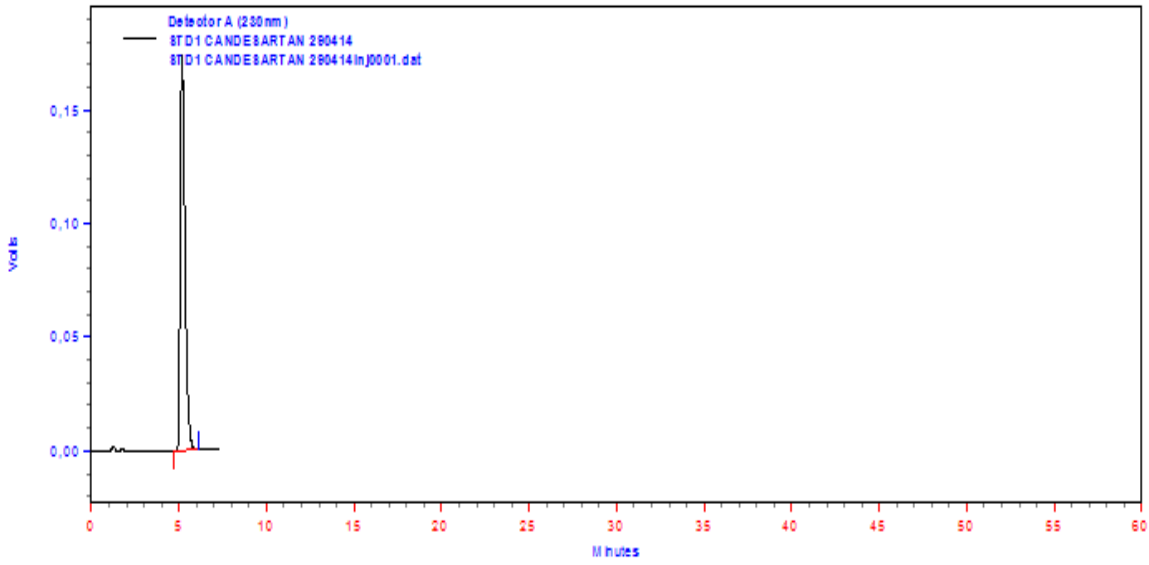


Figure II-13 : Chromatogramme de standard par HPLC.

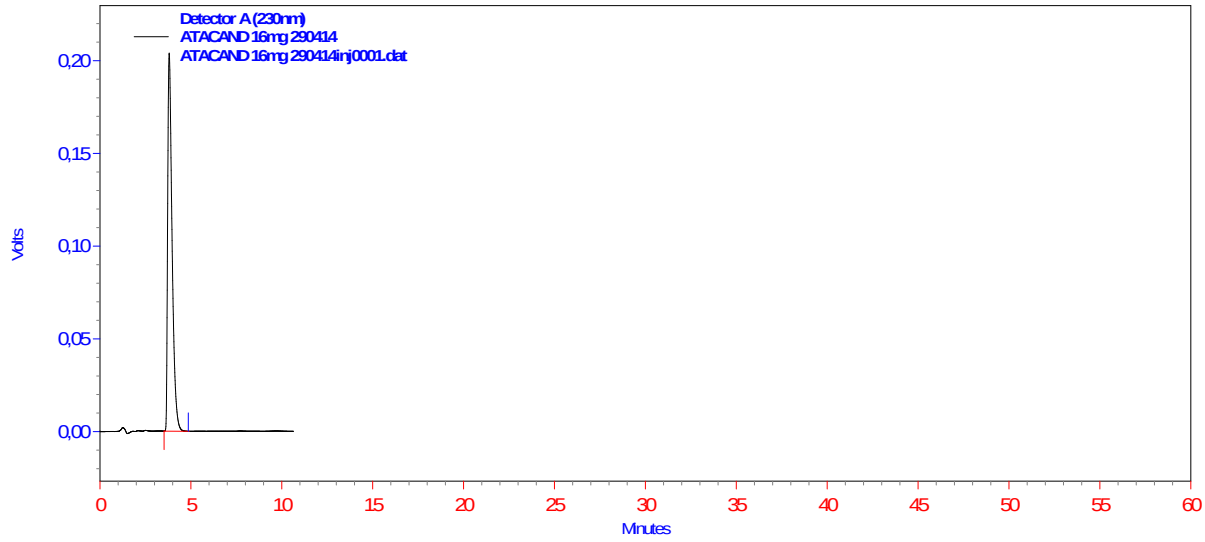


Figure II-14 : Chromatogramme de l'échantillon (ATACAND) par HPLC.

