

**REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS-SETIF  
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'INGÉNIEUR  
DÉPARTEMENT DE GÉNIE DES PROCÉDÉS**

**Mémoire**

Présenté par :

**Melle. CHEMSA SAOUSSENE IMENE**

En vue de l'obtention du diplôme de **MAGISTÈRE**

Option : **GÉNIE PHARMACEUTIQUES**

**THÈME :**

**Développement pharmaceutique de comprimés de captopril et  
d'hydrochlorothiazide.**

Devant le Jury composé de :

Pr. DJAFER BENACHOUR	Professeur	Université de Sétif	Président
Dr. AMOR MAIZA	M.C	Université de Sétif	Rapporteur
Dr. TAHAR BARTIL	M.C	Université de Sétif	Examinateur
Dr. MERIEM EL KOLLI	M.C	Université de Sétif	Examinateur



## **DEDICACES**

*Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers et sans qui je n'aurais jamais pu réussir :*

**MES PARENTS : AMOR et MALIKA**

*Dont le sacrifice m'a permis d'être ce que je suis, ils m'ont accompagnée jusqu'à la fin de mon cycle ; je leur dédie cet ouvrage avec ma profonde affection.*

*A Mes chers frères : ZAKI, IDRIS et DJALEL*

*Et surtout a mon cher fiancé ABED, je te demande de bien vouloir trouver ici tout mon amour ainsi que toute ma reconnaissance pour ton encouragement.*

*A mon cher grand père SIDI et ma chère grand-mère MAMA ZOOUZOU.*

*A mon cher oncle COUCOU.*

*A ma chère tante SITA.*

*A mon cher oncle NORO et sa femme SOUAD.*

*A toute mes tantes, mes cousines, mes cousins, à toute ma famille et mes amis.*



## REMERCIEMENTS

*Louange à l'unique Dieu, lumière des cieux et de la terre, qui aide et qui guide.*

*J'adresse mes remerciements les plus sincères à mon directeur de recherche Dr MAIZA AMOR pour ses encouragements, ses précieux conseils, ses lectures et sa continue présence.*

*Je remercie les Laboratoires SALEM d'avoir accepté le déroulement de mon travail expérimental au sein de leur unité ainsi que pour les facilités qu'ils m'ont accordées. Mes remerciements s'adressent également à tout le personnel.*

*Je tiens à exprimer ma gratitude à M<sup>elle</sup> Boukhadra Menel pharmacienne au niveau du laboratoire d'analyse SALEM pour son aide précieuse toute au long de mon travail.*

*Un grand merci à Mme Belamri Merzaka et Zazoui Badia microbiologistes au niveau du laboratoire d'analyse SALEM pour leurs appréciables aides et conseils.*

*Je remercie également toute personne ayant accepté avec grand cœur de me faire part de ses idées et techniques je citerai entre autres : Monsieur et Madame ROUABHI*

*Je tiens à remercier les honorables membres du jury qui m'ont accordée leurs précieux temps afin de lire mon humble mémoire et juger sa valeur.*

*Un remerciement très spécial à ma très chère MAMAN et mon très cher PAPA qui m'ont beaucoup soutenue depuis le premier jour dans la réalisation de ce travail.*



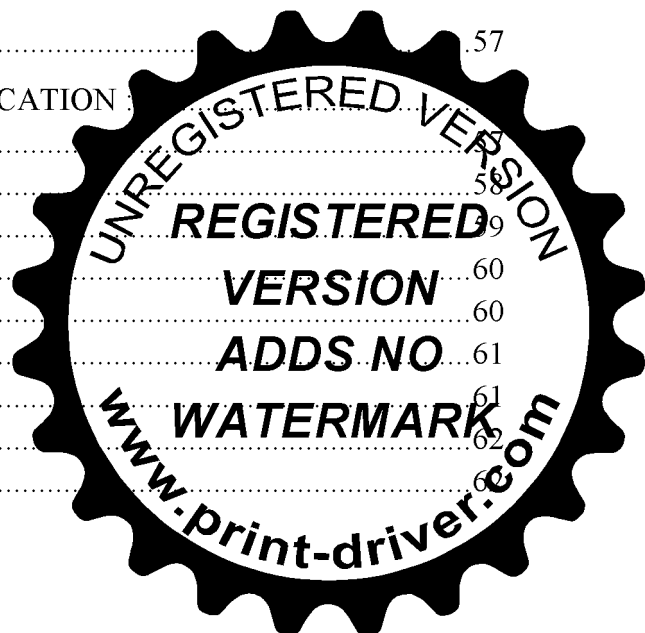
# TABLE DES MATIERES

Liste des figures.....	i
Liste des tableaux.....	iv
INTRODUCTION.....	7
PARTIE I. ETUDE THEORIQUE.....	8
CHAPITRE I. FORMES PHARMACEUTIQUES SOLIDES : LES COMPRIMES.....	9
I.1. DIFFRENTS TYPES DE COMPRIMES.....	10
I.1.1. DEFINITION.....	10
I.1.1.1. COMPRIMÉS NUS.....	10
I.1.1.2. COMPRIMÉS ENROBÉS.....	10
I.1.1.3. COMPRIMÉS MATRICIELS.....	12
I.1.1.4. AUTRES COMPRIMES.....	12
I.1.2. LES ADJUVANTS.....	13
I.1.2.1. LES DILUANTS :.....	14
I.1.2.2. LES AGGLUTINANTS OU LIANTS :.....	14
I.1.2.3. LES LUBRIFIANTS :.....	14
I.1.2.4. DELITANTS OU DESAGREGEANTS :.....	15
I.2. FABRICATION DES COMPRIMÉS.....	18
I.3. LE MELANGE DES POUDRES.....	25
I.3.1. DEFINITION.....	26
I.3.2. LES MECANISMES DE MELANGE.....	26
I.3.3. LES DIFFERENTS TYPES DE MELANGES.....	27
I.3.3.1. LE MELANGE PARFAIT.....	28
I.3.3.2. LE MELANGE ORDONNE.....	29
I.3.3.3. LE MELANGE RANDOMISE.....	29
I.3.4. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES POUDRES INFLUENÇANT LE PROCESSUS DE MELANGE.....	29
I.3.4.1. LA TAILLE DES PARTICULES.....	30
I.3.4.2. LA FORME DES PARTICULES.....	30
I.3.4.3. LA DENSITE DES PARTICULES.....	31
I.3.4.4. LES CHARGES ELECTROSTATIQUES ET LES FORCES DE VAN DER WAALS.....	31
I.3.4.5. L'HUMIDITE.....	32
I.3.5. AUTRES PARAMETRES INFLUENÇANT L'HOMOGENEITE.....	34
I.3.5.1. LA CONCENTRATION EN MATIERE ACTIVE.....	34
I.3.5.2. LA NATURE DES EXCIPIENTS.....	34
I.3.6. LE CONTROLE DE L'HOMOGENEITE.....	35
I.3.6.1. ECHANTILLONNAGE.....	35





I.3.6.2 LES METHODES DE MESURES EN LIGNE DE L'HOMOGENEITE DE MELANGE .....	39
I.3.7. LES DIFFERENTS TYPES DE MELANGEURS .....	40
I.3.7.1. LES MELANGEURS A CUVE TOURNANTE .....	40
I.3.7.2. LES MELANGEURS A OUTILS MOBILES .....	41
I.3.7.3. LES MELANGEURS A FORCE DE CISAILLEMENT ELEVEE .....	42
I.4. DIFFERENTS PROCEDES DE GRANULATION : .....	43
I.4.1. GRANULATION PAR VOIE HUMIDE : .....	43
I.4.1.1. PRINCIPE DE LA GRANULATION PAR VOIE HUMIDE DANS UN MELANGEUR-GRANULATEUR : .....	44
I.4.2. GRANULATION PAR VOIE SECHE : .....	45
I.5. LA COMPRESSION DIRECTE : .....	46
I.5.1. PRINCIPE DE LA COMPRESSION DIRECTE : .....	46
I.5.2. PROPRIETES DES EXCIPIENTS UTILISES LORS DE LA COMPRESSION DIRECTE : .....	46
CHAPITRE II. CHIMIE DES PRINCIPES ACTIFS UTILISES .....	48
II.1. LES ANTIHYPERTENSEURS .....	49
II.1.1. DEFINITION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE : .....	49
II.2. LES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS : .....	50
II.2.1. LES DIURÉTIQUES .....	50
II.2.1.1 LES DIURETIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTES : .....	51
II.2.1.2 DIURETIQUES DE L'ANSE : .....	51
II.2.1.3 DIURETIQUES DISTAUX : .....	52
II.2.2 MECANISMES REACTIONNELS DES DIURETIQUES : .....	52
II.2.3. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION .....	54
II.2.3.1. MECANISMES REACTIONNELS DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION .....	54
CHAPITRE III. ETUDE TECHNIQUE ET CARACTERISTIQUE DU CAPTOPRIL .....	56
III.1. ETUDE TECHNIQUE : .....	57
III.1.1. SPECIFICATION ET ESSAIS D'IDENTIFICATION : .....	
III.1.1.1. SPECIFICATION .....	58
III.1.1.2 ESSAIS D'IDENTIFICATION .....	59
III.1.1.3. DETERMINATION DU PH .....	60
III.1.1.4. PERTE A LA DESSICCATION .....	60
III.1.1.5. DOSAGE .....	61
III.1.2. DONNEES SCIENTIFIQUE .....	61
III.1.2.1. NOMENCLATURE .....	62
III.1.3. PROCEDURE DE PRODUCTION .....	62
III.1.3.1. SCHEMA DE SYNTHESE .....	62



III.1.3.2. DESCRIPTION DU PROCEDE .....	62
III.1.3.3. CONTROLES DE QUALITE AU COURS DE LA PRODUCTION.....	64
III.1.3.4. MATIERES PREMIERES UTILISEES POUR LA SYNTHESE .....	65
III.1.3.5. PRODUITS INTERMEDIAIRES .....	74
III.2. CHIMIE DE DEVELOPPEMENT .....	75
III.2.1. MISE EN EVIDENCE DE LA STRUCTURE.....	75
III.2.1.1. ANALYSE ELEMENTAIRE.....	76
III.2.1.2. SPECTROPHOTOMETRIE ULTRA-VIOLET .....	77
III.2.1.3. SPECTROPHOTOMETRIE INFRA-ROUGE .....	78
III.2.1.4. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE PROTONIQUE .....	81
III.2.1.5. SPECTROMETRIE DE MASSE .....	83
III.2.1.6. ISOMERIES POTENTIELLES.....	85
III.2.2. CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES.....	86
III.2.3 IMPURETES .....	93
III.2.3.1 SUBSTANCES APPARENTEES .....	93
CHAPITRE IV. ETUDE TECHNIQUE ET CARACTERISTIQUE DE L'HYDROCHLOROTHIAZIDE .....	94
IV.1. ETUDE TECHNIQUE .....	95
IV.1.1. SPECIFICATION ET ESSAIS D'IDENTIFICATION.....	95
IV.1.1.1 SPECIFICATION.....	95
IV.1.1.2. ESSAIS D'IDENTIFICATION.....	96
IV.1.1.3. DOSAGE.....	101
IV.1.1.4. IMPURETÉS.....	101
IV.1.2. DONNEES SCIENTIFIQUES .....	102
IV.1.2.1. NOMENCLATURE .....	102
IV.1.3. PROCEDURE DE PRODUCTION .....	103
IV.1.3.1. SCHEMA DE PRODUCTION .....	103
IV.1.3.2. DESCRIPTION DU PROCEDE .....	104
IV.2. CHIMIE DE DEVELOPPEMENT .....	109
IV.2.1. MISE EN EVIDENCE DE LA STRUCTURE.....	109
IV.2.1.1. PROCEDURE DE PRODUCTION .....	110
IV.2.1.2. ANALYSE ELEMENTAIRE .....	112
IV.2.1.3 SPECTROPHOTOMETRIE INFRA-ROUGE.....	115
IV.2.1.4 SPECTROMETRIE DE MASSE.....	115
IV.2.1.5 RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE PROTONIQUE.....	115
IV.2.2. CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES .....	119
IV.2.3. VALIDATION ANALYTIQUE.....	119
IV.2.3.1. SOLVANTS RESIDUELS .....	119
IV.2.3.2. IMPURETES.....	120
PARTIE II. ETUDE PRATIQUE .....	



CHAPITRE V. ETUDE TECHNIQUE ET CARACTERISTIQUE DU MELANGE (CAP/HCT).....	123
V.1. COMPOSITION DE LA PREPARATION PHARMACEUTIQUE.....	124
V.1.1 FORMULE UNITAIRE.....	124
V.1.2 FORMULE DE FABRICATION.....	125
V.2. MODE ET CONDITIONS DE FABRICATION.....	126
V.2.1. MATERIEL NECESSAIRE A LA FABRICATION ET AUX CONTROLES EN COURS DE FABRICATION.....	126
V.2.2 PROCEDE DE FABRICATION.....	127
V.2.3. CONTROLES EN COURS.....	129
V.2.4. SPECIFICATIONS DE LA COMPRIMEUSE ROTATIVE.....	131
V.2.5. SCHEMA DE FABRICATION ET DE CONTROLES EN COURS.....	132
V.3. CONTROLE DES MATIERES ADDITIVES.....	133
V.3.1 SPECIFICATIONS DES MATIERES ADDITIVES.....	133
V. 3.2. DESCRIPTION DES METHODES DE CONTROLE DES MATIERES ADDITIVES.....	136
V. 3.2.1. JAUNE ORANGE S (LAQUE ALUMINIQUE DE).....	136
V. 3.2.2. LACTOSE MONOHYDRATE.....	138
V. 3.2.3. CROSPVIDONE.....	142
V.4. SPECIFICATION DU PRODUIT FINI.....	148
V.4.1. CONTROLE DU PRODUIT FINI.....	149
V.4.1.1. CARACTERES.....	149
V.4.1.2. IDENTIFICATION.....	149
V.4.1.3. ESSAI.....	151
V.4.1.4. DOSAGE DU CAPTOPRIL ET DE L'HYDROCHLOROTHIAZIDE DANS LE PRODUIT FINI.....	156
V.4.2. RESULTATS DU CONTROLE DU PRODUIT FINI.....	161
V.5. ETUDE COMPARATIVE DE LA FORMULATION DEVELOPPEE PAR RAPPORT A UNE FORMULATION DU COMMERCE.....	162
V.5.1. LE TEST A LA DISSOLUTION.....	162
V.5.2. RAPPEL DES FORMULES UNITAIRES DE FABRICATION DES COMPRIMES SOUMIS A L'ESSAI.....	164
V.5.3. MODE OPERATOIRE.....	164
V.5.4. EXPRESSION DES RESULTATS.....	166
CHAPITRE VI. CONCLUSION GENERALE ET DISCUSSION.....	168
VI.1. DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE.....	169
VI.2. PERSPECTIVES.....	171

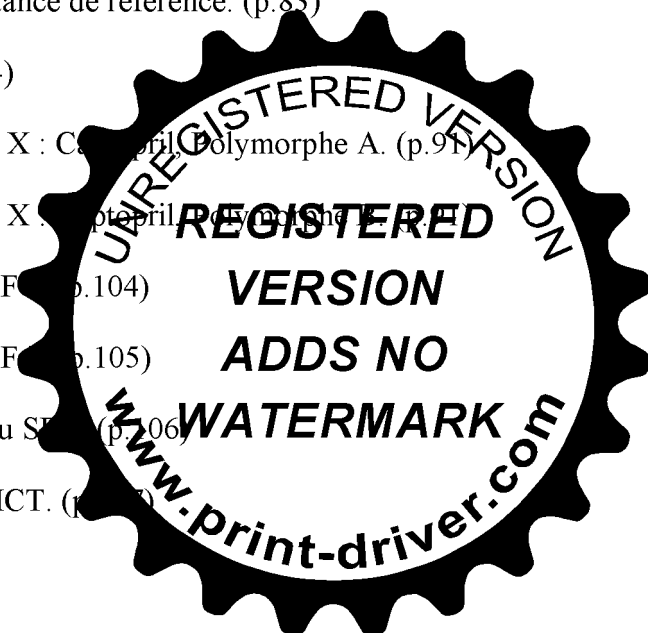


## LISTE DES FIGURES

- Figure I.1 :** Représentation schématique du devenir de comprimés diversement enrobés le long du tractus digestif. (p.11)
- Figure I.2 :** Distinction entre comprimé à libération prolongée enrobé et matriciel. (p.12)
- Figure I.3 :** Description schématique et principe de libération des comprimés osmotiques du type Oros-Push Pull. (p.13)
- Figure I.4 :** Théorie de la désagrégation d'un comprimé (p.16)
- Figure I.5 :** Schéma de mise à la disposition d'une substance active après administration d'un comprimé. (p.19)
- Figure I.6 :** Alimentation gravitaire avec aide à l'écoulement. (p.20)
- Figure I.7 :** Ségrégation par l'écoulement à partir d'une trémie ou un mélangeur. (p.20)
- Figure I.8 :** Schéma représentant l'appareil de mesure de l'angle de repos. (p.21)
- Figure I.9 :** Cellule de cisaillement de JENIKE. (p.21)
- Figure I.10 :** Effet de la taille des particules sur la vitesse d'écoulement de poudre à travers un orifice. (p.22)
- Figure I.11 :** Effet des forces électriques sur les particules fines. (p.22)
- Figure I.12 :** Effet de la taille des particules sur la distribution de la masse volumique de la poudre. (p.23)
- Figure I.13 :** Schémas illustrant les différents processus qui ont lieu lors de la compression. (p.23)
- Figure I.14 :** Diagrammes force/déplacement. (p.24)
- Figure I.15 :** Différents mécanismes de mélange. (p.27)
- Figure I.16 :** Différents états du mélange de poudre : Ségrégation complète (A), le mélange parfait (B), le mélange « randomisé » (C). (p.28)
- Figure I.17 :** Cinétique de mélange de solides divisés. (p.29)



- Figure I.18 :** Relation entre la tension superficielle et la taille des particules. (p.32)
- Figure I.19 :** Couche d'humidité adsorbée entre deux particules. (p.33)
- Figure I.20 :** Exemples de différents modèles de sondes de prélèvements. (p.36)
- Figure I.21 :** Comparaison des modes de prélèvements. (p.37)
- Figure I.22 :** Représentation d'un système d'échantillonnage dynamique. (p.38)
- Figure I.23 :** Illustration de différents types de mélangeurs à cuve tournante. (p.41)
- Figure I.24 :** Exemple de mélangeur à outil mobile : le mélangeur Nauta® (p.41)
- Figure I.25 :** Exemple de mélangeur à force de cisaillement élevée. (p.42)
- Figure I.26 :** Schéma de principe d'un mélangeur-granulateur. (p.44)
- Figure I.27:** Force de cisaillement nécessaire pendant l'ajout du fluide dans la granulation humide. (p.44)
- Figure I.28 :** Schéma de principe du compactage. (p.45)
- Figure III.1 :** Spectre UV du Captopril. (p.77)
- Figure III.2 :** Spectre IR au KBr de référence du captopril. (p.78)
- Figure III.3 :** Spectre IR au KBr du captopril, lot 1. (p.79)
- Figure III.4 :** Spectre IR au KBr du captopril, lot 2. (p.80)
- Figure III.5 :** Spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  de référence du captopril. (p.82)
- Figure III.6 :** Spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  du captopril, 1. (p.82)
- Figure III.7 :** Spectres de masse du Captopril, substance de référence. (p.83)
- Figure III.8 :** Spectres de masse du Captopril. (p.84)
- Figure III.9 :** Diagramme de diffraction aux rayons X : Captopril, Polymorphe A. (p.91)
- Figure III.10 :** Diagramme de diffraction aux rayons X : Captopril, Polymorphe B. (p.91)
- Figure IV- 1 :** Schéma représentant la synthèse du SF. (p.104)
- Figure IV- 2 :** Schéma représentant la synthèse du SF. (p.105)
- Figure IV- 3 :** Schéma représentant la purification du SF. (p.106)
- Figure IV- 4 :** Schéma représentant la synthèse de HCT. (p.106)

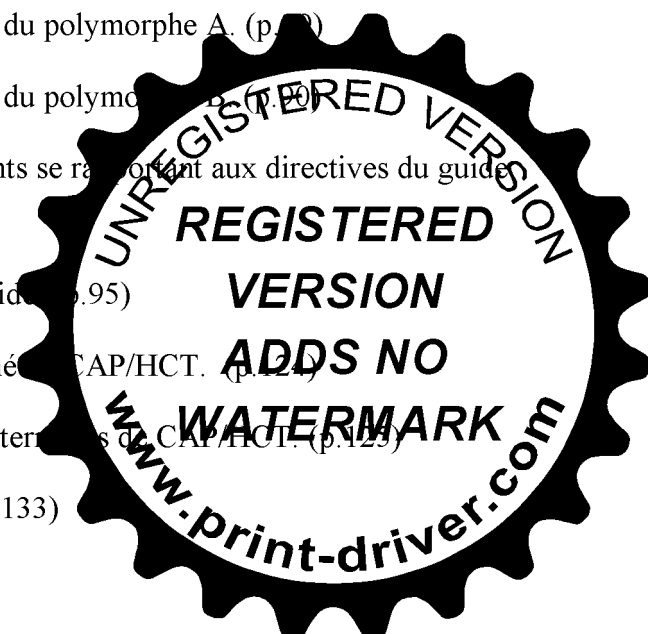


- Figure IV- 5 :** Schéma représentant les différents procédés poste synthèse. (p.108)
- Figure IV.6 :** Spectre infrarouge de l'hydrochlorothiazide. (p.113)
- Figure IV.7 :** Spectrométrie de masse de l'hydrochlorothiazide. (p.114)
- Figure IV.8 :** Spectre Raman de l'hydrochlorothiazide. (p.114)
- Figure IV.9 :** Spectre  $^1\text{H-NMR}$  de référence (oxyde de deutérium ajouté). (p.115)
- Figure IV.10:** Spectre  $^1\text{H-NMR}$  de l'hydrochlorothiazide. (p.116)
- Figure IV.11 :** Spectre  $^{13}\text{C}$  NMR de référence. (p.117)
- Figure IV.12 :** Spectre  $^{13}\text{C}$  NMR de l'hydrochlorothiazide. (p.118)
- Figure V.1 :** La comprimeuse rotative IMA E150plus. (p.131)
- Figure V.2 :** Schéma de fabrication et de contrôles en cours. (p.132)
- Figure V.3 :** Temps de rétention de la solution témoin de l'hydrochlorothiazide. (p.150)
- Figure V.4 :** Temps de rétention de la solution témoin de Captopril. (p.150)
- Figure V.5 :** Appareil de mesure du temps de désagrégation. (p.151)
- Figure V.6 :** Appareil de détermination de la dureté des comprimés. (p.152)
- Figure V.7 :** Appareil de détermination de la friabilité des comprimés. (p.153)
- Figure V.8 :** Photo du dessiccateur. (p.155)
- Figure V.9 :** HPLC Jasco. (p.156)
- FigureV.10 :** Exemple de temps de rétention obtenu avec les comprimés de captopril/hydrochlorothiazide. (p.160)
- Figure V.11 :** Appareil de dissolution des comprimés. (p.163)
- Figure V.12 :** Vitesse de dissolution des comprimés développés. (p.167)
- Figure V.13 :** Vitesse de dissolution des comprimés du commerce. (p.167)



## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I.1 :** Excipient pour compression directe. (p.47)
- Tableau III.1 :** spécifications du Captopril. (p.57)
- Tableau III.2 :** Spécification de la L-proline. (p.65)
- Tableau III.3 :** Spécification du CHLORURE DE D-(-)ACETYLTHIO-3 METHYL-2 PROPIONYLE. (P.66)
- Tableau III.4 :** Spécification de l'Acétone. (p.67)
- Tableau III.5 :** Spécification du HCl. (p.68)
- Tableau III.6 :** Spécification de l'hydroxyde de sodium liquéfié. (p.69)
- Tableau III.7 :** Spécification du chlorure de méthylène. (p.70)
- Tableau III.8 :** Spécification de la poudre de zinc. (p.71)
- Tableau III.9 :** Spécification de l'eau deionisée. (p.72)
- Tableau III.10 :** Spécification de l'azote. (p.73)
- Tableau III.11 :** Spécification de (Acéthylthio-3 méthyl-2 propionyl)-1 pyrrolidine carboxylique. (p.74)
- Tableau III.12 :** Composition centésimale du Captopril. (p.76)
- Tableau III.13 :** coordonnées atomiques relatives aux axes orthogonaux du polymorphe A. (p.88)
- Tableau III.14 :** Données du diagramme de poudre du polymorphe A. (p.90)
- Tableau III.15 :** Données du diagramme de poudre du polymorphe B. (p.90)
- Tableau III.16 :** Caractéristiques et limites des solvants se rapportant aux directives du guide ICH. (p.93)
- Tableau IV.1 :** Spécification de l'hydrochlorothiazide. (p.95)
- Tableau V.1 :** Composition d'un comprimé terminé CAP/HCT. (p.127)
- Tableau V.2 :** Composition de 10 000 comprimés terminés CAP/HCT. (p.129)
- Tableau V.3 :** Spécification du jaune orangé S. (p.133)



**Tableau V.4 :** Spécification du lactose monohydrate. (p.134)

**Tableau V.5 :** Spécification du KOLLIDON Cl. (p.135)

**Tableau V.6 :** Spécification du produit fini. (p.148)

**Tableau V.7 :** Résultats du contrôle du comprimé fini. (p.161)





# INTRODUCTION



Le mélange de poudres est une opération essentielle dans la production des médicaments. La qualité du mélange va conditionner d'emblée la qualité du produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu'il va être divisé en plusieurs unités qui doivent renfermer la même quantité d'excipients et de principes actifs.

Le principe actif est rarement utilisé seul, mais plutôt en association avec des excipients qui permettent d'améliorer les caractéristiques biopharmaceutiques et technologiques du médicament. L'opération de mélange a comme objectif l'obtention d'une répartition homogène des différents constituants.

Cet objectif comprend deux aspects essentiels [1] :

- D'une part, un aspect technologique car il faut aboutir à un mélange homogène quelles que soient les caractéristiques des constituants.
- D'autre part, un aspect thérapeutique car il convient de s'assurer que chaque unité de prise obtenue par la suite contient effectivement la quantité de principe actif définie.

Bien que le mélange de poudres soit une opération très courante, son approche reste très empirique, la caractérisation d'un mélange et la validation du procédé restent encore difficiles.

La validation du procédé de mélange est nécessaire pour différentes raisons, comme :

1. La connaissance de l'efficacité du mélangeur
2. La détermination du temps nécessaire à l'obtention d'un mélange homogène
3. L'évaluation de la robustesse de la méthode de fabrication de formes solides unitaires

Le mélange de poudres diffère du mélange de liquides par différents aspects [2] :

- Il n'y a pas de mouvement relatif des particules solides, comme pour les liquides ou les gaz, sans apport d'énergie. La vitesse d'homogénéisation des poudres ne dépend que des propriétés d'écoulement des particules et des conditions opératoires imposées par le mélangeur.
- Bien que les molécules d'un système liquide monophasé puissent être différentes et diffuser à des vitesses différentes, elles atteindront toujours un état de mélange parfait dans un temps plus ou moins long. En revanche, l'homogénéisation de solides est toujours accompagnée d'un processus de démixage appelé ségrégation qui ne permet pas l'obtention d'un mélange parfait. L'état final d'un mélange solide est un équilibre réversible entre un processus



d'homogénéisation et un démelange. Par opposition au mélange de liquides ou de gaz, un mélange de poudres n'est jamais dans un état irréversible et tout mouvement peut entraîner un déplacement de l'équilibre mélange/ségrégation.

- La taille d'une particule solide est toujours plus élevée que n'importe quelle molécule de liquide ou de gaz. En conséquence, un prélèvement de poudres d'un mélange aléatoire aura une texture moins fine et une qualité de mélange moindre qu'un prélèvement équivalent pris dans un mélange de gaz ou de liquides.

Les travaux que nous avons développés dans ce mémoire se situent dans le cadre de la technologie pharmaceutique. Ils ont pour but la fabrication d'une spécialité pharmaceutique composée de deux principes actifs de propriétés physiques et chimiques différentes.

Dans ces conditions, les éléments primordiaux sont les techniques de mélange des poudres, le schéma de fabrication et le choix des excipients.

Pour cela, nous avons utilisé de nouveaux excipients (ludipress et kollidon CL) dont les caractéristiques sont avérées comme diluants et désintégrants.

La première partie est une partie théorique composée de quatre chapitres.

Le premier chapitre est un rappel des comprimés, forme pharmaceutique la plus utilisée, les adjuvants utilisés pour leur fabrication, les techniques de mélange des poudres, les différents appareillages dédiés au mélange, ainsi que les techniques de compression.

Le deuxième chapitre aborde succinctement les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des deux principes actifs utilisés.

Les troisième et quatrième chapitres décrivent dans le détail les propriétés physico-chimiques des deux principes actifs, notamment leur identification et les procédés de leur synthèse. Une attention particulière est portée sur les différences qui les caractérisent.

La deuxième partie englobe le travail pratique de ce mémoire.

Le cinquième chapitre concerne le procédé de fabrication des comprimés d'hydrochlorothiazide/captopril, deux antihypertenseurs largement utilisés dans l'arsenal thérapeutique. Le contrôle physico-chimique et pharmacotechnique des principes actifs, des excipients ainsi que du produit fini y sont abordés en détail.

Enfin, et même si le but du travail n'était pas de comparer la formule de fabrication développée à celles existant dans le commerce, une étude portant sur la vitesse de dissolution a été réalisée.

Une conclusion générale clôture ce travail.



# PARTIE I. ETUDE THEORIQUE



**CHAPITRE I. FORMES  
PHARMACEUTIQUES SOLIDES : LES  
COMPRIMES**



## I.1. DIFFRENTS TYPES DE COMPRIMES

### I.1.1. DEFINITION

La définition générale des comprimés selon la pharmacopée européenne est la suivante : « préparations, de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs et obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ». [1]

Les comprimés ont en général une forme cylindrique, mais peuvent être oblongs. Ils peuvent présenter des gravures à leur surface (notamment une barre de cassure ou un sigle).

#### I.1.1.1. COMPRIMÉS NUS

La réalisation d'un comprimé nu classique doit satisfaire à deux exigences contradictoires : présenter une dureté suffisante pour ne pas s'effriter lors de sa manipulation, et se désagréger rapidement après immersion dans l'eau (au moins de 15 minutes d'après les recommandations de la pharmacopée). Pour cette raison, au principe actif sont ajoutés des excipients de différents types :

- Diluants, destinés à obtenir une masse suffisante ;
- Liants, favorisant la cohésion de la poudre lors de la compression ;
- Désagrégant, assurant la désagrégation du comprimé après immersion ;
- Glissants et lubrifiants, assurant un bon écoulement des poudres dans les différentes parties des machines à comprimer.

Les comprimés effervescents sont un cas particulier des comprimés nus : ils sont conçus de façon à se dissoudre en moins de 5 minutes avant administration. L'effervescence est due à la présence de substances acides et de carbonates dans le comprimé, qui réagissent rapidement en présence d'eau en dégageant du dioxyde de carbone.

#### I.1.1.2. COMPRIMÉS ENROBÉS

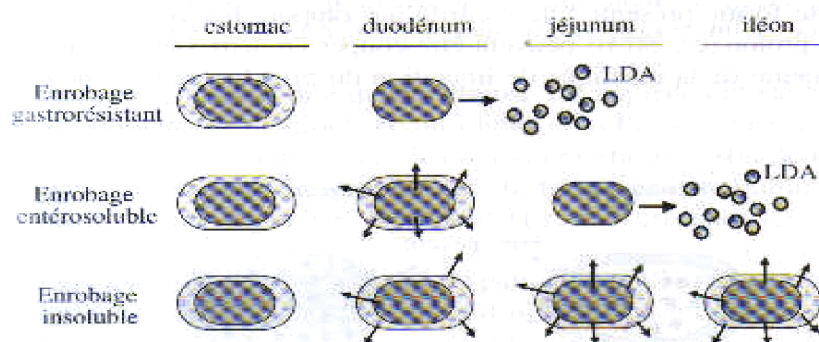
Les comprimés enrobés sont des comprimés nus à la surface desquels il a été déposé une ou plusieurs couches de substances divers, parmi lesquelles on peut citer des sucres et des polymères. D'après la pharmacopée, « lorsque l'enrobage est très mince, le comprimé est dit pelliculé ».



Le but recherché par un enrobage peut être de :

- Masquer l'amertume d'un principe actif administré par voie orale ;
- Protéger le principe actif contre la lumière ou contre l'oxygène ;
- Modifier la mise à disposition du principe actif.

Dans les deux premiers cas, l'enrobage devra se dissoudre rapidement pour ne pas entraver la libération du principe actif. Dans le dernier cas, l'enrobage sera de nature polymérique et sa dissolution sera en générale variable en fonction du pH (figure I.1). [2]



**Fig I.1** : Représentation schématique du devenir de comprimés diversément enrobés le long du tractus digestif.

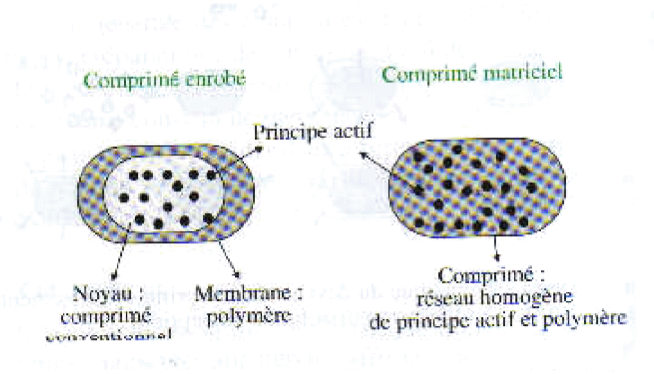
Ainsi, on distinguera dans un premier temps les enrobages insolubles en milieu acide mais solubles à partir de pH 5. Après administration orale, le principe actif ne sera pas libéré dans l'estomac : on parle d'enrobage gastrorésistant. Un tel enrobage est préconisé soit pour les principes actifs susceptibles d'être détruits par les sécrétions gastriques (peptidases pancréatiques par exemple), soit pour les principes actifs irritants pour l'estomac (l'aspirine par exemple). Une fois parvenu dans l'intestin, un comprimé gastrorésistant libère la totalité de la dose de principe actif, on parle alors de la libération différée du principe actif. La pharmacopée préconise un essai de résistance de 2 heures dans l'acide chlorhydrique 0,1 N, suivie d'une dissolution totale en moins d'une heure à pH 6,8.

A l'opposé, l'enrobage peut demeurer insoluble à pH neutre, c'est-à-dire pendant le temps de transit du comprimé dans l'intestin grêle. Un tel comprimé assurera le contrôle de la libération du principe actif par diffusion au travers de la membrane : la dose de principe actif sera libérée progressivement dans le temps (pendant environ 8 heures). On parle de comprimé à libération prolongée. Une forme de libération prolongée contient une dose importante de principe actif pour assurer les besoins de plusieurs heures de libération. Il est fondamental de ne pas couper un comprimé enrobé à libération prolongée, car dans ce cas la libération du

principe actif n'aurait plus de barrière et s'effectueraient en totalité, en un temps court : la dose libérée serait alors toxique. [2]

### I.1.1.3. COMPRIMÉS MATRICIELS

La libération prolongée d'un principe actif peut être également assurée par des comprimés matriciels (figure I.2). Ces comprimés ne se désagrègeront pas dans les milieux biologiques (tractus digestif par exemple), mais assureront la libération du principe actif par diffusion dans leur masse. Il s'agit de comprimés monolithiques dans lesquels le principe actif est dispersé de façon homogène. Cette forme présente une sécurité par rapport aux comprimés enrobés à libération prolongée, car ils peuvent être coupés en deux sans risque de modification majeure de la cinétique de libération du principe actif, donc sans risque toxique.



**Fig I.2 :** Distinction entre comprimé à libération prolongée enrobé et matriciel.

On distingue :

- Les matrices hydrophiles, à base de polymère hydrophile non digestible qui gonfle au contact de l'eau, formant un réseau gélifié au travers duquel diffuse le principe actif ;
- Les matrices inertes ou plastiques, à base de polymère insoluble formant un réseau poreux indéformable ;
- Les matrices lipidiques, qui présentent la particularité de s'éroder dans le tube digestif à la suite de la digestion (hydrolyse enzymatique) des lipides qui les constituent. [2]

### I.1.1.4 AUTRES COMPRIMÉS

Depuis quelques années, ont été développés des comprimés très particuliers destinés à assurer une libération parfaitement régulière d'un principe actif sur 12 heures : il s'agit des

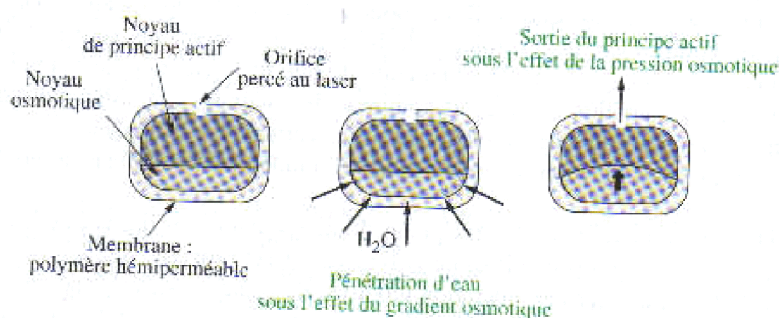




comprimés osmotiques (figure I.3) dont il existe actuellement quelques spécialités sur le marché (Alpress<sup>®</sup>, Chronadate<sup>®</sup>, Ozidia<sup>®</sup>).

Ces comprimés sont constitués d'un noyau contenant le principe actif et sont enrobés par un polymère imperméable aux molécules autres que l'eau : la présence d'un agent osmotique comme le chlorure de sodium dans le noyau entraîne un appel d'eau dans le comprimé, ce qui augmente la pression interne. Le principe actif solubilisé est alors expulsé à l'extérieur, au travers d'un orifice percé au laser.

Par ailleurs, se développent également des comprimés flottants qui sont constitués d'un polymère capable de gonfler en présence d'eau pour donner une masse gélifiée dont la densité est inférieure à 1 (celle de l'eau) ; un tel comprimé, administré par voie orale, pourra demeurer dans l'estomac tant qu'il y aura suffisamment de liquide. [2]



**Fig I.3** : description schématique et principe de libération des comprimés osmotiques du type Oros-Push Pull.

### I.1.2. LES ADJUVANTS

Les polymères sont utilisés depuis de nombreuses années comme excipients classiques que ce soit dans le processus de fabrication ou pour protéger le médicament de la dégradation lors du stockage. Le choix judicieux des excipients est également nécessaire pour renforcer le comportement in vivo et la posologie. Donc on peut dire que la Désintégration, la libération du médicament sa dissolution, l'absorption et la biodisponibilité peut, dans une certaine mesure, être contrôlées par le choix des excipients. Par exemple la cellulose microcristalline en alternative avec les hydrates de carbone est souvent utilisée comme diluants lors de la fabrication des comprimés. Elle est aussi utilisée avec l'amidon comme agents désintégrant. Le polyvinyle pyrrolidone et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) sont utilisés comme liants. Parfois, le comprimé doit être revêtu d'un film polymérique afin de le protéger de la



dégradation, pour masquer un goût désagréable ou alors pour améliorer l'élégance de la formulation. [3,4]

### **I.1.2.1. LES DILUANTS :**

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est suffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité, acidité ou alcalinité, ... ils peuvent être extrêmement divers : amidons, lactose, sels minéraux...

### **I.1.2.2 LES AGGLUTINANTS OU LIANTS :**

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces. Comme liants on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses : gomme arabique et adragantes, méthylcellulose et carboxyméthylcellulose, gélatine, amidons (très utilisées sous forme d'empois mais aussi à l'état sec), PEG 4000 et 6000 en solution alcoolique et surtout en poudre pour la granulation sèche, polyvidone en solution aqueuse ou alcoolique et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

### **I.1.2.3 LES LUBRIFIANTS :**

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication :

- amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant)
- diminution de l'adhérence du grain au poinçon et à la matrice (pouvoir anti-adhérent)
- réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain de pouvoir (pouvoir anti-friction)

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux comprimés.



Les différents lubrifiants utilisés possèdent ces propriétés à des degrés divers.

En général le lubrifiant est ajouté un grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules. La quantité de lubrifiant est assez faible : 0.5 à 2 % du grain habituellement. Certains lubrifiants peuvent être ajoutés en solution dans un solvant organique qui est évaporé avant la compression.

Presque tous les lubrifiants sont hydrofuges. En excès ils réduisent la cohésion des comprimés. [5]

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissant) on peut citer :

le talc, les amidons, les poudres de silices, l'acide stéarique, ...

Comme lubrifiant de compression (antiadhérents et anti-frictions), le plus employé est le stéarate de magnésium mais on peut aussi utiliser les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, l'acide stéarique, des huiles (risque de tache dans les comprimés), etc.

Comme lubrifiants solubles, on emploie les PEG de haut poids moléculaire, le benzoate de sodium, etc.

#### **I.1.2.4 DELITANTS OU DESAGREGEANTS :**

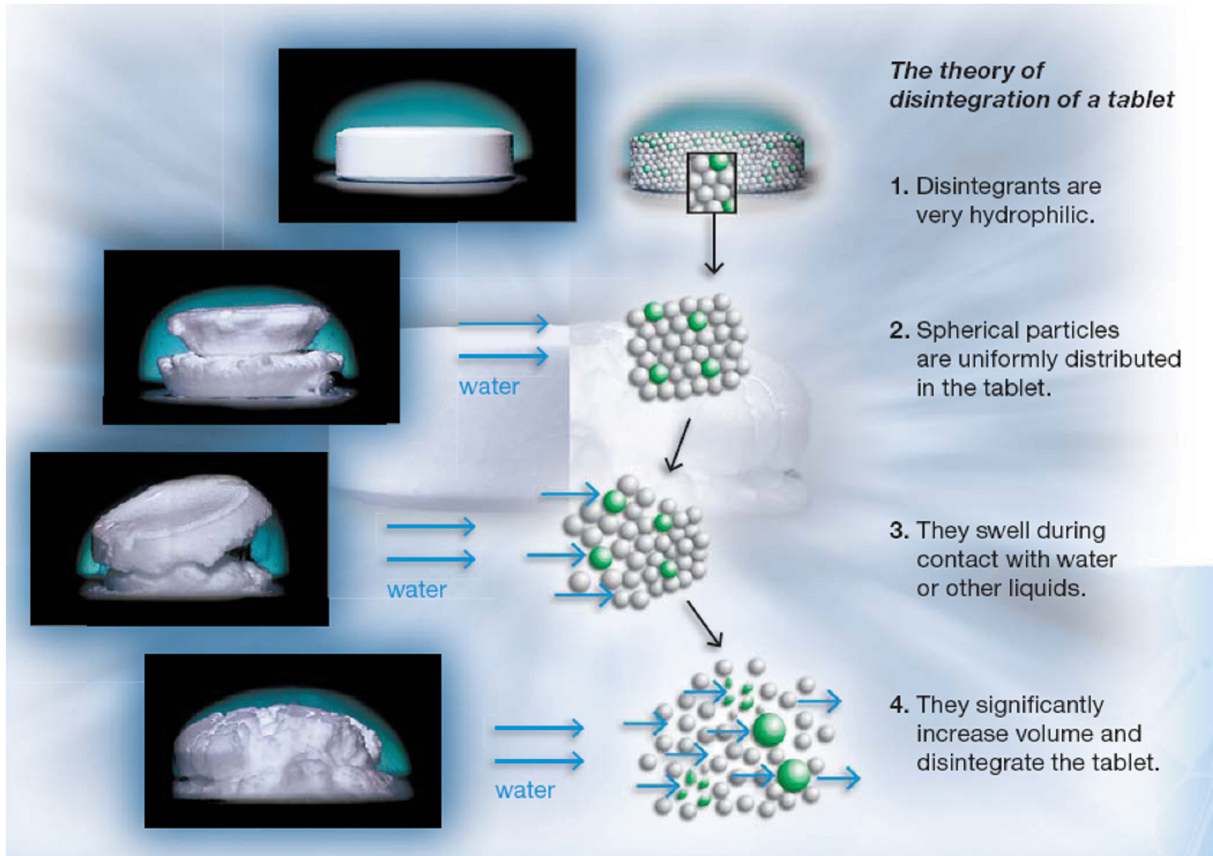
Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs, Ce sont :

-soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosoluble si le principe actif est un peu soluble dans l'eau et vice versa). Exemple : les produits cités comme diluants ;

-soit des produits gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement des grains. Pour un optimum d'action, ils sont incorporés à sec au grain juste avant la compression (proportion de 2 à 5 %). Ex. : amidons en poudre, carboxyméthylcellulose, poudre de silice, poudre de cellulose...

-soit des mélanges effervescents. Dans ce cas le délitement est assuré par le dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau. Il s'agit surtout du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide. [5]





**Fig I.4 :** Théorie de la désagrégation d'un comprimé



**I.1.2.5 ADJUVANTS DIVERS :****- Mouillants :**

Pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants on peut ajouter des surfactifs comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.

**- Substances tampons :**

Elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations de pH au cours de la conservation, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Ex : sels de calcium (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de sodium, acides aminés (glycocolle)

**- Colorants :**

Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre différents comprimés. Le colorant est introduit dans le mélange de poudres soit à l'état sec, soit en solution aqueuse ou alcoolique. Sa répartition régulière est un problème délicat.

**- Aromatisants :**

Leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables ; pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire.

**- Absorbants et adsorbants :**

Pour retenir certains principes volatils.

Le choix des adjuvants est un problème assez complexe. Dans chaque catégorie citée ci-dessus les différents adjuvants n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par tâtonnement en tenant compte des incompatibilités possibles, du mode d'administration désiré (comprimés solubles ou non, à sucer, à avaler, à croquer, ...) et aussi de la méthode de dosage du principe actif (l'excipient ne doit pas trop gêner ce dosage).

Le choix de la proportion d'adjuvants à utiliser demande de nombreux essais et pour chacun de ceux-ci il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement, de conservation, etc. un excès de l'un d'entre eux a toujours des inconvénients : un peu trop de liants retarde le délitement, trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable, etc.

La mise au point d'une formule de comprimé est particulièrement délicate lorsque le poids de principe actif est tel que la marge pour l'addition des adjuvants est faible.