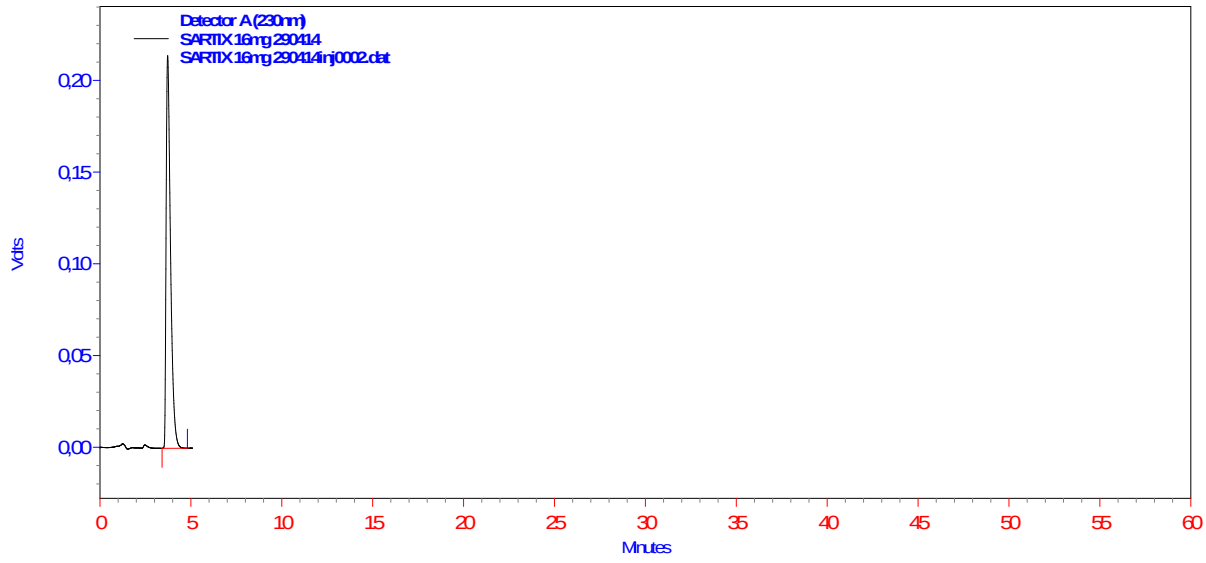
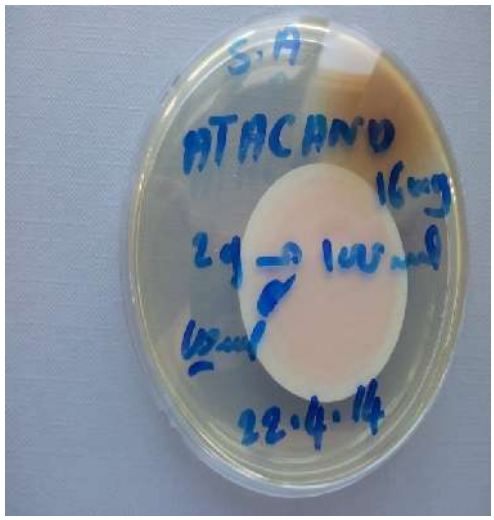


Figure II-15 : Chromatogramme de l'échantillon (SARTIX) par HPLC.



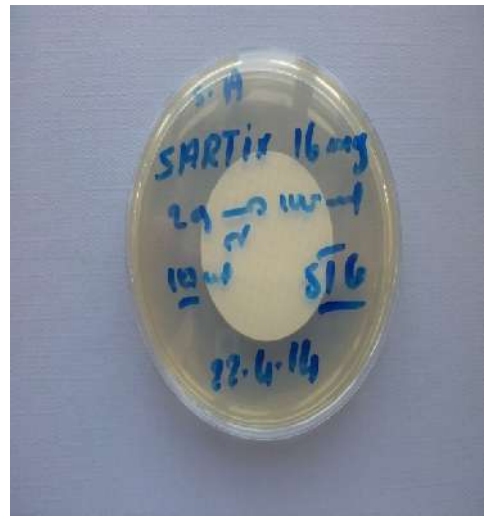


Figure 1 : Résultats du dénombrement des GAVT ,levures et moisissures.



Figure 2 :Résultats de recherche des Salmonelle.

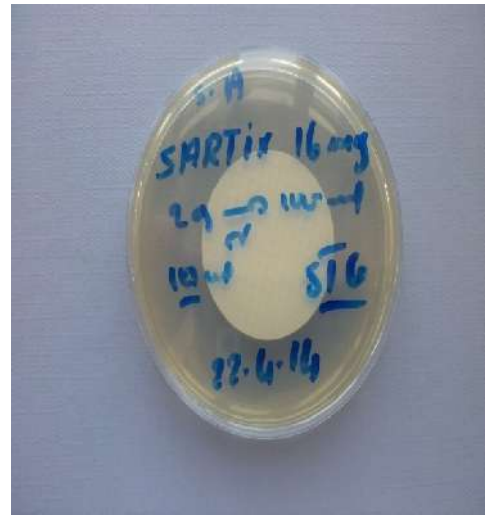


Figure 3 : Résultats de recherche de Entérobactéries.







Figure 4 : Résultats de recherche d'Escherichia coli, Psudomenas aeruginosa et Staphylococcus aureus.