Le choix du moment de la fabrication auquel doit être ajouté chaque adjuvant a aussi son importance ainsi que la manière de faire cette addition. Dans le cas de la granulation par voie humide les diluants sont mélangés avec le principe actif, les liants introduits habituellement dans le liquide de mouillage tandis que les délitants et les lubrifiants qui doivent se répartir à la surface des grains peuvent être ajoutés à ces derniers juste avant la compression ; dans le cas de la granulation sèche, tout peut être mélangé ensemble sauf le lubrifiant qui peut être ajouté au grain. [5]

## I.2. FABRICATION DES COMPRIMÉS

Le principe de la fabrication est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe : il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer entre deux poinçons. Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières.

Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif. [6]

En fait peu de principes actifs peuvent être comprimés directement, parmi ceux qui le sont on peut les citer : le chlorure et le bromure de sodium, l'iodure de potassium, le chlorure d'ammonium, l'acide borique, l'hexaméthylènetétramine, ..

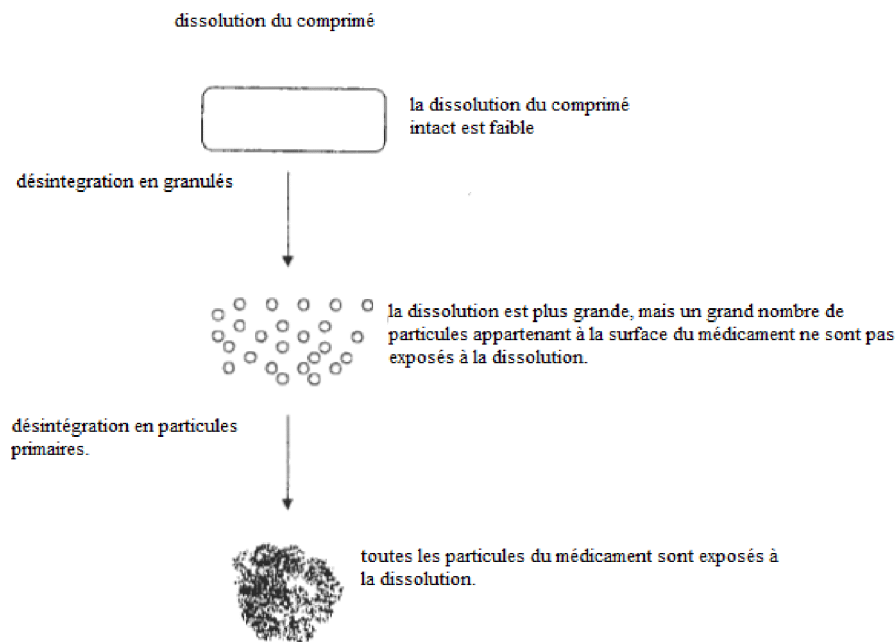
Les phénomènes qui interviennent dans la possibilité d'une compression sont complexes mais de mieux en mieux connus. On sait que la forme cristalline a son importance, parmi les produits qui se compriment sans adjuvants, beaucoup cristallisent dans le système cubique. La taille des cristaux intervient aussi : le permanganate de potassium n'est directement comprimable que pour une certaine dimension de cristaux.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois la présence d'adjuvants et un traitement spécial « la granulation » pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont :



- Une suffisante cohésion entre les grains.
- Un délitement facile.

La formulation des comprimés pharmaceutiques obéit à des contraintes technologiques et biopharmaceutiques : un comprimé conventionnel doit posséder à la fois une structure suffisamment cohérente à l'état solide et une structure aisément destructible au contact des fluides aqueux du tractus gastro-intestinal. Le schéma de mise à la disposition d'une substance active après administration d'un comprimé est illustré ci-dessous :



**Fig I.5 :** schéma de mise à la disposition d'une substance active après administration d'un comprimé.

Un comprimé doit donc posséder non seulement une résistance mécanique lui permettant de résister aux manipulations après la compression mais encore une structure poreuse dans laquelle pourront pénétrer les fluides digestifs : ces contraintes sont évidemment antagonistes puisque une force de compression suffisante doit être appliquée pour obtenir une bonne résistance mécanique et que la porosité du comprimé diminue quand la force de compression augmente. [7]

Il existe également des antagonismes au niveau de l'action de certains excipients : les agents liants facilitent la liaison interparticulaire lors de la compression tandis que les lubrifiants sont souvent anti-liants et affaiblissent la liaison interparticulaire et par conséquent la résistance mécanique des comprimés garantissant des qualités optimales tant du point de



vue technologique, une matière à comprimer que ce soit une poudre ou un granulé doit posséder intrinsèquement au moins deux propriétés :

I. Un écoulement libre suffisant de la matière dans la trémie distributrice puis du sabot d'alimentation et enfin des matrice des presses rotatives.

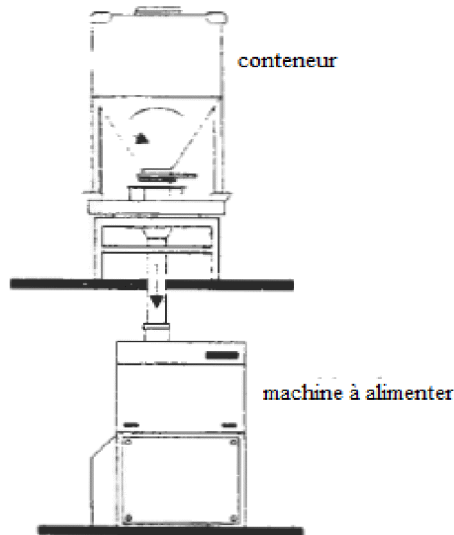


Fig I.6 : Alimentation gravitaire avec aide à l'écoulement.

Cet écoulement doit être libre sous l'effet de la pesanteur et ne pas donner lieu à un dé-mélange dans la trémie conduisant à une séparation des constituants.

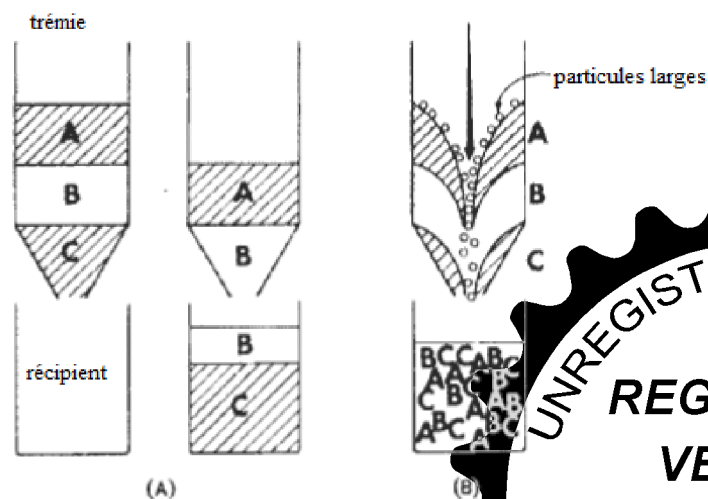
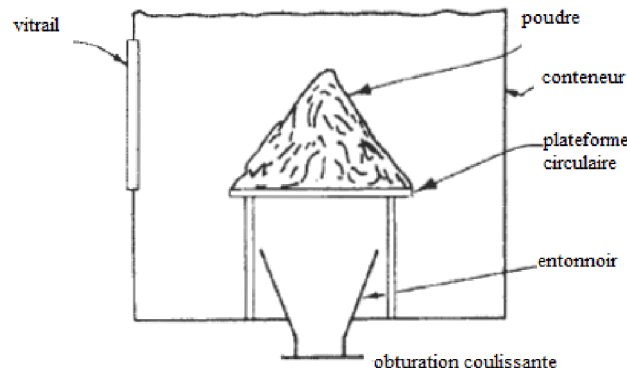


Fig I.7 : Ségrégation par l'écoulement à partir d'une trémie ou un mélangeur

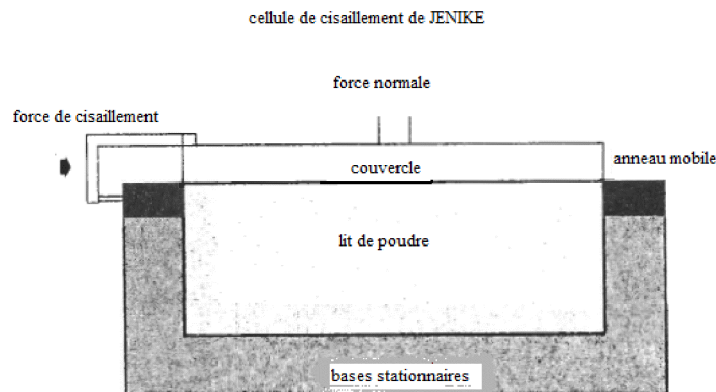
Parmi les méthodes permettant d'évaluer les caractéristiques d'écoulement des poudres, la mesure de l'angle de repos, les mesures de cisaillement (cellule de Jenike), les mesures de



débit d'écoulement et de taux de tassement (indice d'Haisner) sont décrites dans des pharmacopées et utilisées dans les laboratoires pharmaceutiques de préformulation et de développement. [7,8]



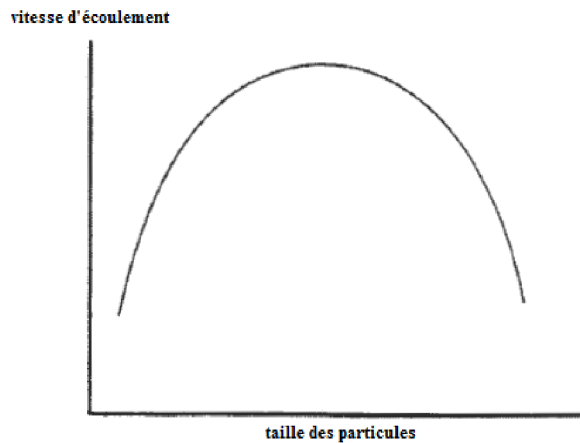
**Fig I.8** : Schéma représentant l'appareil de mesure de l'angle de repos



**Fig I.9** : Cellule de cisaillement de JENIKE

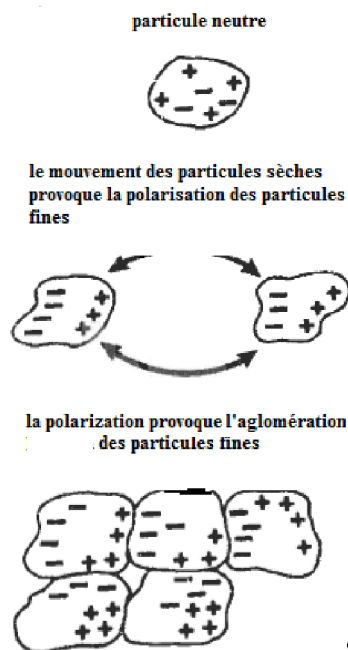
Les problèmes d'écoulement habituellement rencontrés sont dus à la taille et à la forme des particules. Par exemple les particules de formes sphériques donnent des poudres s'écoulant facilement ; au fur et à mesure qu'on s'écarte de la sphéricité, l'aptitude à l'écoulement de la poudre diminue. [7] Malheureusement, beaucoup de matières actives sont constituées de particules fines et de forme irrégulière ce qui leur confère un caractère cohésif.

L'aptitude à l'écoulement d'une poudre ou d'un granulé à travers un orifice dépend également de la taille des particules ou des grains ; la vitesse d'écoulement est liée à la taille des particules par le profil représenté dans la figure ci-dessous où on observe un maximum pour une taille optimale qui dépend de la nature de la matière et quand la taille particulaire descend en-dessous d'une valeur critique, l'écoulement libre s'annule à cause des forces d'interactions particulaire qui l'emportent sur les forces d'attraction dues à la pesanteur. [9]



**Fig I.10** : Effet de la taille des particules sur la vitesse d'écoulement de poudre à travers un orifice

L'apparition des charges électrostatiques au sein d'une matière en mouvement (écoulement, mélange,...) est une cause supplémentaire de problèmes d'écoulement dans les trémies distributrices et d'agglomération particulaire lors du mélange des poudres. Ces problèmes sont fréquents avec les substances pharmaceutiques organiques qui se comportent le plus souvent comme des isolants électriques.



**Fig I.11** : Effet des forces électriques sur les particules fines

L'évaluation de la masse volumique apparente d'une poudre ou d'un granulé avant et après tassement permet de prévoir l'aptitude de la matière à se réorganiser dans les matrices de compression. L'indice de tassement qui établit un rapport entre le volume de la poudre avant et après tassement est également une méthode de mesure de l'aptitude de l'écoulement. [9]



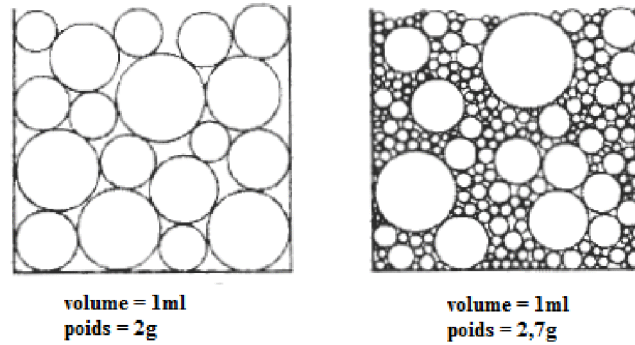


Fig I.12 : Effet de la taille des particules sur la distribution de la masse volumique de la poudre

II. Une aptitude à former un compact cohérent sous l'effet d'une force de compression modérée.

Trois comportements schématisés dans la figure ci-dessous peuvent être identifiés : le comportement élastique, le comportement plastique et la fragmentation. [10]

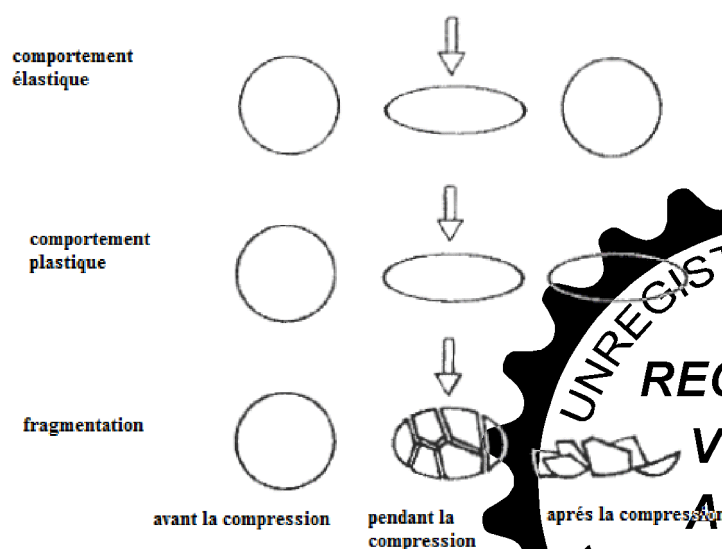
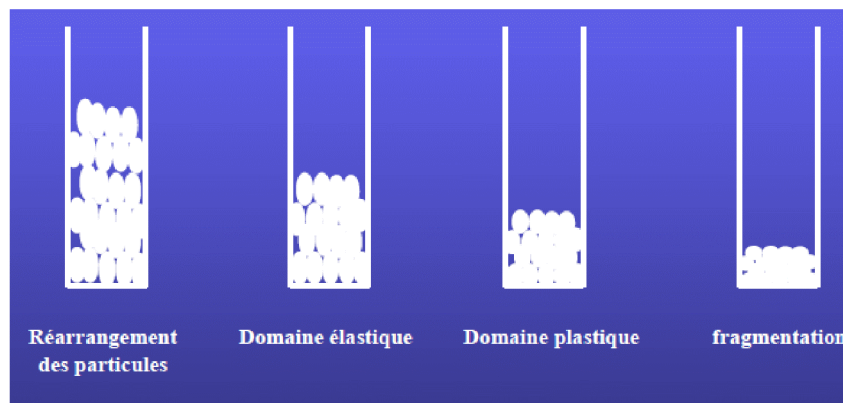


Fig I.13 : Schémas illustrant les différents processus qui ont lieu lors de la compression



Le comportement élastique est responsable d'accidents de fabrication connus sous le nom de clivage se manifestant par la séparation d'une ou plusieurs couches au sein du comprimé. [10]

Le comportement sous l'effet de la compression peut être étudié grâce à l'utilisation de presses instrumentées à l'aide de capteurs de forces et de capteurs de déplacement. Cet équipement permet d'analyser les diagrammes force/déplacement comme le montre la figure ci-dessous.

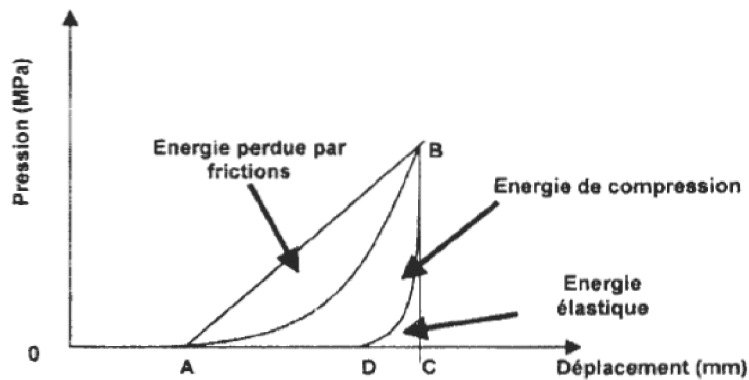


Fig I.14 : diagrammes force/déplacement.



### I.3. LE MELANGE DES POUDRES

Le mélange de poudres est une opération essentielle dans la production des comprimés. La qualité du mélange va conditionner d'emblée la qualité du produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu'il va être divisé en plusieurs unités qui doivent renfermer la même quantité d'excipients et de principe actif.

Le principe actif est rarement utilisé seul, mais plutôt en association avec d'autres principes actifs et des excipients qui permettent d'améliorer les caractéristiques biopharmaceutiques et technologiques du médicament. L'opération de mélange a comme objectif l'obtention d'une répartition homogène des différents constituants.

Cet objectif comprend deux aspects essentiels [11] :

- D'une part, un aspect technologique car il faut aboutir à un mélange homogène quelles que soient les caractéristiques des constituants.
- D'autre part, un aspect thérapeutique car il convient de s'assurer que chaque unité de prise obtenue par la suite contient effectivement la quantité de principe actif définie.

Bien que le mélange de poudres soit une opération très courante, son approche reste très empirique, la caractérisation d'un mélange et la validation du procédé restent encore difficiles.

La validation du procédé de mélange est nécessaire pour différentes raisons, comme :

1. La connaissance de l'efficacité du mélangeur
2. La détermination du temps nécessaire à l'obtention d'un mélange homogène
3. L'évaluation de la robustesse de la méthode de fabrication des comprimés

Le mélange de poudres diffère du mélange de liquides par différents aspects [12] :

- Il n'y a pas de mouvement relatif des particules solides, comme pour les liquides ou les gaz, sans apport d'énergie. La vitesse d'homogénéisation des poudres ne dépend que des propriétés d'écoulement des particules et des conditions opératoires imposées par le mélangeur.
- Bien que les molécules d'un système liquide monophasé puissent être différentes et diffuser à des vitesses différentes, elles atteindront toujours un état de mélange parfait dans un temps plus ou moins long. En revanche, l'homogénéisation de solides est toujours accompagnée d'un processus de démélange appelé ségrégation qui ne permet pas l'obtention d'un mélange



parfait. L'état final d'un mélange est un équilibre réversible entre un processus d'homogénéisation et un démixage. Par opposition au mélange de liquides ou de gaz, un mélange de poudres n'est jamais dans un état irréversible et tout mouvement peut entraîner un déplacement de l'équilibre mélange/ségrégation.

- La taille d'une particule solide est toujours plus élevée que n'importe quelle molécule de liquide ou de gaz. En conséquence, un prélèvement de poudres d'un mélange aléatoire aura une texture moins fine et une qualité de mélange moindre qu'un prélèvement équivalent pris dans un mélange de gaz ou de liquides.

### I.3.1. DEFINITION

Le processus de mélange solide-solide peut être défini de différentes manières :

- Tout processus qui tend à obtenir une répartition aléatoire de particules dissemblables au sein d'un système. [13].
- Opération consistant à disperser dans une masse généralement inerte et dans des proportions déterminées un ou plusieurs principe(s) actif(s) dans le but d'obtenir une homogénéité de répartition compatible avec l'activité thérapeutique. Cette homogénéité doit se conserver au cours des opérations physiques successives. [14].

Le mélange de poudres est une opération qui se situe généralement en début du processus de fabrication. Il joue un rôle important dans la qualité galénique et thérapeutique du produit fini. La notion de stabilité du mélange est également primordiale, car, comme le dit Mony dans sa définition, l'homogénéité doit se conserver.

### I.3.2. LES MECANISMES DE MELANGE

On a défini trois grandes catégories de mécanismes de mélange [15]:

- Le mélange par DIFFUSION : il s'agit d'un déplacement individuel des particules dans des directions aléatoires les amenant à se positionner les unes par rapport aux autres. Il s'agit d'un mécanisme assez lent aboutissant à une redistribution individuelle des particules.
- Le mélange par CONVECTION : il s'agit du déplacement des particules par blocs. Ceci nécessite le plus souvent l'intervention d'une force extérieure (une pale d'agitation par exemple) pour amener une énergie suffisante au système.



• Le mélange par CISAILLEMENT : il s'agit d'un déplacement des particules en couches. Il apparaît des plans de déplacement de particules au sein du mélange. Ce mécanisme nécessite une énergie intermédiaire par rapport aux deux autres.

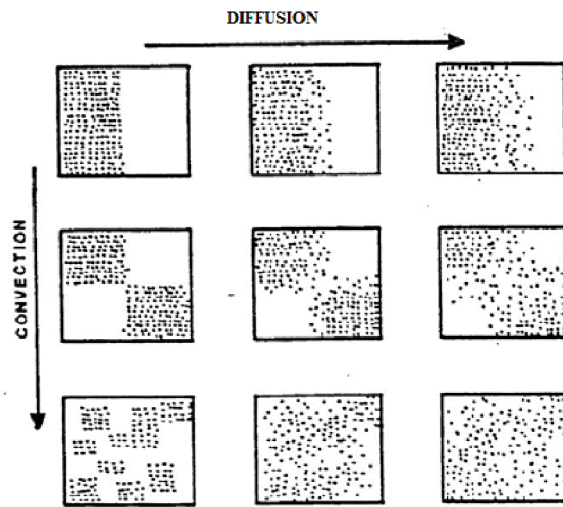


Fig I.15 : Les différents mécanismes de mélange.

La prépondérance de l'un ou l'autre de ces mécanismes est imposée par le type de mélangeur utilisé, mais aussi par la nature des particules. Ainsi, dans le cas d'une poudre à distribution granulométrique étalée, les particules les plus fines ont tendance à se déplacer individuellement selon un mécanisme de diffusion. Les poudres cohésives, au sein desquels les forces d'interaction particulaires sont élevées, elles ont plutôt tendance à se déplacer suivant un mécanisme de cisaillement. [16].

Il faut également préciser que pour pouvoir réaliser le mélange, deux conditions préliminaires sont nécessaires : d'une part, une expansion préalable du lit de poudre et d'autre part, un cisaillement du lit de poudre.

Pour permettre l'expansion du lit de poudre, il faut ménager un volume suffisant à l'intérieur de la cuve du mélangeur. En pratique, on ne remplit jamais un mélangeur à plus des deux tiers de sa capacité.

### I.3.3. LES DIFFERENTS TYPES DE MELANGES

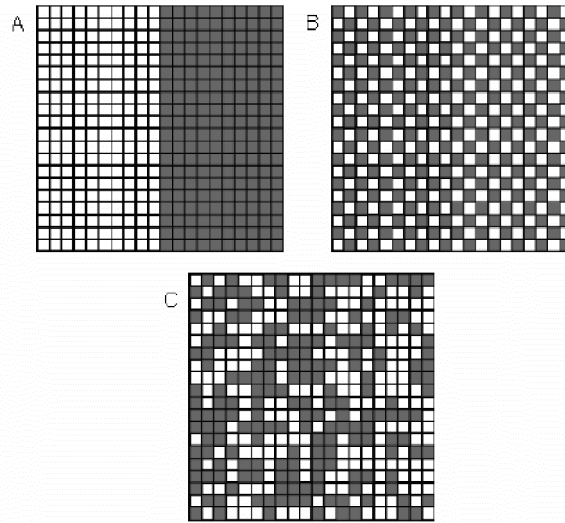
On distingue en théorie trois grands types de mélanges :

- Le mélange parfait
- Le mélange ordonné
- Le mélange « randomisé »





La figure I-16 représente les différents états dans lesquels un mélange peut exister.



**Fig I.16** : Différents états du mélange de poudre: Ségrégation complète (A), mélange parfait (B), mélange ‘randomisé’(C)

### I.3.3.1. LE MELANGE PARFAIT

Il s’agit d’un mélange pour lequel on obtiendrait des échantillons de composition identique si on prélevait 2 particules adjacentes au sein d’un mélange binaire composé de particules ne se différenciant que par un seul caractère. L’obtention d’un tel mélange est impossible en pratique.

L’équation de la cinétique d’un mélange de solides divisés est la suivante :

$$M = A(1 - e^{-kt}) \quad \text{Eq. I-1}$$

Avec  $M$  : Indice du mélange (= 10 pour Mélange parfait)

$$A = 10$$

$$K = 0.1$$

T = temps (min)

La cinétique du mélange est représentée à la figure I-17.





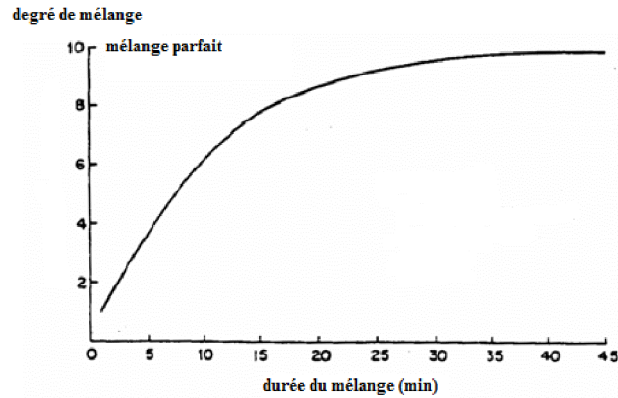


Fig I.17 : Cinétique de mélange de solides divisés.

Vu le caractère asymptotique de la courbe, le mélange parfait ne peut toutefois pas être atteint.

### I.3.3.2. LE MELANGE ORDONNE

Il s'agirait d'un mélange dans lequel il existe des interactions entre les différents constituants donnant ainsi naissance à une véritable structure. [17]. Dans cette théorie du mélange ordonné, on trouve l'exemple du principe actif de petite taille particulière mélangé avec un excipient de taille particulière plus importante. [18,19]. Etant donné les différences de propriétés (densité, taille,...) entre les deux types de constituants, le mélange ne serait pas possible sans l'existence d'interaction entre les petites et les grosses particules.

### I.3.3.3. LE MELANGE RANDOMISE

Le mélange randomisé se traduit par une distribution aléatoire des particules au sein du mélange. En d'autres mots, la probabilité de trouver une particule d'un des constituants est la même en tout point du mélange. [20].

En pratique, les mélanges obtenus résultent en réalité de la co-existence d'un état ordonné et d'un état randomisé.

### I.3.4. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES POUDRES INFLUENCANT LE PROCESSUS DE MELANGE

#### I.3.4.1. LA TAILLE DES PARTICULES

La distribution granulométrique est un paramètre critique. Plus la taille des particules est petite, plus les forces d'attraction interparticulaire sont importantes et plus les poudres seront



cohésives. Malgré l'existence de ces forces de cohésion, des mélanges de bonne qualité peuvent être obtenus.

En effet, les poudres cohésives ont une faible tendance à ségréger, mais, par contre, elles posent des problèmes d'écoulement.

Une autre caractéristique importante est l'étalement de la distribution granulométrique. Plus l'écart de taille entre les particules est grand, plus le phénomène de ségrégation risque de se manifester.

En effet, au cours du mélange, des espaces interparticulaires peuvent apparaître et favoriser l'écoulement des fines particules dans les interstices laissés par les particules de plus grande taille. On appelle ce phénomène *la ségrégation par percolation des fines*.

Dans certains cas, un autre mécanisme de ségrégation peut se produire en présence de particules fines. Il s'agit de l'*élutriation* qui est due à une différence de vitesse par rapport aux grosses particules. Il s'ensuit la formation d'un nuage de poussières de fines et ainsi une ségrégation. [21].

Certains auteurs ont mis en relation la distribution granulométrique et l'uniformité de teneur d'un principe actif.

Ainsi, Yalkowsky et Bolton [22] ont montré que, pour satisfaire aux normes d'homogénéité, un principe actif présentant une distribution granulométrique étalée devait subir une réduction de celle-ci pour limiter les phénomènes de ségrégation.

Rohrs et al. [23] ont établi un modèle permettant d'optimiser la distribution granulométrique d'une matière active afin que les comprimés et/ou gélules réalisés avec cette dernière répondent aux normes d'uniformité de teneur.

Un des moyens pour résoudre certains problèmes de ségrégation est de diminuer le diamètre moyen des différents constituants d'un mélange en dessous de 100 microns ou de réduire les rapports de taille entre ces constituants. [24].

#### **I.3.4.2. LA FORME DES PARTICULES**

Plus les particules sont sphériques et régulières, plus le mélange sera facile à réaliser.

En effet, l'homogénéité est atteinte d'autant plus rapidement que les particules sont de forme régulière. [25]. La forme des particules va influencer les surfaces de contact entre les



particules. Les particules sphériques possèdent des propriétés d'écoulement optimales en raison de leur surface de contact plus faible tandis que les particules aciculaires possèdent des propriétés d'écoulement inférieures. [26].

L'utilisation d'excipients constitués de particules sphériques contribue à augmenter les propriétés d'écoulement et à minimiser la ségrégation et donc favorise le mélange [26,27].

### I.3.4.3. LA DENSITE DES PARTICULES

La densité est également un facteur qui va influencer le mélange de poudres.

De fait, l'utilisation de matériaux présentant des densités différentes peut conduire à différents problèmes lorsque l'on doit obtenir un mélange homogène. La gravité aura tendance à attirer les particules les plus denses vers le bas tandis que les particules les moins denses se retrouveront au sommet.

### I.3.4.4. LES CHARGES ELECTROSTATIQUES ET LES FORCES DE VAN DER WAALS

Des charges électrostatiques peuvent se concentrer à la surface des particules suite à divers contacts avec les parois du mélangeur ou entre elles. Ainsi, certaines particules peuvent, pendant le mélange, adhérer préférentiellement à la paroi du mélangeur ou se lier aux autres particules, impliquant une ségrégation. [28]. Muzzio et Alexander ont identifié les charges électrostatiques comme un des mécanismes responsables de la formation d'agrégats au cours du processus de mélange. [29].

Les forces de Van der Waals sont des forces attractives entre des molécules séparées par une distance grande par rapport à leur taille. Ces forces décroissent avec la distance. Pour déterminer ces forces, deux formules ont été proposées par Lifshitz [30] selon qu'il s'agit de l'interaction d'une particule avec la paroi d'un mélangeur ou de deux particules entre elles

$$F_{vdw} = \frac{\overline{hw}}{8\pi Z_0^2} R$$

Avec :  $R$  = Le rayon de la sphère

$Z_0$  = La distance entre la sphère et la paroi  $Z$

$hw$  = Constante du système



Cette relation peut s'étendre à l'interaction entre deux sphères :

$$F_{vdw} = \frac{\overline{hw}}{8\pi Z_0^2} \left( \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right) \quad \text{Eq. I-3}$$

Avec  $R_1$  et  $R_2$  les rayons respectifs de chaque sphère.  $R_2 \gg R_1$

Le champ d'action des forces de Van der Waals est bien inférieur à celui des forces électrostatiques. Tandis que les forces électrostatiques sont dépendantes de la nature du matériau, de ses propriétés de surface et des impuretés, les forces de Van der Waals sont, quant à elles, dépendantes de la compacité du lit de poudre affectant directement les distances interparticulaires. Ainsi pour les grosses particules, les liaisons de Van der Waals peuvent être considérées comme négligeables (figure I-18). [31].

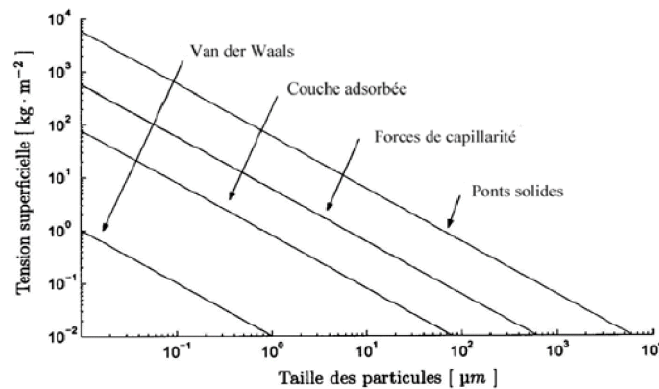


Fig I.18 : Relation entre la tension superficielle et la taille des particules.

### I.3.4.5. L'HUMIDITE

Dans des conditions d'équilibre, la forme d'humidité retenue par une poudre est fonction de la nature des solides, de l'humidité ambiante, de la température et de la pression. Si l'humidité est inférieure à une valeur critique,  $H_c$  (humidité critique), elle est présente sous forme de vapeur adsorbée entre les particules. Dans le cas contraire, on est en présence de ponts liquides.

Dans le premier cas, la liaison interparticulaire est causée par le recouvrement des particules voisines par une couche d'humidité adsorbée.



L'intensité de cette liaison est proportionnelle à la tension superficielle du film adsorbé et à la surface de contact. Elle est influencée par la densité de l'arrangement des particules ainsi que par leur forme et leur taille. [32].

Dans le cas de deux sphères de diamètre différent (figure I-19), l'aire de contact est donnée par :

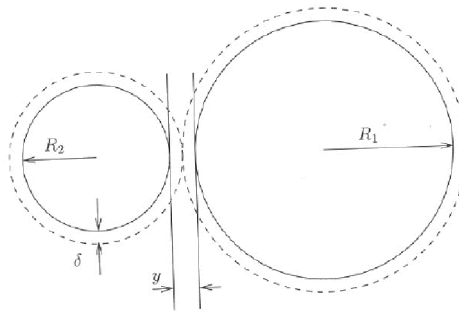
$$S = 4\pi\left(\delta - \frac{y}{2}\right)R_2\left(\frac{m}{m+1}\right) \quad \text{Eq. I-4}$$

Avec :  $\delta$  = épaisseur de la couche adsorbée

$y$  = distance entre les deux sphères

$R_2$  = rayon de la sphère la plus petite  $R$

$m = R_1/R_2$ , rapport des rayons des 2 sphères



**Fig I.19** : Couche d'humidité adsorbée entre deux particules.

On a montré que lorsque le taux d'humidité était élevé, les particules ont tendance à se déplacer en agglomérats. [33].

On notera que selon l'équation I-4, si une particule est très grande, la force de liaison s'accroît. Ainsi, la force entre une particule et une surface plane est deux fois plus importante qu'entre deux sphères de même taille. La distribution de taille des particules favorisera donc une hétérogénéité des interactions conduisant à des phénomènes de ségrégation. On a aussi représenté la relation entre la tension superficielle théorique des agglomérats en fonction de la taille des particules. [34].

En conclusion, il apparaît que l'humidité ambiante joue un rôle primordial dans le comportement des poudres.



### I.3.5. AUTRES PARAMETRES INFLUENÇANT L'HOMOGENEITE

#### I.3.5.1 LA CONCENTRATION EN MATIERE ACTIVE

Il est généralement admis que pour les formulations faiblement dosées (<1%), l'uniformité de teneur est plus difficile à atteindre. Deux grands problèmes peuvent se produire avec les mélanges faiblement dosés : l'incapacité d'un mélangeur à briser les agglomérats et la ségrégation. On a étudié l'effet d'une diminution de la concentration en matière active sur l'uniformité de teneur. Dans cette étude, deux formulations se différenciant uniquement par leur teneur en matière active ont été comparées. Il apparaît évident que pour la formulation présentant la concentration la plus élevée, le mélange homogène est atteint plus rapidement. Il faut dans ce cas moins de temps pour permettre une bonne distribution des particules du principe actif dans l'ensemble du mélange. [35].

Lorsque la teneur en principe actif est relativement faible, le nombre de particules doit augmenter dans une dose unitaire. Par conséquent, les particules de principe actif doivent être micronisées. Ceci permet de diminuer les valeurs de l'écart-type théorique donné par :

$$\sigma_R = \sqrt{\frac{P(1-P)}{N}} \quad \text{Eq. I-5}$$

Avec  $N$  = taille de l'échantillon

$P$  = proportion du constituant actif et  $1-P$  équivaut à la proportion de l'excipient

#### I.3.5.2. LA NATURE DES EXCIPIENTS

La formulation du mélange est également primordiale car certains excipients vont contribuer à l'obtention d'un mélange homogène. C'est le cas notamment des agents régulateurs d'écoulement.

Les effets produits par les différents régulateurs d'écoulement dépendent d'une part, de leur nature chimique (ex : possibilité de ponts hydrogène avec les autres constituants) et d'autre part, de propriétés physiques de leurs particules comme la taille et la forme.

Le plus utilisé est la silice colloïdale anhydre. [36,37]. Il existe deux théories concernant le mode d'action de ces excipients.

La première décrit le recouvrement des particules de poudres par les fines particules de l'agent régulateur d'écoulement. La formation de cette couche augmente la distance entre les



différentes particules de poudre réduisant ainsi les forces d'attraction entre elles ce qui augmente leurs propriétés d'écoulement.

La seconde décrit un recouvrement identique qui permet une possibilité pour les différentes particules de rouler les unes sur les autres et favorise ainsi l'écoulement. [38].

### **I.3.6. LE CONTROLE DE L'HOMOGENEITE**

Le contrôle de l'homogénéité de mélange est une étape primordiale dans la fabrication du médicament. L'hétérogénéité d'un mélange peut être due, soit à un temps de mélange insuffisant, soit à un phénomène de démixage durant le transport ou le stockage.

Habituellement, l'homogénéité du mélange est déterminée en prélevant des échantillons au sein du mélange. Idéalement, chaque échantillon doit avoir une masse équivalente à une à trois fois la masse d'une prise unitaire du produit fini. [39].

#### **I.3.6.1. ECHANTILLONNAGE**

La difficulté de l'échantillonnage réside dans le fait que les échantillons doivent être représentatifs du mélange dans lequel ils ont été prélevés. En théorie, pour que l'échantillon soit représentatif, il faut que chaque constituant ait une chance équivalente d'être prélevé. Il faut aussi éviter de perturber de manière excessive l'intégrité du mélange au sein duquel on effectue les prélèvements. Le nombre d'échantillons, leur masse ainsi que la méthode d'échantillonnage sont des paramètres très importants pour garantir la qualité de ce dernier. On sait depuis longtemps que plus le nombre d'échantillons est élevé plus l'erreur sur l'homogénéité diminue. [40,41].

##### **I.3.6.1.1. TECHNIQUES DE PRELEVEMENTS**

###### **I.3.6.1.1.1. ECHANTILLONNAGE STATIQUE**

Bien que les sondes de prélèvement soient loin d'être le matériel idéal pour l'échantillonnage, elles restent les outils les plus couramment utilisés. En effet, ces sondes de prélèvements sont fortement invasives pouvant ainsi être à l'origine de perturbation au sein du lit de poudre. De plus, dans certains cas, un écoulement préférentiel de certains constituants par rapport aux autres peut être constaté, responsable d'une interprétation erronée de l'état de mélange.

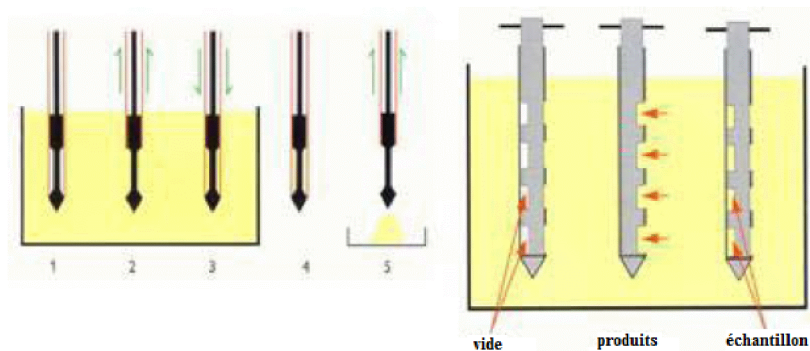




Idéalement, une sonde doit être étroite, avec une extrémité pointue afin de limiter au maximum la perturbation du mélange et faciliter l'insertion de l'outil au sein du lit de poudre. [42].

Il existe différents types de sonde de prélèvements.

La figure I-20 présente des sondes de prélèvements permettant de récolter un ou plusieurs échantillons. Plusieurs publications ont fait la comparaison de différents types de sondes de prélèvements et ont montré l'importance du choix de la sonde sur la qualité de l'échantillonnage. [43, 44,45].



**Fig I.20** : Exemples de différents modèles de sondes de prélèvements

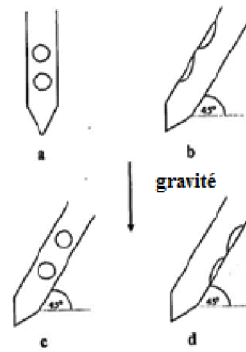
Berman a également étudié la manière de plonger la sonde dans la cuve et comment l'angle d'insertion pouvait influencer l'erreur d'échantillonnage.

D'après lui, la meilleure position est celle présentant la sonde à 45 degrés par rapport au lit de poudre avec les compartiments ouverts vers le haut afin que la poudre située au-dessus puisse s'écouler facilement dans les compartiments. La figure I-21 illustre les différents modes de positionnement comparés par Berman. [45].

Il a également comparé différentes profondeurs d'échantillonnage. Ses travaux ont montré qu'une même sonde de prélèvements pouvait retirer des échantillons de composition différente en fonction des conditions d'utilisation (profondeur, inclinaison,...) et que des sondes différentes utilisées dans les mêmes conditions pouvaient prélever des échantillons différents. Ceci démontre que l'usage des sondes de prélèvements est loin d'être idéal.







**Fig I.21** : Comparaison des modes de prélèvements.

Par conséquent, certains privilégient le dosage unitaire sur le produit fini. [46]. Celui-ci permettrait, en effet, d'éviter l'étape d'échantillonnage, potentielle source d'erreur mais cette méthode est évidemment coûteuse.

### I.3.6.1.2. ECHANTILLONNAGE DYNAMIQUE

Certains auteurs préconisent l'échantillonnage dynamique. Dès lors, deux « règles d'or » doivent être respectées [47] :

- Une poudre ne peut être échantillonnée qu'en mouvement
- Le flux d'écoulement doit faire l'objet de prélèvements uniformes sur toute sa largeur et pendant des intervalles de temps réguliers.

Les avantages de l'échantillonnage dynamique (stream sampling) découlent de la possibilité d'obtenir un nombre plus important d'échantillons et donc une image plus représentative de la qualité d'un mélange de poudre. De plus, cette méthode étant non invasive évite tout changement susceptible d'être provoqué par l'insertion d'une sonde au sein du lit de poudre. Enfin, cette technique d'échantillonnage permet de prévoir d'éventuels phénomènes de ségrégation lorsque la poudre est en mouvement, notamment lors du remplissage des matrices sur une presse pharmaceutique.

Cependant, il existe une limitation de l'échantillonnage dynamique, il n'est pas possible de prélever des échantillons dans des régions présentant un risque d'hétérogénéité du mélange, contrairement à l'utilisation de sondes de prélèvements.

En fait, l'objectif principal de l'échantillonnage dynamique est d'obtenir des échantillons représentatifs et non de cibler des régions spécifiques. [48]. Un schéma d'un échantillonneur rotatif est représenté à la figure I-22. [12].



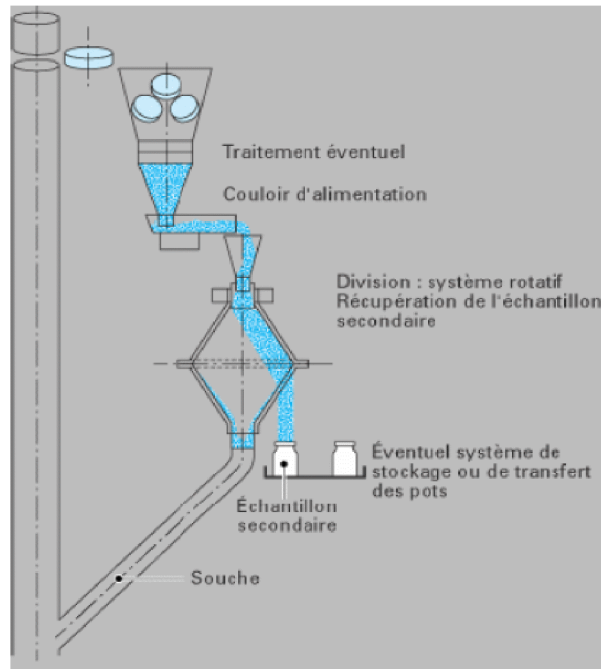


Fig I.22 : Représentation d'un système d'échantillonnage dynamique.

### I.3.6.1.3. ERREUR D'ÉCHANTILLONNAGE

On l'aura compris, l'échantillonnage n'est pas une opération aisée. De nombreux articles ont présenté des résultats sur des échantillons de mélanges qui sont moins uniformes que les comprimés issus de ces mêmes mélanges. [43, 35,49]. Mis à part le mode de prélèvement, il est évident que la formulation du mélange va influencer fortement la qualité de l'échantillonnage. En effet, si les constituants du mélange présentent des propriétés d'écoulement différentes, il est possible que certains d'entre eux s'écoulent plus facilement dans le compartiment d'échantillonnage. Si tel est le cas du principe actif, les échantillons pourraient être sur-dosés. Dans le cas contraire, ils seront sous dosés.

Des erreurs d'échantillonnage peuvent aussi être constatées lors de l'adhésion préférentielle de certains constituants à la sonde par des interactions électrostatiques qui peuvent être limitées par l'utilisation de matériau conducteur tel que l'innox. On a montré que l'on pouvait préalablement tapisser la sonde avec une fine couche de poudre de la formulation pour diminuer les problèmes d'adhésion préférentielle. [50]. La concentration en matière active est également un paramètre important. En effet, plus celle-ci est faible, plus les autres sources d'erreurs seront amplifiées.



### 3.6.1.4 TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

La variance entre les échantillons diminue lorsque la taille ou la masse de ceux-ci augmente. Toutes les sources d'erreur d'échantillonnage voient leur influence diminuer lorsque la taille de l'échantillon augmente. [51].

Cependant, il existe des règles concernant la taille des échantillons. [52]. Celle-ci doit être au maximum égale à trois fois la taille de la dose unitaire finale. Dans certains cas, si le produit fini renferme de très faibles concentrations en principe actif, un échantillon dont la taille est dix fois supérieure à la forme finale peut être accepté.

De manière générale, il faut cependant veiller à ce que la masse de l'échantillon prélevé soit proche de la masse de l'unité de prise par le patient.

### I.3.6.2 LES METHODES DE MESURES EN LIGNE DE L'HOMOGENEITE DE MELANGE

Le développement actuel de méthodes de mesures non invasives devrait toutefois permettre à l'avenir une meilleure définition et un meilleur contrôle de l'homogénéité. Grâce à ces nouvelles techniques, il semble possible de surmonter les difficultés liées à l'échantillonnage. Etant adaptables en ligne, elles sont aptes à fournir un échantillonnage exhaustif, c'est-à-dire qu'elles prennent en considération tous les échantillons possibles.

#### I.3.6.2.1. LES METHODES SPECTROSCOPIQUES

Les méthodes spectroscopiques (ex : proche infrarouge, Raman...) sont des techniques d'analyse qui permettent de connaître la composition chimique beaucoup plus rapidement que les dosages classiques. Elles permettent des analyses simultanées de divers composants avec une grande rapidité, sur une faible quantité de produit, récupérable si nécessaire, et avec un coût d'analyse relativement faible.

De plus, le développement des fibres optiques permet l'utilisation de ces techniques en plusieurs endroits sur la chaîne de production.



### I.3.6.2.2. LES METHODES D'ANALYSE D'IMAGES

On a développé un système d'analyse d'images permettant de caractériser l'homogénéité d'un mélange. Le travail consiste à numériser les images prises sur un mélange en cours. Les images sont numérisées par niveaux de gris d'un pixel d'image dont les valeurs s'étendent de 0 à 255. La valeur de niveaux de gris contient les informations sur la quantité de lumière réfléchie par les composants du mélange. Ces valeurs de niveaux de gris sont analysées et organisées dans un histogramme afin de déterminer la concentration de chaque composé du mélange dont les valeurs moyennes de niveaux de gris ont été mesurées initialement. Le mélange est considéré comme acceptable lorsque la moyenne des valeurs de niveaux de gris de l'histogramme ne change plus significativement. [53].

### I.3.7. LES DIFFERENTS TYPES DE MELANGEURS

Les mélangeurs utilisés dans l'industrie sont principalement de trois types, selon que l'agitation est produite par un mobile interne (mélangeur convectif), par rotation de la cuve (mélangeur à tambour), ou bien encore par l'écoulement propre du matériau (mélangeur statique).

#### I.3.7.1. LES MELANGEURS A CUVE TOURNANTE

Les mélangeurs à cuve tournante sont généralement utilisés pour les poudres présentant de bonnes propriétés d'écoulement. Il en existe différents types comme le montre la figure I-23.

Il s'agit en général d'une cuve fermée soumise à une rotation autour d'un axe. Ce mouvement forçant les particules à rouler les unes par rapport aux autres à la surface du mélange. Selon l'inclinaison de la cuve, sa forme, sa position par rapport à l'axe de rotation et la vitesse de rotation employée, les particules subissent des mouvements d'avalanches plus ou moins marqués.

Ces mélangeurs sont dépourvus de pièces internes facilitant ainsi leur nettoyage. Le mécanisme principal dans ce type de mélangeur repose sur la gravité et le mouvement du lit de poudre est influencé par les mécanismes de diffusion et de cisaillement. Leur usage est recommandé pour le mélange de poudres à écoulement libre possédant des caractéristiques les plus identiques possibles. [18,19]. En effet, si les poudres sont constituées de particules de taille, de forme ou de densité différentes, des phénomènes de ségrégation apparaîtront au sein



du mélangeur. Les appareils les plus fréquemment rencontrés sont les mélangeurs en V et les doubles cônes. [54].

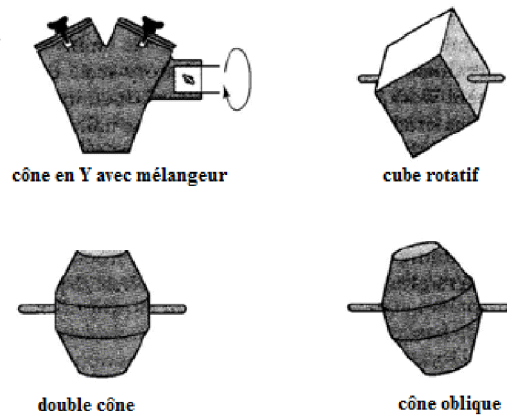


Fig I.23 : Illustration de différents types de mélangeurs à cuve tournante

### I.3.7.2. LES MELANGEURS A OUTILS MOBILES

Les mélangeurs à outils mobiles sont pourvus de bras qui permettent un mélange des poudres (Figure I-24). Parmi ces types de mélangeurs, on peut citer le mélangeur planétaire et le mélangeur à vis. Ce sont des mélangeurs produisant une agitation modérée par rapport aux mélangeurs à cisaillement.

Leur utilisation est donc réservée à des mélanges randomisés de poudres qui ont tendance à ségréger. [55].

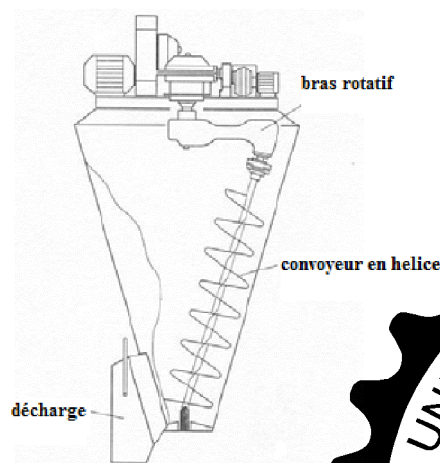


Fig I.24 : Exemple de mélangeur à outil mobile : le mélangeur Nautaf



### I.3.7.3. LES MELANGEURS A FORCE DE CISAILLEMENT ELEVEE

Dans ces appareils, le processus de mélange est induit par des cisaillements importants appliqués au sein de la poudre. Ce type de mélangeur permet de briser certains agglomérats de poudres très cohésives et d'améliorer ainsi la qualité de mélange. Ils peuvent réduire la taille des particules et briser les agrégats en particules primaires même dans des systèmes très cohésifs. En outre, ces mélangeurs sont fréquemment utilisés pour la granulation par voie humide. [56].

La figure I-25 représente schématiquement un mélangeur à haut cisaillement constitué d'une pale principale ainsi que d'un émotteur. Ce mélangeur a été utilisé au cours de notre étude.

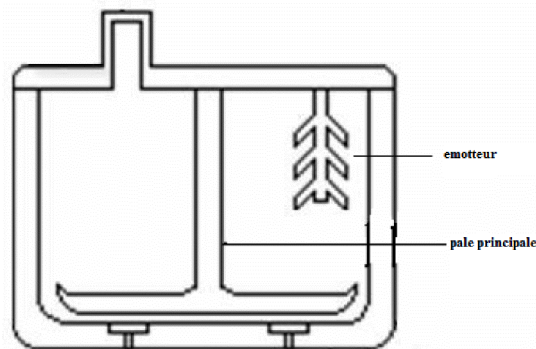


Fig I.25 : Exemple de mélangeur à force de cisaillement élevée.



## I.4. DIFFERENTS PROCEDES DE GRANULATION :

Beaucoup de matières actives ne possèdent pas intrinsèquement ces deux propriétés essentielles que sont la coulabilité et la comprimabilité et doivent donc subir un traitement préalable, souvent appliquée dans l'industrie pharmaceutique : la granulation par voie humide et la granulation à sec.

### I.4.1. GRANULATION PAR VOIE HUMIDE :

Cette opération de granulation va permettre d'améliorer les propriétés d'écoulement de la matière par formation de grains ce qui entraîne une augmentation de la taille et une modification de la forme des particules. Il ya également densification de la matière par granulation ce qui constitue un avantage avec beaucoup de substances actives se présentant sous forme de poudres volumineuses ; en outre, cette densification diminue la production de poussière et donc les risques de contamination croisée et d'exposition des opérateurs à des substances toxiques. [56].

Les particules élémentaires sont agglutinées dans le grain ce qui permet de geler l'état d'homogénéité obtenu après l'étape du mélange qui précède la granulation et de diminuer ensuite le risque de séparation des constituants lors de l'écoulement des grains dans les trémies des presses pharmaceutiques. [56].

Cette opération va également favoriser la comprimabilité de la matière lors de la compression car l'agent liant ajouté par voie humide lors de la granulation va agglutiner les particules élémentaires et favoriser les liaisons interparticulaires lors de la compression permettant d'obtenir un comprimé suffisamment résistant aux sollicitations mécaniques de pelliculage. La granulation diminue la surface de contact des particules avec l'outillage des presses pharmaceutiques et permet de résoudre les problèmes de lubrification (collage aux poinçons, grippage lors de l'éjection du comprimé de la matrice) et d'abrasivité par fois rencontrés dans la technique par compression directe qui ne fait pas appel à une granulation humide.

La figure ci-dessous montre les différents états caractérisant les ponts liquides qui se forment lors de l'addition d'un liquide à une poudre dans la méthode de la granulation par voie humide.





### I.4.1.1. PRINCIPE DE LA GRANULATION PAR VOIE HUMIDE DANS UN MELANGEUR-GRANULATEUR :

Lors de la granulation par voie humide dans un mélangeur granulateur à haute vitesse tel que décrit dans la figure ci-dessous, on peut suivre l'évolution de la formation du grain en étudiant la puissance consommée par le moteur du bras mélangeur en fonction de l'addition du liquide et arrêter l'opération au moment optimale (étape 5 dans la figure ci-dessous).

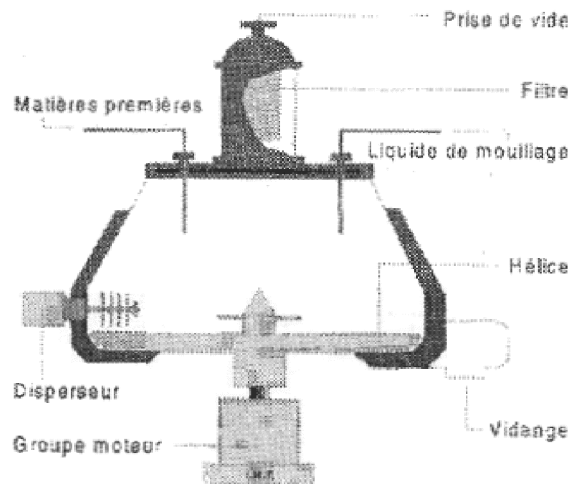


Fig I.26 : Schéma de principe d'un mélangeur-granulateur.

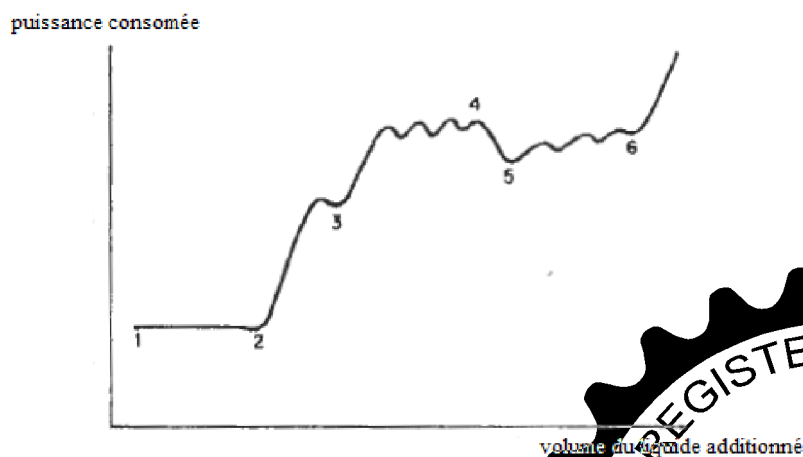


Fig I.27 : force de cisaillement nécessaire pendant l'ajout du fluide dans la granulation humide

La granulation humide est cependant un procédé plus long et plus complexe à mettre en œuvre que la granulation par voie sèche où surtout que la technique de compression directe qui, en principe, ne comporte qu'un simple mélange de substance active (principe actif) avec des excipients particuliers. La granulation par voie humide suppose plus d'étapes dans le





mode opératoire, un matériel particulier et son prix de revient peut donc être plus élevé ; on peut dire que cette méthode est utilisée quand les principes actifs supportent mieux les phases de mouillage et de séchage. [57].

#### I.4.2. GRANULATION PAR VOIE SECHE :

Dans le procédé de la granulation par voie sèche. Le matériau à granuler est aggloméré sous la pression par le compactage entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse puis concassé à travers une grille d'ouvertures calibrées. Ce procédé présente l'inconvénient de produire beaucoup de particules fines. [7].

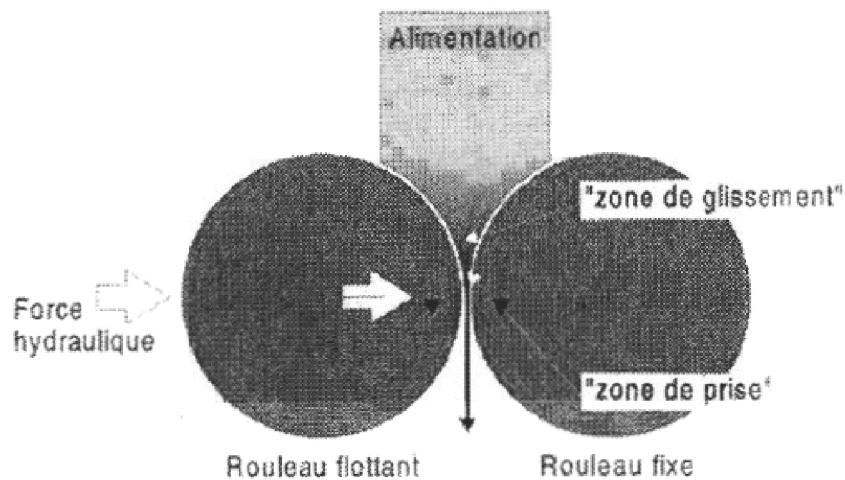


Fig I.28 : schéma de principe du compactage.



## **I.5. LA COMPRESSION DIRECTE :**

La compression directe est en principe la méthode la plus simple pour réaliser des comprimés pharmaceutiques puis qu'elle s'affranchit de l'étape de granulation.

### **I.5.1. PRINCIPE DE LA COMPRESSION DIRECTE :**

Le principe de cette méthode est de procéder à un mélange à sec des composants en une ou plusieurs étapes et de comprimer directement ce mélange. La compression directe est basée sur l'utilisation d'excipients et parfois de substances actives dont les qualités rhéologiques et mécaniques induites par une fonctionnalisation appropriée (c'est-à-dire en mise en forme adaptée à l'utilisation ultérieure), confèrent à l'ensemble du mélange principe actif-excipients les performances requises. Les qualités propres aux matières utilisées en compression directe concernent essentiellement leur écoulement, leur aptitude au mélange et leurs propriétés en compression. Bien que la compression directe soit la méthode la plus simple et la plus économique, elle ne peut s'appliquer que très rarement quand la concentration de la substance active dépasse environ 20% de la totalité du comprimé. [58]

Le meilleur domaine d'application de la compression directe est la formulation de comprimés renfermant un faible dosage médicamenteux : dans ce cas même si le principe actif possède des caractéristiques défavorables d'écoulement et de compression elle est diluée dans le mélange à comprimer par des excipients spécialement adaptés aux besoins de la compression directe.

### **I.5.2. PROPRIETES DES EXCIPIENTS UTILISES LORS DE LA COMPRESSION DIRECTE :**

Les principales propriétés technologiques des excipients pour compression directe sont les suivantes :

1. Une bonne aptitude à la compression pour assurer l'acquisition de cohésion des particules sous l'effet de la pression en présence du plus grand nombre de substance active. [59]
2. Un écoulement aisé.
3. Une bonne aptitude au mélange.
4. Une faible sensibilité aux lubrifiants.



5. Une aptitude à incorporer des pourcentages élevés de principes actifs.
6. Une disponibilité sous des distributions granulométriques différentes, adaptées à la granulométrie des différents principes actifs.

Le tableau ci-dessous présente une liste non exhaustive des excipients utilisés comme diluants/liants en compression directe. Des produits de nature chimique très variables peuvent devenir des excipients de compression directe. Il peut s'agir de produits organiques ou inorganiques. Leur point commun est une fonctionnalisation adaptée à leur utilisation en compression directe.

Dénomination chimique	Variétés disponibles
Cellulose	En poudre microcristallines
lactose	$\alpha$ -lactose monohydrate $\beta$ -lactose anhydre lactose aggloméré
Monohydrogénophosphate de calcium	Anhydre ou déshydraté
mannitol	granulé
sorbitol	sorbitol

**Tableau I.1** : Excipient pour compression directe

Récemment des associations d'excipients ont été mises au point pour allier les intérêts de chaque produit pris séparément et notamment des excipients « co-processed », c'est-à-dire obtenus par co-procédé, dont les propriétés sont meilleures que celles de leurs constituants utilisés en mélange. [9].

Exemples d'excipients obtenus par co-procédé :

Lactose + cellulose : CELLACTOSE<sup>®</sup>

$\beta$ -lactose + lactitol : PHARMATOSE DCL 40<sup>®</sup>

Lactose + amidon : STARLAC<sup>®</sup>

Cellulose + silice colloïdale : cellulose silicifiée.

Lactose monohydraté + povidone : LUDIPRESS<sup>®</sup>.



# CHAPITRE II. CHIMIE DES PRINCIPES ACTIFS

## UTILISES



## II.1.LES ANTIHYPERTENSEURS

Les médicaments qui sont utilisés pour le traitement des maladies hypertensive ainsi que les hypertensions symptomatiques sont appelés médicaments antihypertenseurs. L'hypertension artérielle est un syndrome caractérisé par l'élévation de la tension artérielle qui dépend d'un certain nombre de facteurs. La Plage normale de la pression artérielle varie selon le sexe et l'âge. En outre, diverses études de médecine ne peuvent dire ce qu'est une valeur acceptable. L'étiologie montre que 90-95% des cas de cette maladie sont inconnues et ces cas sont considérés comme des primaires donc on parle ici de l'hypertension essentielle, son traitement est palliatif d'une nature qui est destinée à réduire la pression sanguine diastolique et en général, de manière efficace permettant le contrôle de la pression artérielle du malade sur une longue période de temps. Au cours de ce traitement, les agents antihypertenseur peuvent être adressés à diverses sections des systèmes physiologiques qui régissent sur la tension artérielle. Les principaux systèmes de contrôle de la tension artérielle sont le système nerveux central (CNS), les ganglions sympathiques, les terminaisons nerveuses adrénergiques, la musculature lisse vasculaire, les reins et les artéioles et enfin, le système rénine-angiotensine. [2]

Le principal objectif du traitement de l'hypertension artérielle est de prévenir les complications cardiovasculaires et améliorer l'espérance de vie des sujets atteints.

Le traitement s'est considérablement simplifié au cours des dernières années.

### II.1.1. DEFINITION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE :

Elévation de la pression artérielle au repos, atteignant ou dépassant 17cm de Hg de pression systolique et surtout 10 cm de Hg de pression diastolique. [60]

Ce trouble de la circulation sanguine est caractérisé par l'élévation de la pression sanguine dans le système artériel au dessus des limites normales, ces dernières ne sont pas fixes, mais variables avec de nombreux facteurs, dont un des plus importants est l'âge.

Pour qu'il y ait effectivement hypertension il faut que les chiffres tensionnels trouvés le soit à plusieurs reprises ; l'hypertension peut être partielle c'est-à-dire n'intéresser que la maxima ou la minima.



Elle peut être paroxystique c'est-à-dire n'exister que sous forme d'à-coup passagers au cours des quels l'élévation de la tension est souvent considérable. En fait le plus souvent l'élévation est permanente, c'est presque toujours de cette variété dont il est question quand on parle de l'hypertension, on la désigne encore sous le nom de la maladie hypertensive. [61]

## II.2. LES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS :

Les antihypertenseurs peuvent être répartis en huit classes selon leur mécanisme d'action : les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antihypertenseurs d'action centrale,  $\beta$ -adrenobloqueurs ou les beta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les antihypertenseurs vasodilatateurs, les antagonistes de l'angiotensine II et les activateurs calciques. En fonction de la gravité de l'hypertension, que sont produits les médicaments antihypertenseurs pour un traitement stratégique dans un ordre précis. Il est bien entendu que cet ordre devrait être souple et ouvert à d'autres moyens, mais quelques principes généraux doivent être respectés. Les diurétiques, les beta-bloquants, ou les petites doses des inhibiteurs de l'enzyme de conversion devraient être utilisés en priorité pour réduire l'hypertension artérielle mineure. Dans le traitement d'une hypertension faible et modérée, il est recommandé d'utiliser les  $\beta$ -bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, la clonidine, guanabenz, guanfacine, méthyldopa, prazosine, térazosine, les inhibiteurs calciques, ou la réserpine. Dans le cas d'une hypertension modérée à sévère, il est recommandé d'utiliser l'hydralazine et des doses importantes des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Dans une hypertension grave, on utilise la guanéthidine, guanadrel, et minoxidil. Enfin, en cas d'urgence de l'hypertension, il est recommandé d'utiliser le nitroprussiate de sodium, diazoxide, trimethaphan ou labétalol. Un principe universellement accepté dans la thérapie de l'hypertension est l'usage simultané de plusieurs médicaments qui agissent sur les régions primaire qui contrôle la tension artérielle et il est généralement recommandé d'utiliser une combinaison de diurétiques et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

### II.2.1. LES DIURÉTIQUES

La thérapie de l'hypertension suggère un large usage de diurétiques, y compris les diurétiques thiazidiques et apparentés comme l'hydrochlorothiazide, les diurétiques de l'anse comme la métolazone, l'indapamide et le furosémide ; les diurétiques distaux comme le méfénétréne et l'amiloride.

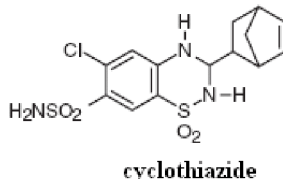
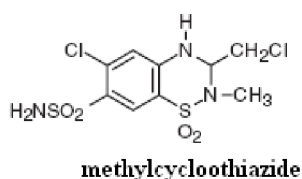
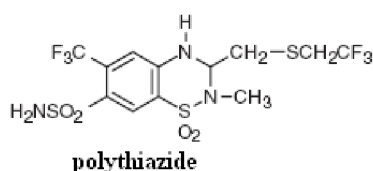
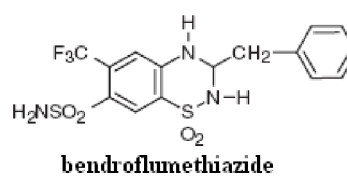
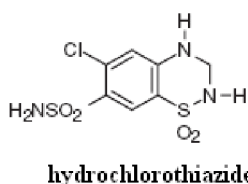


Le mécanisme moléculaire de diurétiques agissant comme agents antihypertenseurs n'est pas complètement clair, toutefois, utiliser des diurétiques provoque une augmentation significative de l'excrétion du sodium et de l'eau au niveau rénal, ce qui conduit à une réduction de volume du liquide extracellulaire et du plasma. Cela conduit à une réduction du débit cardiaque, qui est le paramètre principal responsable d'une baisse de la tension artérielle. Le débit cardiaque est progressivement rétabli, mais l'effet hypotenseur reste. Il est également possible que les diurétiques entraînent une certaine activité vasculaire inférieure à celle de la noradrénaline et à d'autres facteurs influant l'augmentation de pression artérielle dans l'organisme.

### II.2.1.1 LES DIURETIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTES :

Les diurétiques thiazidiques les plus couramment utilisés sont :

Le chlorothiazide, l'hydrochlorothiazide, le bendrofluméthiazide, le polythiazide, l'hydrofluthiazide, le trichlorometazide, le méthylcycloothiazide, le cyclothiazide et le benzthiazide.



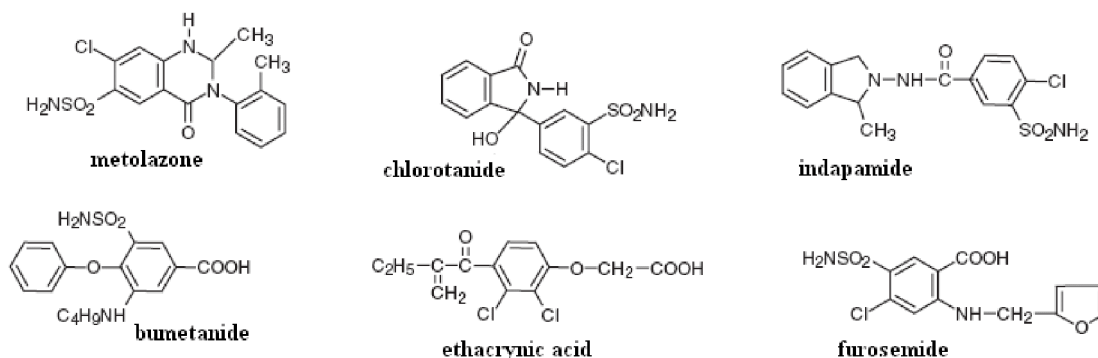
### II.2.1.2 DIURETIQUES DE L'ANSE :

Leur action natriurétique est intense et rapide, on peut citer :

La metolazone, la chloratamidone, l'indapamide et on a aussi principalement bumétanide, l'acide ethacrynide et furosemide.

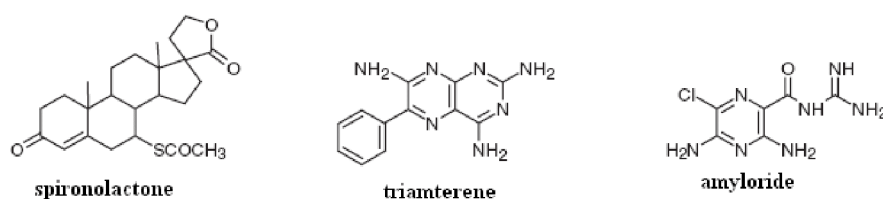


Cette dernière catégorie des diurétiques peut entraîner une hypokaliémie ; cet effet indésirable peut être prévenu par le chlorure de potassium ou surtout par l'association à un diurétique épargnant le potassium. [2]



### II.2.1.3 DIURETIQUES DISTAUX :

Ce sont des antialdostérones, c'est-à-dire des antagonistes compétitifs de l'aldostérone. Ils n'agissent qu'après un temps de latence et l'action est prolongée 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement et ils sont hyperkaliémiants. [2]



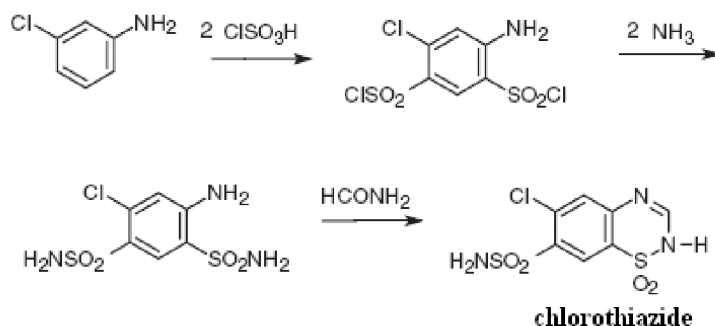
### II.2.2 MECANISMES REACTIONNELS DES DIURETIQUES :

#### Chlorothiazide:

Chlorothiazide : 1,1-dioxyde, 6-chloro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide, est synthétisé de la même manière que tous les diurétiques thiazidiques. La 3 - Chloroaniline subit une sulfo-chloration par l'acide chlorosulfonique formant 4,6-sulfochlorure-3-chloroaniline, sa réaction avec l'ammoniac donne 4,6-sulfonylamido-3-chloroaniline. Le chauffage de ce dernier avec le formamide conduit à la formation du chlorothiazide. [62-63-64].







L'action diurétique du chlorothiazide, est causée par la réduction de l'absorption simultanée du sodium et des ions de chlorure par les reins au cours de leur excrétion de l'organisme. Ce médicament diurétique est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle, les œdèmes dans différents syndromes de genèse et en cas d'insuffisance cardiovasculaire. Il est particulièrement recommandé dans les maladies hypertoniques.

#### Hydrochlorothiazide:

1,1-dioxyde, 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7 sulfonamide, est synthétisé soit par cyclisation de 4,6-sulfonamido - 3-chloroaniline à l'aide du paraformaldéhyde, au cours de laquelle il y a réduction simultanée de la double liaison qui se produit à la position C3-C4. Soit par la même réduction de la double liaison en chlorothiazide par le formaldéhyde. Ce petit changement de structure augmente l'activité du médicament en comparaison avec le chlorothiazide et augmente son absorption lorsqu'il est utilisé par voie orale [65-66].



L'hydrochlorothiazide est le médicament le plus fréquemment utilisé de cette série et il est employé pour les mêmes indications concernant le chlorothiazide. L'hydrochlorothiazide cause moins d'inhibition de l'anhydrase carbonique, mais les causes sont 5 à 10 fois plus importantes concernant la diurèse des ions de sodium que le chlorothiazide en utilisant la même dose.



### II.2.3. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

L'enzyme de conversion est une substance naturellement fabriquée par l'organisme et responsable de la diminution du calibre des artères entraînant une augmentation de la tension artérielle et une fatigue cardiaque. Donc les inhibiteurs de l'enzyme de conversion possède la propriété de bloquer l'action de l'enzyme qui transforme l'angiotensine 1, qui est une protéine présente dans le sang et habituellement inactive, en une forme active appelée l'angiotensine 2. Cette protéine est à l'origine d'une constriction des vaisseaux sanguins. Bloquer l'action de l'enzyme de conversion stoppe la fabrication de l'angiotensine 2. Cela a pour conséquence une vasodilatation et consécutivement une baisse de la tension artérielle ainsi qu'une diminution du travail fourni par le cœur.

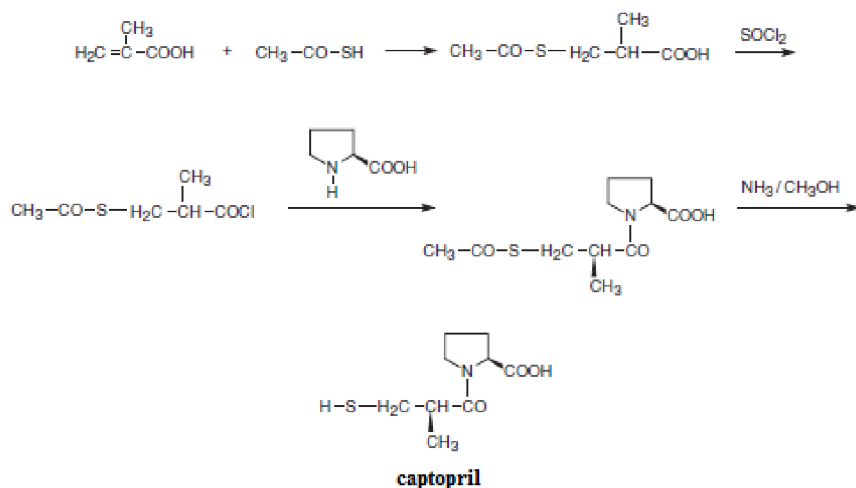
En outre, si l'hypertension est causée par un niveau élevé de rénine ou d'autres raisons, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion peut faire baisser les deux pressions artérielles c'est à dire la pression systolique et la pression diastolique chez les patients hypertendus, et son effet est renforcé par un diurétique. Dans ces séries de médicaments on cite principalement Captopril et Enalapril, ces deux médicaments sont utilisés de façon indépendante et en association avec d'autres médicaments pour traiter l'ensemble des types d'hypertension artérielle ainsi que pour traiter l'insuffisance cardiaque.

#### II.2.3.1. MECANISMES REACTIONNELS DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

##### **Captopril:**

Captopril : 1 - [(2S)-3-mercapto-2-methy-1-oxopropyl]-L-proline est synthétisé par acylation directe de la L-proline avec 3-acétylthio-2-acide méthylpropionique, qui est synthétisée à partir du 3-acétylthio-2-acide méthylpropionique, qui est à son tour synthétisé par réaction avec l'acide méthacrylique et l'acide thioacétique. Le 1- (3-acétylthio-2-D-méthylpropanoyle) L-proline est formé par la réaction de L-proline avec 3-acétylthio-2 -acide méthylpropionique qui réagit avec l'ammoniac pour donner le Captopril. [66,67,68]





Le captopril est l'inhibiteur de l'enzyme de conversion le plus étudié il est connu comme le principale antihypertenseur dans cette classe. Il bloque l'enzyme de conversion responsable de la formation de l'angiotensine II et soulage l'effet vasoconstricteur sur les vaisseaux artériels et veineux. Donc la tension artérielle est réduite. Le Captopril est utilisé dans le traitement de l'hypertension et dans le cas d'une insuffisance cardiaque chronique.



## **CHAPITRE III. ETUDE TECHNIQUE ET CARACTERISTIQUE DU CAPTOPRIL**



**III.1. ETUDE TECHNIQUE :****III.1.1. SPECIFICATION ET ESSAIS D'IDENTIFICATION :****III.1.1.1. SPECIFICATION****CAPTOPRIL**

<b>ANALYSES EFFECTUEES</b>	<b>NORMES</b>
<p><b><u>CARACTERES</u></b> Aspect / Couleur</p> <p>Solubilité</p>	<p>poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.</p> <p>facilement soluble dans l'eau, dans le chlorure de méthylène et dans le méthanol. Le captopril se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins</p>
<p><b><u>IDENTIFICATION</u></b> Spectrophotométrie d'absorption IR</p>	comparable au spectre de référence
<p><b><u>ESSAI</u></b> Aspect de la solution Détermination du pH Pouvoir rotatoire spécifique Substances apparentées - CLHP – impuretés individuelles – total des impuretés Métaux lourds Perte à la dessiccation Cendres sulfuriques</p>	<p>limpide et incolore 2.0 - 2.6 - 127° à - 132° (substance desséchée)</p> <p>≤ 1.0 % ≤ 2.0 % ≤ 20 ppm ≤ 1.0 % ≤ 0.2 %</p>
<p><b><u>DOSAGE</u></b> (substance desséchée)</p>	98.0 % - 101.5 %

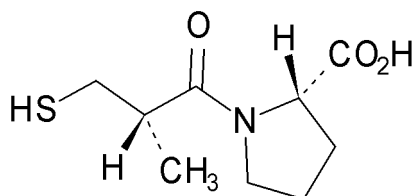
Tableau III.1 : spécifications du Captopril



## III.1.1.2 ESSAIS D'IDENTIFICATION

## CAPTOPRIL

## Captoprilum

 $C_9H_{15}NO_3S$  $M_r$  217,3

## DÉFINITION

1- (3- mercapto- 2- D- methyl- 1- oxopropyl) proline.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

## CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, dans le chlorure de méthylène et dans le méthanol. Le captopril se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins. [69].

## ESSAI

## Solution S

On dissout 0,5 g de captopril dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et on complète à 25,0 ml avec le même solvant.

## Aspect de la solution

La solution S est limpide et incolore.



### III.1.1.3. DETERMINATION DU pH

Le pH est de 2,0 à 2,6 pour la solution S.

### POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE

On dissout 0,250 g de captopril dans de l'éthanol anhydre R et on complète à 25,0 ml avec le même solvant.

Le pouvoir rotatoire spécifique est de  $-127$  à  $-132$  (substance desséchée).

### SUBSTANCES APPARENTEES

On opère par chromatographie liquide.

Solution à examiner

On dissous 50 mg de captopril dans la phase mobile et on complète à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (a)

On prélève 2,0 ml de solution à examiner et on complète à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (b)

On dissous 10 mg de captopril dans la phase mobile, on ajoute 0,25 ml d'iode 0,05 M et on complète à 100,0 ml avec la phase mobile. On prélève 10,0 ml de cette solution et on complète à 100,0 ml avec la phase mobile. [79].

Colonne :

- dimensions :  $L = 0,125$  m,  $\varnothing = 4$  mm,
- phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie R (5  $\mu$ m).
- Phase mobile : acide phosphorique R, méthanol R, eau R (0,05:50:50 V/V/V).

Débit : 1 ml/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20  $\mu$ l.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du captopril.



Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 3 pics,
- résolution : au minimum 2,0 entre les 2 derniers principaux pics élués.

Limites :

- toute impureté : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
- total : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
- limite d'exclusion : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent). Il ne faut pas tenir compte des pics dont le temps de rétention est inférieur à 1,4 min.

## METAUX LOURDS

1,0 g de captopril satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). On prépare la solution témoin avec 2 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R. [70]

### III.1.1.4. PERTE A LA DESSICCATION

On détermine sous vide poussé à 60°C pendant 3 h sur 1,000 g de captopril, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

## CENDRES SULFURIQUES

Déterminé sur 1,0 g de captopril, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,2 pour cent.

### III.1.1.5. DOSAGE

On dissout 0,150 g de captopril dans 30 ml d'eau R. On titre par l'iode 0,05 M. On détermine le point de fin de titrage par potentiométrie. On utilise une électrode combinée de platine. 1 ml d'iode 0,05 M correspond à 21,73 mg de  $C_9H_{15}NO_3S$ .





**III.1.2. DONNEES SCIENTIFIQUE****III.1.2.1. NOMENCLATURE****DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE**

Captopril

**DENOMINATIONS CHIMIQUES**

- Acide (mercapto-3 méthyl-2 propionyl-(S)-1) pyrrolidine-carboxylique-2(S)
- Acide (2S)-1-[(2S)-2-méthyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique.
- 1-[(2S)-3-Mercapto-2-méthyl-1-oxopropyl]-L-proline
- (2S)-1-(3-mercapto-2-méthylpropionyl)-L-proline
- D-2-méthyl-3-mercaptopropanoyl-L-proline

**MARQUES DEPOSEES**

Acediur (Guidotti); Acepril (Duncan, Flockart); Alopresin (Alonga); Acepress (Guidotti); Capoten (Bristol-Myers Squibb); Captolane (Théraplix); Captopril (Sankyo); Cesplon (Esteve); Dilabar (Vita); Garranil (Aristegui); Hipertil (Normal); Lopirin (Bristol-Myers Squibb); Lopril (Bristol-Myers Squibb); Tensobon (Schwarz); Tensoprel (Rubio). [71].

**FORMULE MOLECULAIRE**

$C_9H_{15}NO_3S$

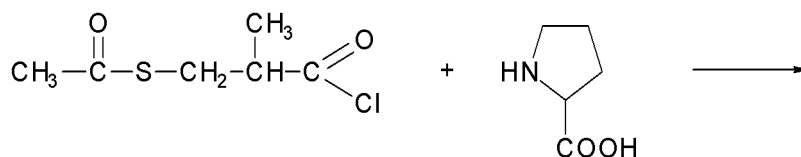
**MASSE MOLECULAIRE RELATIVE**

$M_r$  217,3

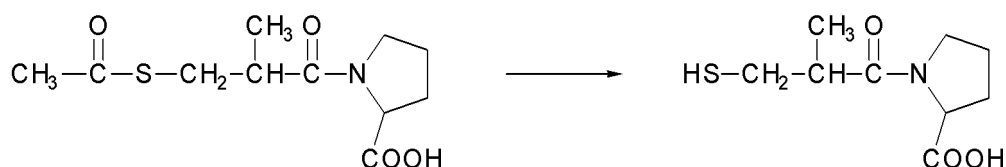


### III.1.3. PROCEDURE DE PRODUCTION

#### III.1.3.1. SCHEMA DE SYNTHESE



Chlorure de D-(-) acétylthio-3 méthyl-2 propionyle L-Proline



(Acétylthio-3 méthyl-2 propionyl)-1 pyrrolidine  
carboxylique-2 = SQ 14.224

CAPTOPRIL

#### III.1.3.2. DESCRIPTION DU PROCEDE

Préparation du produit intermédiaire (acétylthio-3 méthyl-2 propionyl)-1 pyrrolidine carboxylique-2 ou SQ 14.224 :

Une suspension de L-proline dans un mélange acétone-eau (1/1) est refroidie à environ - 10°C sous couverture d'azote. Le pH de la suspension est ajusté à  $9,4 \pm 0,2$  par addition d'hydroxyde de sodium 4 N.

On y ajoute lentement le chlorure de D-Acétylthio-3 méthyl-2 propionyle, optiquement pur, en maintenant le pH à  $9,4 \pm 0,2$  à l'aide de l'hydroxyde de sodium 4 N et la température inférieure à 0°C.

Quand l'addition est terminée, la réaction est poursuivie jusqu'à pH stable pendant 10 minutes sans addition d'hydroxyde de sodium 4 N.



Le mélange est acidifié à pH 5,8 - 6,3 par addition d'acide chlorhydrique, puis dilué avec de l'eau. Après réchauffement à température ambiante, on continue l'acidification jusqu'à pH 4,5 environ, (la cristallisation peut être alors amorcée, si nécessaire), puis jusqu'à environ 2, tout en maintenant la température à 15-25°C. Le mélange est alors refroidi à 5°C et maintenu à cette température pendant au moins deux heures. Les cristaux sont ensuite recueillis par centrifugation, lavés à l'eau froide et séchés à 40-45°C jusqu'à une teneur en eau de 6 % environ.

Le pouvoir rotatoire spécifique du produit obtenu doit être compris entre  $-155^\circ$  et  $-170^\circ$  calculé par rapport à la substance desséchée. S'il sort de ces limites, on répète l'opération de cristallisation. [72,73].

### **Préparation du Captopril**

Notant que pendant toute la durée de cette étape, un barbotage à l'azote de tous les réacteurs et de toutes les phases permet d minimiser la formation de disulfure de Captopril (SQ14.551).

Le SQ 14.224 est hydrolysé par une solution froide d'hydroxyde de sodium pour obtenir le sel sodique du captopril. [74].

La température étant maintenue à 37-45°C, le mélange est additionné d'eau, acidifiée à pH 6 - 7 avec de l'acide chlorhydrique, additionné (option) de captopril à recycler, puis filtré. Les canalisations sont rincées avec de l'eau.

L'acidification par l'acide chlorhydrique de la solution filtrée est poursuivie jusqu'à pH 3,9. A ce point la cristallisation est amorcée par addition de cristaux de captopril. Elle se poursuit tandis que la température est abaissée et maintenue à 30-32°C et que le pH est amené par paliers jusqu'à 1,6 - 2,0. On maintient ce pH pendant une heure, à température de 30-34°C.

Le mélange est ensuite refroidi à 0-5°C et maintenu à cette température pendant environ 2 heures. Il est ensuite additionné d'eau et maintenu encore 2 heures à la température de 0-5°C.

Le captopril est ensuite essoré, lavé à l'eau froide (0-5°C), séché à une température ne dépassant pas 42°C, puis broyé. [75].



### III.1.3.3. CONTROLES DE QUALITE AU COURS DE LA PRODUCTION

Les substances chimiques, réactifs et solvants utilisés pour la synthèse du Captopril sont les suivants :

- L-proline
- Chlorure de D-(-)-Acétylthio-3 méthyl-2 propionyle
- Acétone
- Acide chlorhydrique
- Hydroxyde de sodium
- Chlorure de méthylène
- Poudre de zinc
- Eau déionisée
- Azote



## III.1.3.4. MATIERES PREMIERES UTILISEES POUR LA SYNTHESE

## L-PROLINE

 $C_5H_9NO_2$   $M_r$  115,1

## CARACTERES ORGANOPLEPTIQUES

Poudre fine blanche.

## SPECIFICATIONS

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>CARACTERES</u> Aspect / Couleur	poudre fine blanche
<u>IDENTIFICATION</u> Spectrophotométrie d'absorption IR	comparable au spectre de référence
<u>ESSAI</u> Pouvoir rotatoire spécifique Substances apparentées (totales) - CCM Perte à la dessiccation	- 81° à - 88° (substance desséchée) ≤ 0.5 % ≤ 2.5 %
<u>DOSAGE</u>	≥ 98.0 % (substance desséchée)

Tableau III.2 : Spécification de la L-proline



**CHLORURE DE D-ACETYLTHIO-3 METHYL-2 PROPIONYLE**C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>S *M<sub>r</sub>* 180,7**CARACTERES ORGANOLEPTIQUES**

Liquide limpide, incolore à jaune pâle.

**SPECIFICATIONS**

<b>ANALYSES EFFECTUEES</b>	<b>NORMES</b>
<b><u>CARACTERES</u></b> Aspect / Couleur	liquide limpide, incolore à jaune pâle
<b><u>IDENTIFICATION</u></b> Spectrophotométrie d'absorption IR	comparable au spectre de référence
<b><u>ESSAI</u></b> Pouvoir rotatoire spécifique Pureté optique	- 38° à - 42° ≥ 93.0 %
<b><u>DOSAGE</u></b> - CPG Impuretés autres que l'acide libre	≥ 96.0 % ≤ 1.5 %

Tableau III.3 : Spécification du Chlorure de D-(-)acétylthio-3 méthyl-2 propionyle



## ACETONE

$\text{CH}_3\text{COCH}_3$   $M_r$  58,08

## CARACTERES ORGANOPLEPTIQUES

Liquide limpide, volatil et incolore.

## SPECIFICATIONS

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<p><b>CARACTERES</b></p> <p>Aspect / Couleur</p>	liquide limpide, volatil et incolore
<p><b>ESSAI</b></p> <p>Acidité</p> <p>Densité relative</p> <p>Substances réductrices</p> <p>Résidu à l'évaporation</p> <p>Teneur en eau</p> <p>Pureté - CPG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impuretés totales</li> <li>- Acétone</li> </ul>	<p>≤ 0.005 % exprimé en acide acétique</p> <p>0.789 à 0.794</p> <p>décoloration incomplète après 2 heures</p> <p>≤ 0.005 %</p> <p>≤ 0.5 %</p> <p>≤ 0.5 %</p> <p>≥ 99.5 % (sur produit anhydre)</p>

Tableau III.4 : Spécification de l'Acétone



**ACIDE CHLORHYDRIQUE CONCENTRE**HCl  $M_r$  36,46**CARACTERES ORGANOLEPTIQUES**

Liquide limpide et incolore, fumant à l'air.

**SPECIFICATIONS**

<b>ANALYSES EFFECTUEES</b>	<b>NORMES</b>
<u><b>CARACTERES</b></u> Aspect / Couleur	liquide limpide et incolore, fumant à l'air
<u><b>IDENTIFICATION</b></u> Réaction des chlorures	positive
<u><b>ESSAI</b></u> Arsenic Chlore et brome libres Bromures ou iodures Métaux lourds Sulfates Sulfites Cendres sulfuriques	$\leq 1$ ppm absents absents $\leq 5$ ppm absents absents $\leq 2$ mg/ml
<u><b>DOSAGE</b></u>	35.0 % - 38.0 % m/m

Tableau III.5 : Spécification du HCl





### SOLUTION D'HYDROXYDE DE SODIUM (30 %)

#### CARACTERES ORGANOPLEPTIQUES

Liquide visqueux, incolore à blanc grisâtre.

#### SPECIFICATIONS

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<p><b><u>CARACTERES</u></b> Aspect / Couleur</p>	liquide visqueux, incolore à blanc grisâtre
<p><b><u>IDENTIFICATION</u></b> Alcalinité Réaction du sodium</p>	<p>solution fortement alcaline Positive</p>
<p><b><u>DOSAGE</u></b> Alcalinité totale (en NaOH) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></p>	<p>≥ 29.0 % <i>m/m</i> ≤ 3.0 % <i>m/m</i></p>

Tableau III.6 : Spécification de l'hydroxyde de sodium liquéfié



**CHLORURE DE METHYLENE**CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> *M<sub>r</sub>* 84,9**CARACTERES ORGANOPLEPTIQUES**

Liquide limpide, volatil et incolore.

**SPECIFICATIONS**

<b>ANALYSES EFFECTUEES</b>	<b>NORMES</b>
<u><b>CARACTERES</b></u> Aspect / Couleur	liquide limpide, volatil et incolore
<u><b>IDENTIFICATION</b></u> Spectrophotométrie d'absorption IR	comparable au spectre de référence
<u><b>ESSAI</b></u> Densité relative Intervalle de distillation Acide chlorhydrique Chlore libre Métaux lourds Teneur en eau Résidu à l'évaporation	1.318 - 1.322 39.5 °C - 40.5°C Absent Absent ≤ 1 ppm ≤ 0.02 % <i>m/m</i> ≤ 0.002 % <i>m/m</i>
<u><b>DOSAGE</b></u>	≥ 99.0 %

Tableau III.7 : Spécification du chlorure de méthylène



**POUDRE DE ZINC**Zn  $M_r$  65,4**CARACTERES ORGANOLEPTIQUES**

Poudre fine grise, inodore.

**SPECIFICATIONS**

<b>ANALYSES EFFECTUEES</b>	<b>NORMES</b>
<b><u>CARACTERES</u></b> Aspect / Couleur	poudre fine grise, inodore
<b><u>IDENTIFICATION</u></b> Réaction du zinc	positive
<b><u>ESSAI</u></b> Substances extractibles	$\leq 0.01 \%$
<b><u>DOSAGE</u></b>	$\geq 92.0 \%$

Tableau III.8 : Spécification de la poudre de zinc



## EAU DEIONISEE

H<sub>2</sub>O *M<sub>r</sub>* 18,02**CARACTERES ORGANOPLEPTIQUES**

Liquide limpide, incolore, inodore et insipide.

**SPECIFICATIONS**

<b>ANALYSES EFFECTUEES</b>	<b>NORMES</b>
<u><b>CARACTERES</b></u> Aspect / Couleur	liquide limpide, incolore, inodore et insipide
<u><b>ESSAI</b></u> Détermination du pH Substances oxydables (*) Dioxyde de carbone Chlorures (*) Sulfates (*) Ammonium (*) Calcium (*) Fer Métaux lourds Résidu à l'évaporation (*) Conductivité	5.0 - 7.0 pas de décoloration du permanganate absence absence absence ≤ 0.3 ppm absence ≤ 2 ppm absence ≤ 0.001 % ≤ 11 µohms

Tableau III.9 : Spécification de l'eau deionisée



**AZOTE**N<sub>2</sub> *M<sub>r</sub>*, 28,01**CARACTERES ORGANOLEPTIQUES**

Gaz inodore.

**SPECIFICATIONS**

<b>ANALYSES EFFECTUEES</b>	<b>NORMES</b>
<b><u>CARACTERES</u></b> Aspect / Couleur	gaz inodore
<b><u>IDENTIFICATION</u></b> Chromatographie en phase gazeuse (CPG)	temps de rétention identique au témoin
<b><u>DOSAGE</u></b> - CPG	≥ 99.0 %

Tableau III.10 : Spécification de l'azote



## III.1.3.5. PRODUITS INTERMEDIAIRES

## SQ 14 224 (PROLINE THIOESTER)

## (Acéthylthio-3 méthyl-2 propionyl)-1 pyrrolidine carboxylique

 $C_{11}H_{17}NO_4S$   $M_r$  259,3

## CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Poudre cristalline blanche.

## SPECIFICATIONS

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>CARACTERES</u> Aspect / Couleur	poudre cristalline blanche
<u>ESSAI</u> Pouvoir rotatoire spécifique Substances apparentées - CCM – Impuretés totales – Acide acéthylthio-3 méthyl-2 propionique Teneur en eau Solvant résiduel – CPG	- 155° à - 170° (sur substance anhydre) ≤ 3.0 % ≤ 1.0 % ≤ 7.0 % ≤ 0.2 % d'acétone
<u>DOSAGE</u> - CLHP	≥ 96.0 % (sur substance anhydre)

Tableau III.11 : Spécification de (Acéthylthio-3 méthyl-2 propionyl)-1 pyrrolidine carboxylique



## III.2. CHIMIE DE DEVELOPPEMENT

### III.2.1. MISE EN EVIDENCE DE LA STRUCTURE

La mise en évidence de la structure est réalisée par les méthodes suivantes :

- Analyse élémentaire - composition centésimale
- La spectrophotométrie d'absorption dans l'ultra-violet
- La spectrophotométrie d'absorption dans l'infra-rouge
- La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$
- La spectrométrie de masse
- Isoméries potentielles



**III.2.1.1. ANALYSE ELEMENTAIRE**

Les résultats reproduits ci-dessous ont été obtenus sur 2 lots de captopril.

On peut constater que les valeurs trouvées correspondent bien aux valeurs théoriques. [76].

Formule moléculaire :  $C_9H_{15}NO_3S$

Masse moléculaire : 217,3

Elément	Teneur (%)		
	Théorique	Trouvée	
		Lot -1	Lot -2
C	49,75	49,84	49,89
H	6,96	6,97	6,86
N	6,45	6,54	6,43
O	22,09	21,96	22,25
S	14,75	14,69	14,57

**Tableau III. 12** : composition centésimale du Captopril.





## III.2.1.2. SPECTROPHOTOMETRIE ULTRA-VIOLET

Concentration : 1 mg/100ml

20 mg/ 100 ml

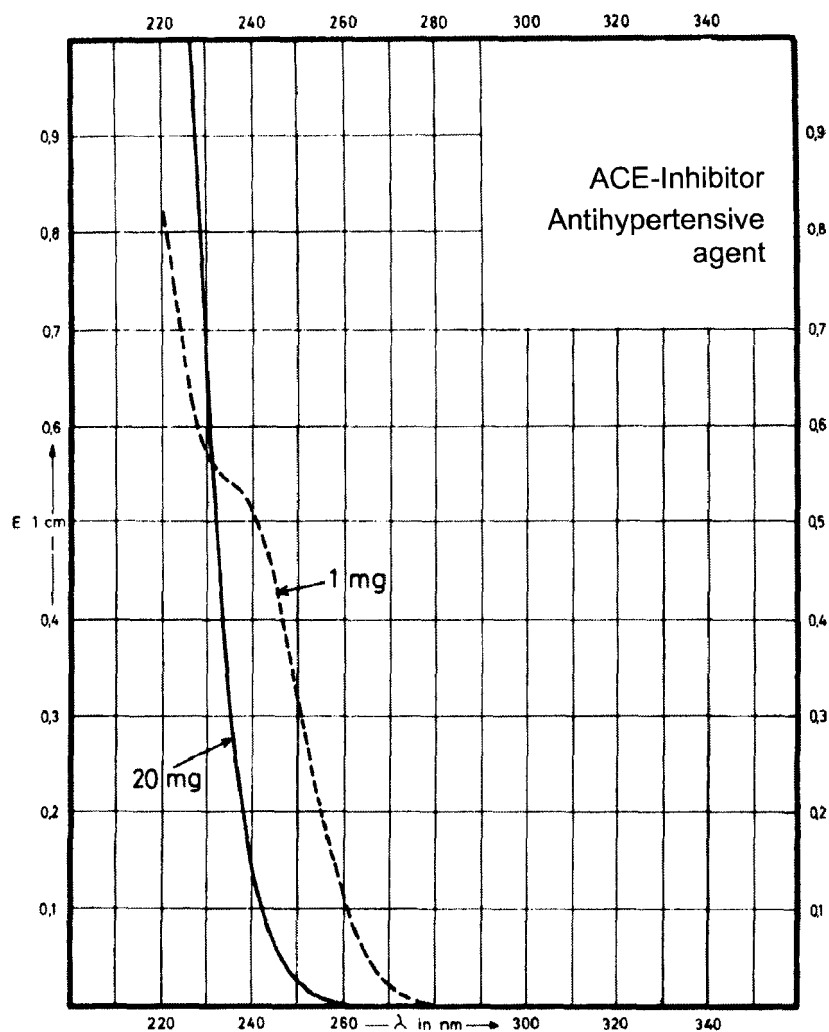


Figure III.1 : Spectre UV du Captopril

Solvant	Méthanol	0,1 M HCl
Symbole	—	---

$$A_{1cm}^{1\%} = 235 \text{ (238 nm, 0,5 M NaOH)}$$



### III.2.1.3. SPECTROPHOTOMETRIE INFRA-ROUGE

Un spectre d'absorption dans l'infrarouge du captopril, examiné sous forme de pastille d'halogénure, est représenté ci-dessous.

Deux autres spectres correspondant à des lots de production sont présentés sur les pages suivantes. [77]

Les fréquences des principales bandes d'absorption et leurs attributions sont les suivantes :

Fréquence ( $\text{cm}^{-1}$ )	Attribution
2560	-SH
1750/1725	-COOH
1640	-C=O (amide)

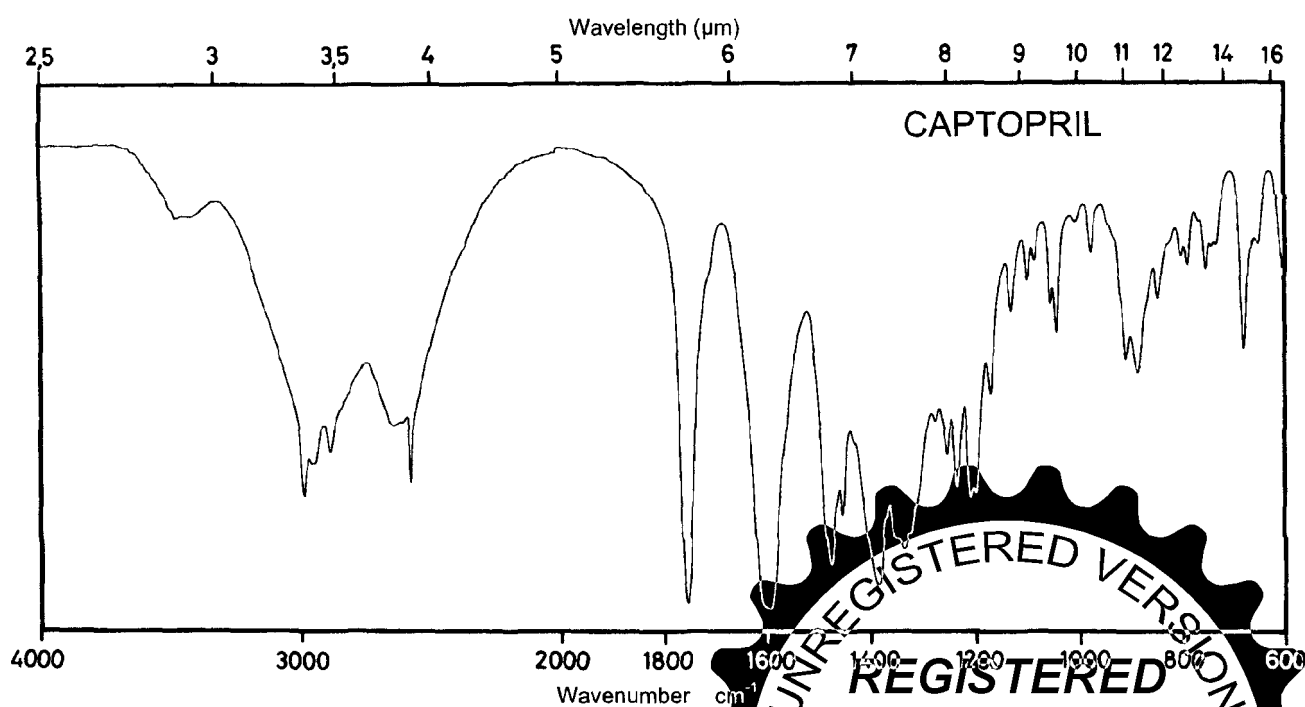


Figure III.2 : Spectre IR au KBr de référence du captopril

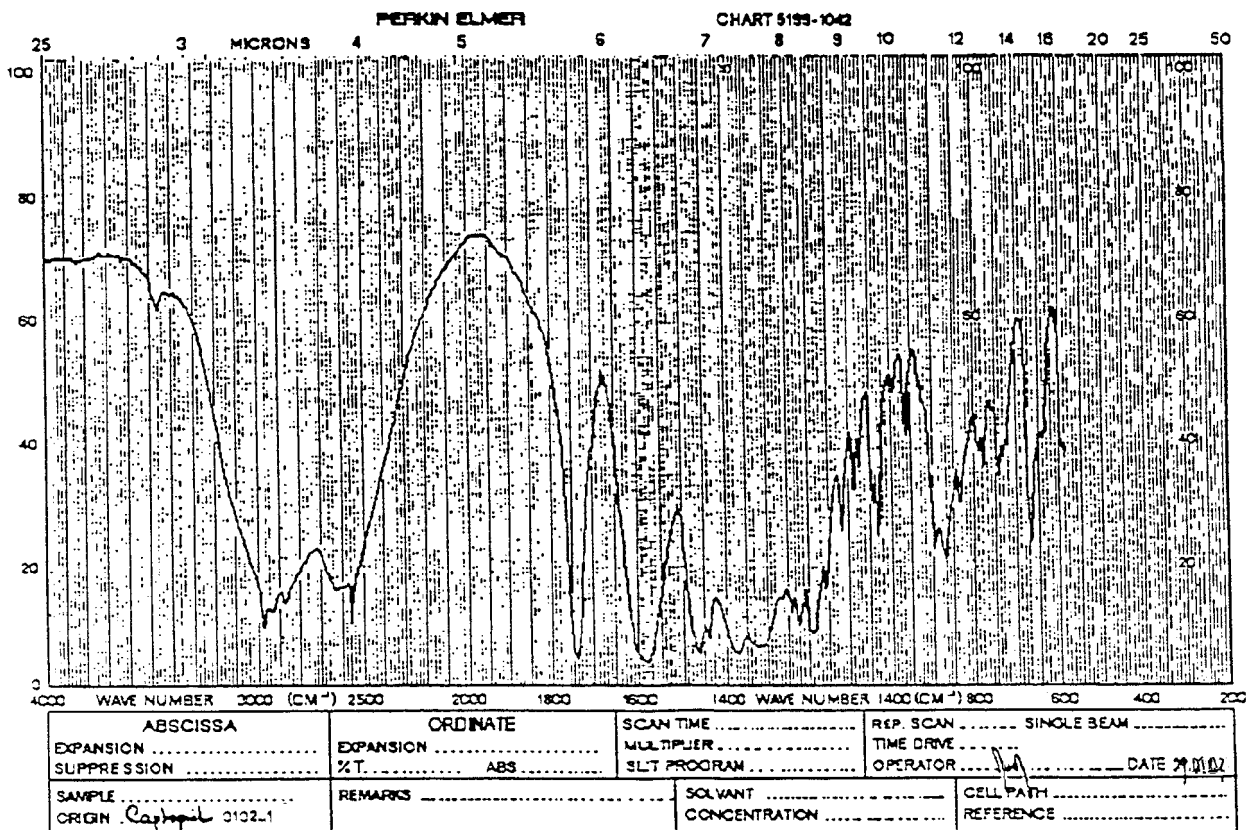


Figure III.3 : Spectre IR au KBr du captopril, lot 1



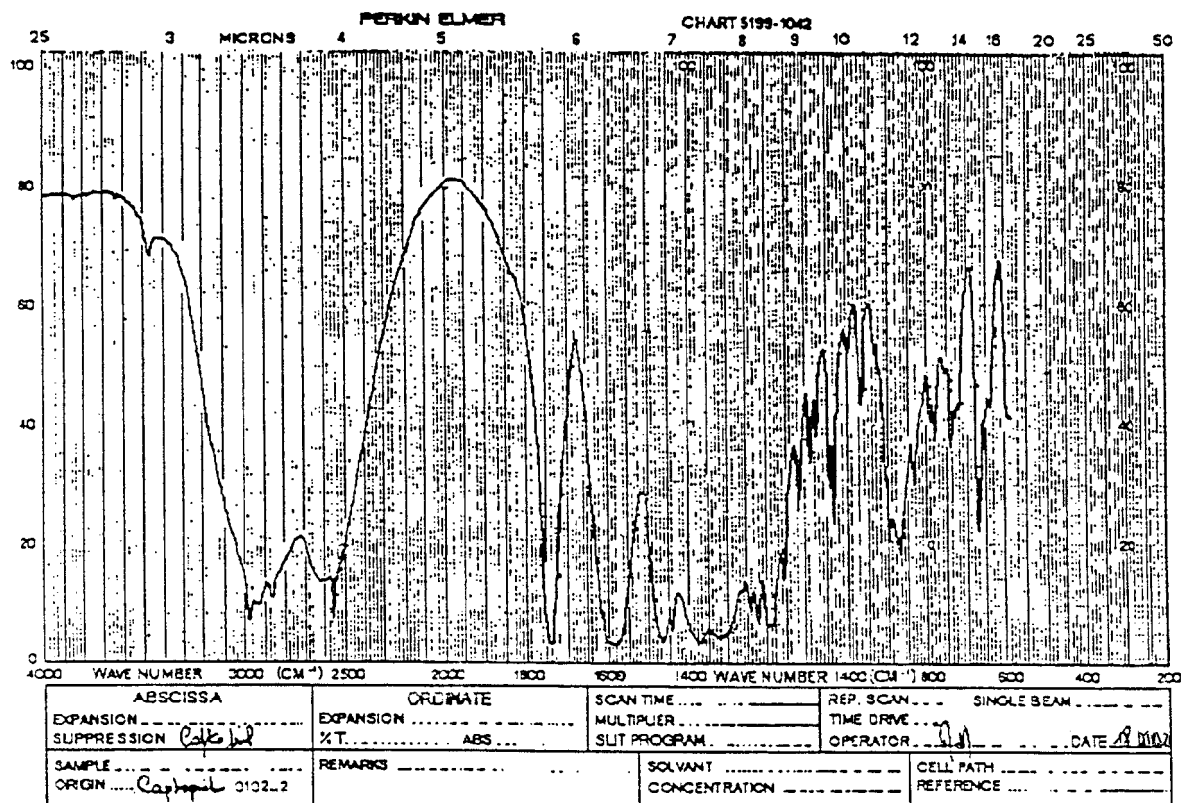


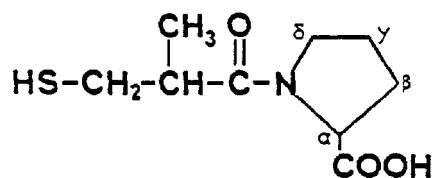
Figure III.4 : Spectre IR au KBr du captopril, lot 2



### III.2.1.4. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE PROTONIQUE

Un spectre de résonance magnétique protonique du captopril, obtenu à partir d'une solution dans le chloroforme deutérié, à une fréquence de 270 MHz, est présenté dans la figure III-6

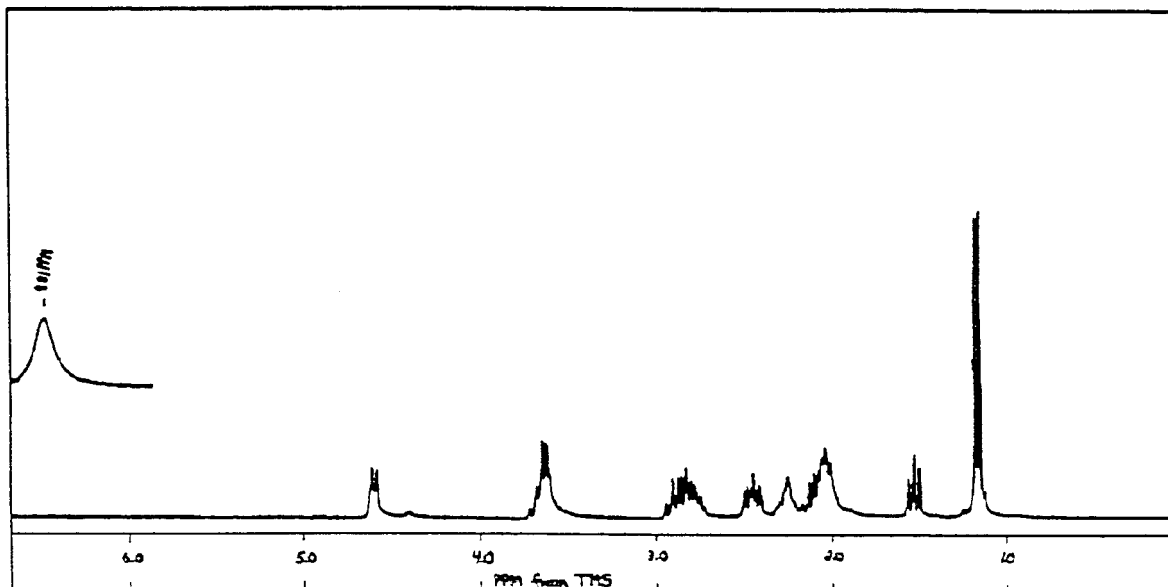
Le spectre de référence permet d'attribuer à la substance la configuration suivante : [78]



Proton	Déplacement chimique (ppm de TMS)	Constante de couplage (J) (Hz)
COOH	9,81 (s)	
$\alpha$ - CH	4,60 (m)	
$\beta$ - CH <sub>2</sub>	2,03 (m) ; 2,25 (m)	
$\gamma$ - CH <sub>2</sub>	2,07 (m)	
$\delta$ - CH <sub>2</sub>	3,63 (m)	
>CH - C=O	2,44 (d, q)	6 - 9
- S - CH <sub>2</sub>	2,82 (m)	
- CH <sub>3</sub>	1,17 (d)	6
- SH	1,53 (dd)	9 - 8

Le spectre du Captopril correspond bien au spectre de référence.





270 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum of Captopril in  $\text{CDCl}_3$

Instrument: Bruker HX-270

Figure III.5 : Spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  de référence du captopril

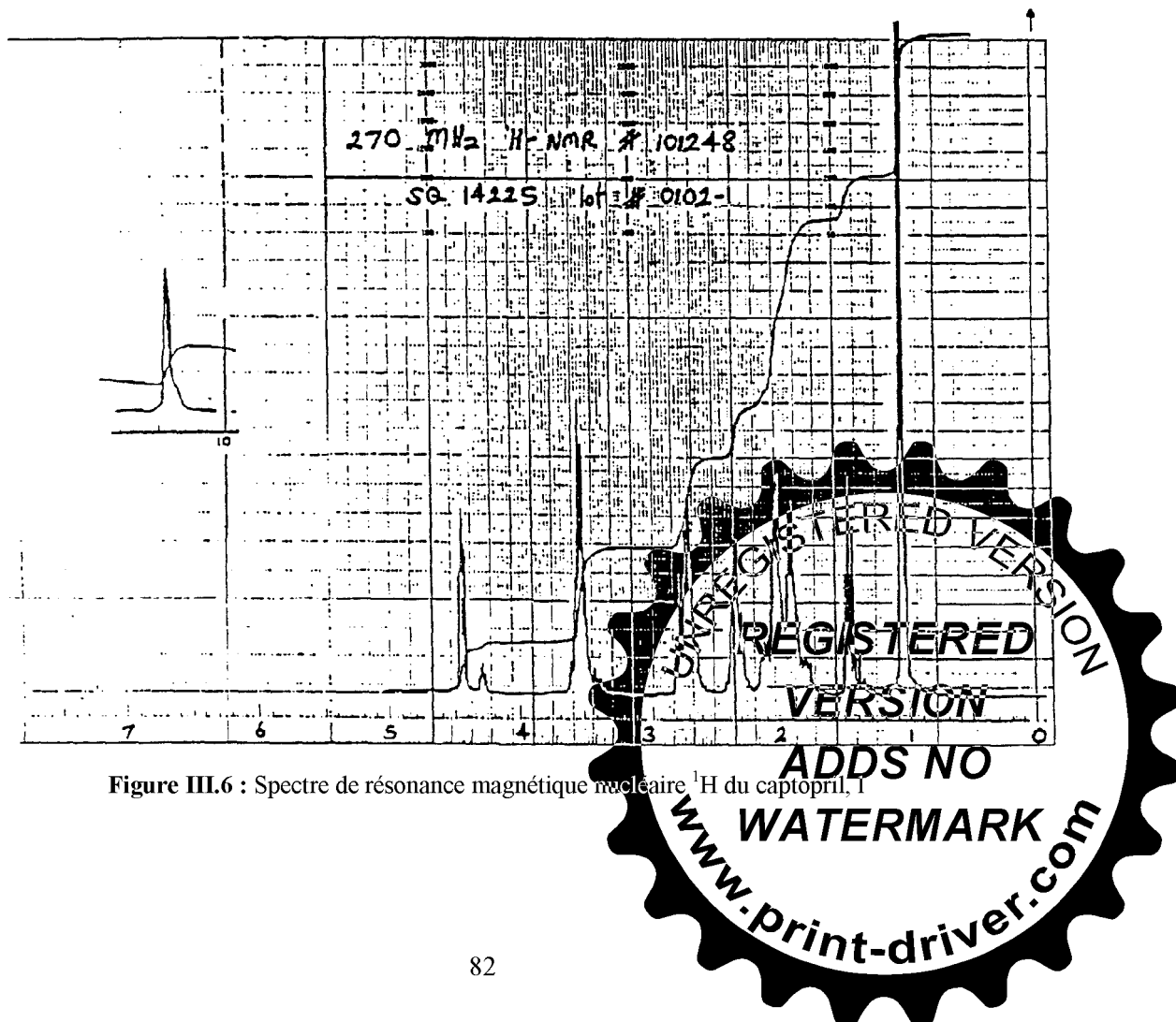


Figure III.6 : Spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  du captopril, I

## III.2.1.5. SPECTROMETRIE DE MASSE

Les spectres de masse représentés sur les pages suivantes ont été obtenus après ionisation par impact électronique ou après ionisation chimique d'une substance de référence. Ils résultent d'une fragmentation qui peut être représentée schématiquement de la manière suivante :

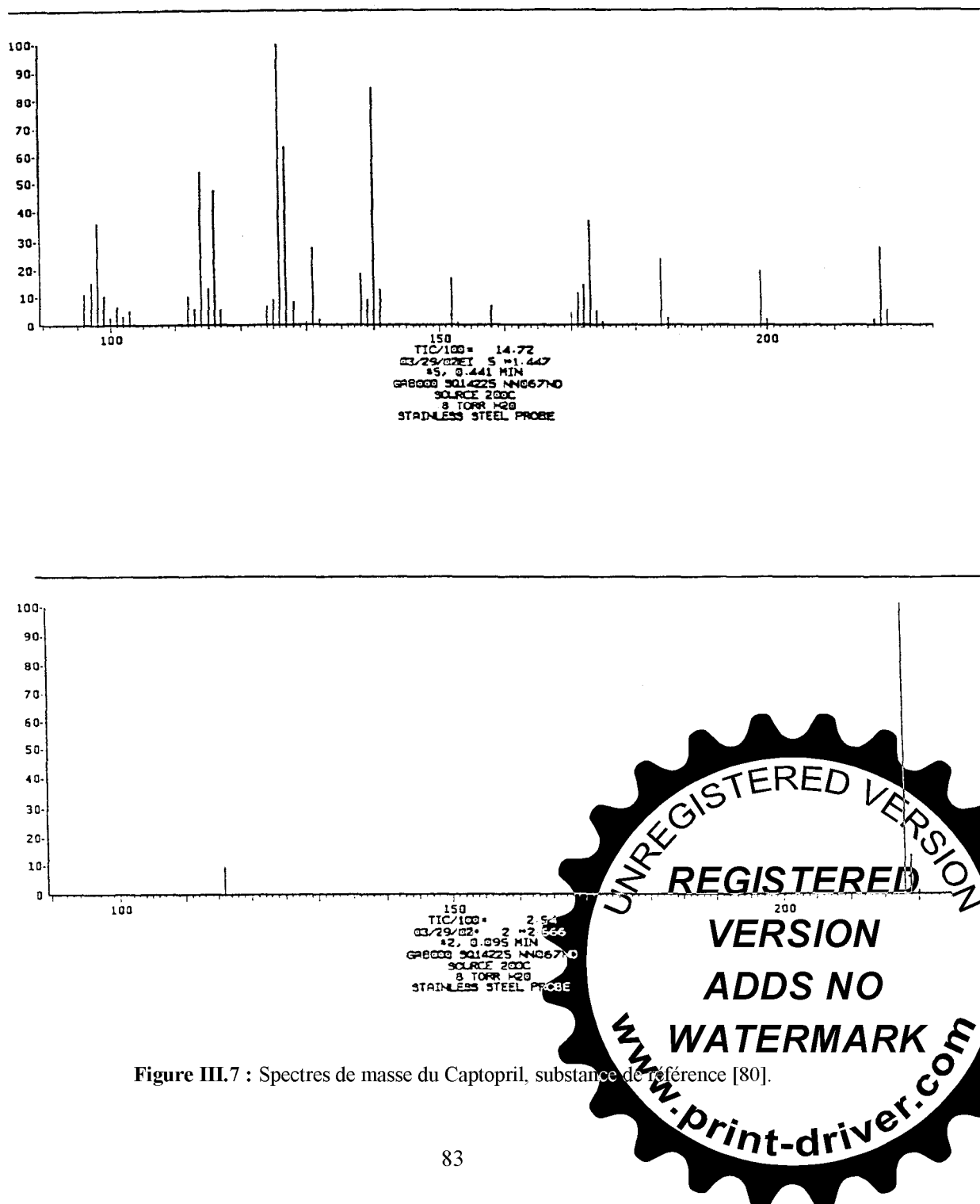


Figure III.7 : Spectres de masse du Captopril, substance de référence [80].

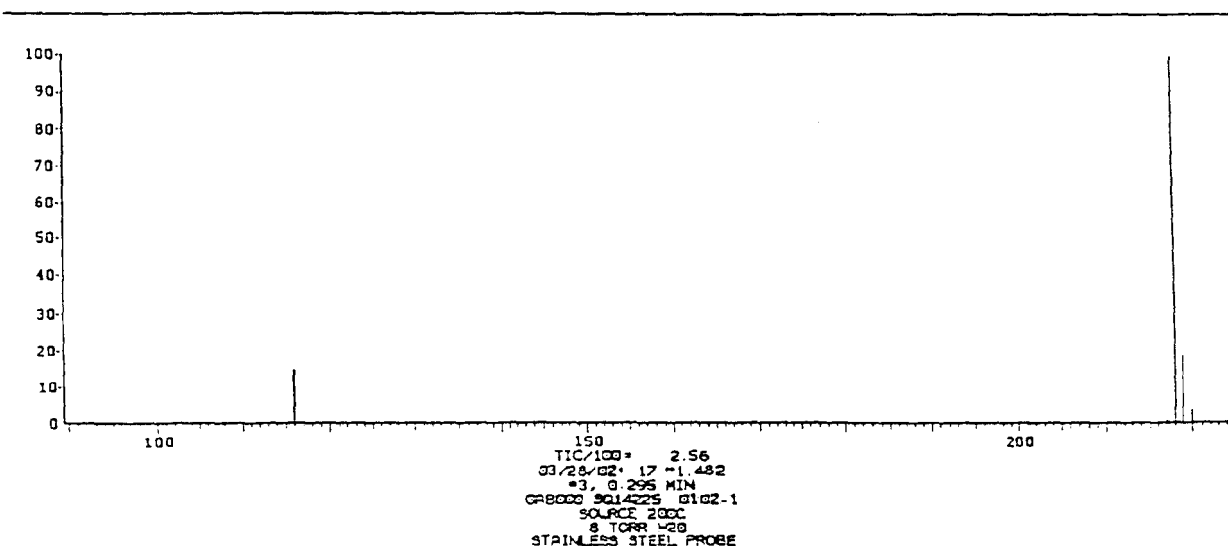
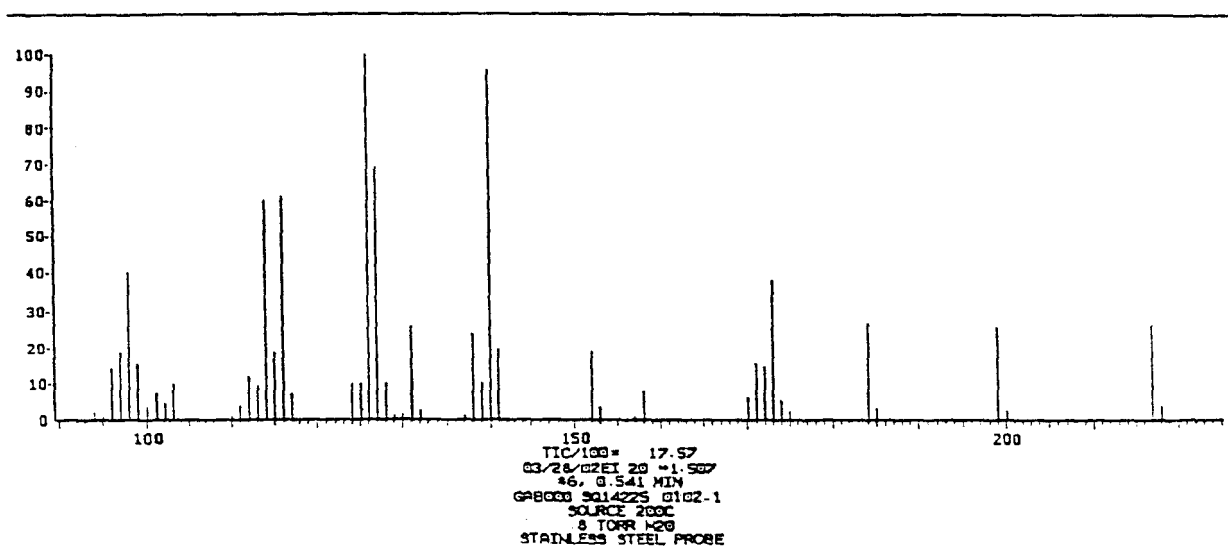
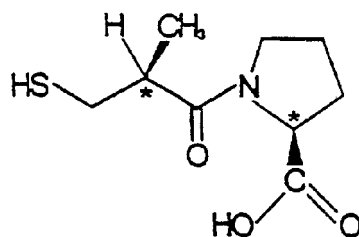


Figure III.8 : Spectres de masse du Captopril





## III.2.1.6. ISOMERIES POTENTIELLES



La molécule de captopril contenant deux atomes de carbone asymétriques, quatre diastéréoisomères sont possibles : R,R – R,S – S,R – et S,S.

Toutefois, du fait que l'on utilise une L-proline optiquement pure lors de la synthèse et que les conditions opératoires sont telles qu'il ne peut se produire une racémisation de cette substance, la possibilité de formation de deux de ces isomères (R,R) et (S,R) peut être immédiatement écartée.

La pureté optique du produit intermédiaire est systématiquement contrôlée par une détermination du pouvoir rotatoire spécifique à la fin de cette étape, avec un intervalle admissible de  $-155^{\circ}$  à  $-170^{\circ}$ , ce qui correspond à un minimum de 95 % de l'isomère recherché. Dans le cas où le pouvoir rotatoire spécifique obtenu ne rentre pas dans cet intervalle, on procède à une nouvelle cristallisation en milieu aqueux. [81,83].

La dernière étape de la synthèse implique une désacétylation du SQ14224 pour donner le captopril (isomère S,S) dont la pureté est contrôlée par une détermination du pouvoir rotatoire spécifique. En solution éthanolique, le captopril présente en effet un pouvoir rotatoire compris entre  $-127^{\circ}$  et  $-132^{\circ}$  tandis que celui de l'isomère R,S est de  $-40^{\circ}$  à  $-45^{\circ}$ .



### III.2.2. CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

#### Description

Le captopril se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche à sensiblement blanche. Il peut présenter une très légère odeur sulfureuse.

#### Solubilité

Le captopril est très soluble dans l'eau, solubles dans le méthanol et dans l'éthanol, assez soluble dans le chloroforme, dans le chlorure de méthylène et dans l'acétate d'éthyle.

La solubilité dans l'eau augmente linéairement avec la température jusqu'à 40°C.

#### Polymorphisme

On connaît deux polymorphes vrais et un pseudopolymorphe du captopril :

- Polymorphe A, dont le point de fusion est voisin de 106°C,
- Polymorphe B, dont le point de fusion est voisin de 85°C,
- Pseudopolymorphe, hydraté à 1 molécule d'eau et dont le point de fusion est voisin de 45°C.

Le polymorphe A se forme lorsque le captopril est cristallisé à partir d'une solution aqueuse : c'est la forme utilisée comme principe actif.

Le polymorphe B a été isolé lors des premiers essais de synthèse par des procédés utilisant des solvants organiques (acétate d'éthyle et hexane) pour la cristallisation. Il était alors le plus souvent mélangé au polymorphe A.

Par fusion suivie de resolidification, le polymorphe B se transforme en polymorphe A, ce qui indique un polymorphisme vrai, le polymorphe A étant la forme stable.

Le procédé de synthèse décrit dans le présent dossier conduit sélectivement au polymorphe A. De nombreux lots de captopril fabriqué selon ce procédé n'ont pas présenté de traces de polymorphe B.

Le pseudopolymorphe se forme également lorsque le captopril est cristallisé dans l'eau. C'est une forme métastable qui se transforme en polymorphe B lorsqu'il est exposé à l'air. Les



conditions de séchage utilisées dans le procédé de synthèse assurent l'absence de pseudopolymorphe dans la substance obtenue. [73,82].

Il est à noter que les trois formes polymorphes présentent toutes un haut degré de solubilité à température ambiante et au-delà, ce qui écarte la possibilité d'un éventuel problème de biodisponibilité.

### Analyse par diffraction aux rayons X

#### a) Sur cristal unique

L'analyse effectuée sur chacun des polymorphes A et B montre que les deux formes cristallisent dans le système orthorhombique, avec les données suivantes :

		Polymorphe A	Polymorphe B
		P212121	P212121
- Groupe spatial :	Z =	4 molécules	8 molécules
- Unité cellulaire :	a =	6,834 Å	9,496 Å
	b =	8,821 Å	12,304 Å
	c =	17,982 Å	19,282 Å
	V =	1084 Å <sup>3</sup>	2253 Å <sup>3</sup>
- Densité calculée (g/cm <sup>3</sup> )	=	1,33	1,28
- Affinage à.....	R =	0,04	0,06
pour	:	745 observations	1093 observations

Dans les deux cas, la structure présente une configuration absolue S,S avec une configuration Z (trans) au niveau de la liaison amide N-C(O) (les angles dièdres de O-C-N-C varient de -48° à +6°). Les configurations moléculaires diffèrent dans les détails et plus particulièrement au niveau de la liaison (S)C-C(CO). [84].

Les coordonnées atomiques relatives aux axes orthogonaux du polymorphe A sont les suivantes :



Atome	x	y	z
S	- 7,010	1,595	- 5,766
N1	- 6,499	- 1,729	- 1,938
C2	- 5,799	- 2,755	- 1,152
C3	- 6,274	- 2,492	0,282
C4	- 7,067	- 1,228	0,252
C5	- 7,511	- 1,024	- 1,144
C6	- 6,188	- 4,132	- 1,626
O6A	- 7,165	- 4,364	- 2,286
O6B	- 5,394	- 5,106	- 1,204
C7	- 6,215	- 1,576	- 3,227
O7	- 5,308	- 2,253	- 3,754
C8	- 7,041	- 0,624	- 4,050
C9	- 6,163	0,238	- 4,947
C10	- 8,052	- 1,432	- 4,821

**Tableau III. 13** : coordonnées atomiques relatives aux axes orthogonaux du polymorphe A

On pouvait prévoir qu'une salification avec formation d'un anion carboxylate amènerait le captopril à cristalliser dans sa configuration E (cis) la moins courante.

L'analyse sur cristal unique du sel de dicyclohexylamine montre qu'en effet les groupements carbonyles des fonctions amide et carbonyle sont en position cis l'un par rapport à l'autre.

#### a) Sur poudre

Les diagrammes de poudre obtenus à partir de chacun des polymorphes A et B sont présentés sur les pages suivantes. Les valeurs données par ces diagrammes figurent dans les tableaux ci-dessous, avec les intensités relatives (basées sur les surfaces de pic) des divers pics. [81].



2 - $\theta$ (°)	D (Å)	Intensité		Surface	
		Réelle	Relative	Réelle	Relative
9,99	8,85	2,7	0,208	88,1	0,270
11,35	7,80	7,9	0,347	138,4	0,424
14,24	6,22	5,2	0,139	122,3	0,374
16,45	5,39	1,0	0,192	77,5	0,237
17,21	5,15	7,1	0,523	169,6	0,519
17,98	4,93	7,5	0,435	166,8	0,511
19,25	4,61	4,4	0,315	146,3	0,448
19,85	4,47	09,1	1,000	324,5	0,994
20,78	4,27	7,7	0,346	130,1	0,398
22,23	4,00	9,8	0,456	161,7	0,495
24,52	3,63	4,1	0,221	86,4	0,265
25,03	3,56	5,3	0,140	60,2	0,184
25,97	3,43	2,6	0,574	326,6	1,000
26,56	3,36	3,7	0,123	68,2	0,209
28,26	3,16	8,7	0,630	243,1	0,744
29,79	3,00	0,6	0,097	102,0	0,312
30,81	2,90	3,4	0,077	42,5	0,130
31,66	2,83	1,1	0,083	43,9	0,134
33,45	2,68	3,3	0,076	47,9	0,147
34,28	2,61	7,9	0,164	98,2	0,301
36,17	2,48	4,8	0,136	62,3	0,191
36,34	2,47	3,3	0,122	37,5	0,115
37,53	2,40	3,3	0,085	64,9	0,199
38,63	2,33	5,3	0,140	73,3	0,224

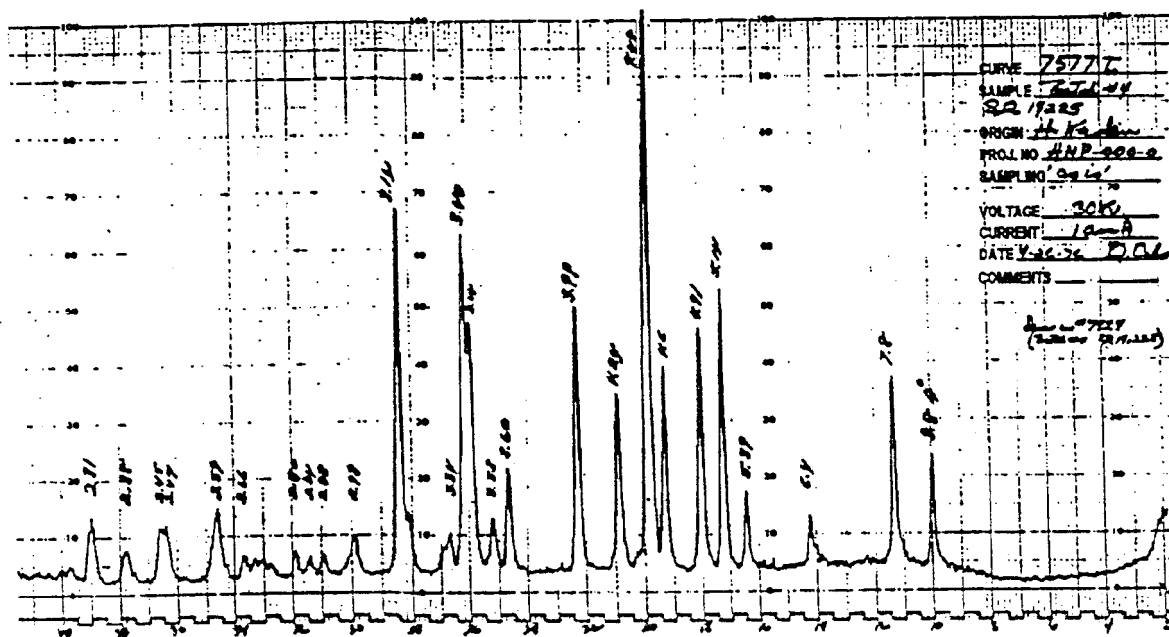
Tableau III.14 : Données du diagramme de poudre du polymorphe A



2 - $\theta$ (°)	D (Å)	Intensité		Surface	
		Réelle	Relative	Réelle	Relative
8,71	10,15	24,5	0,392	68,7	0,259
9,31	9,50	13,7	0,219	26,3	0,099
11,77	7,32	14,3	0,229	89,1	0,336
12,71	6,96	14,0	0,224	43,0	0,162
13,13	6,74	16,6	0,266	69,4	0,261
15,00	5,91	31,8	0,509	142,4	0,536
17,21	5,15	14,7	0,235	43,2	0,163
17,89	4,96	14,0	0,224	36,8	0,138
18,23	4,87	39,5	0,632	101,0	0,380
18,40	4,82	34,8	0,557	77,2	0,291
19,51	4,55	16,9	0,270	91,2	0,343
20,10	4,42	13,1	0,210	57,3	0,216
20,61	4,31	30,6	0,490	112,0	0,422
20,87	4,26	13,1	0,210	34,8	0,131
21,38	4,16	13,0	0,208	33,8	0,127
22,14	4,02	62,5	1,000	265,5	1,000
23,25	3,83	13,9	0,222	69,1	0,260
23,50	3,79	12,1	0,194	34,4	0,130
24,10	3,69	16,8	0,269	113,4	0,427
24,86	3,58	12,5	0,200	43,4	0,163
25,20	3,53	17,4	0,278	83,4	0,314
25,88	3,44	17,8	0,285	105,0	0,395
27,33	3,26	14,6	0,234	90,5	0,341
28,35	3,15	12,8	0,205	33,3	0,125
28,94	3,09	14,4	0,230	104,1	0,392
30,05	2,97	14,0	0,224	72,8	0,274
34,47	2,60	16,6	0,266	99,3	0,374

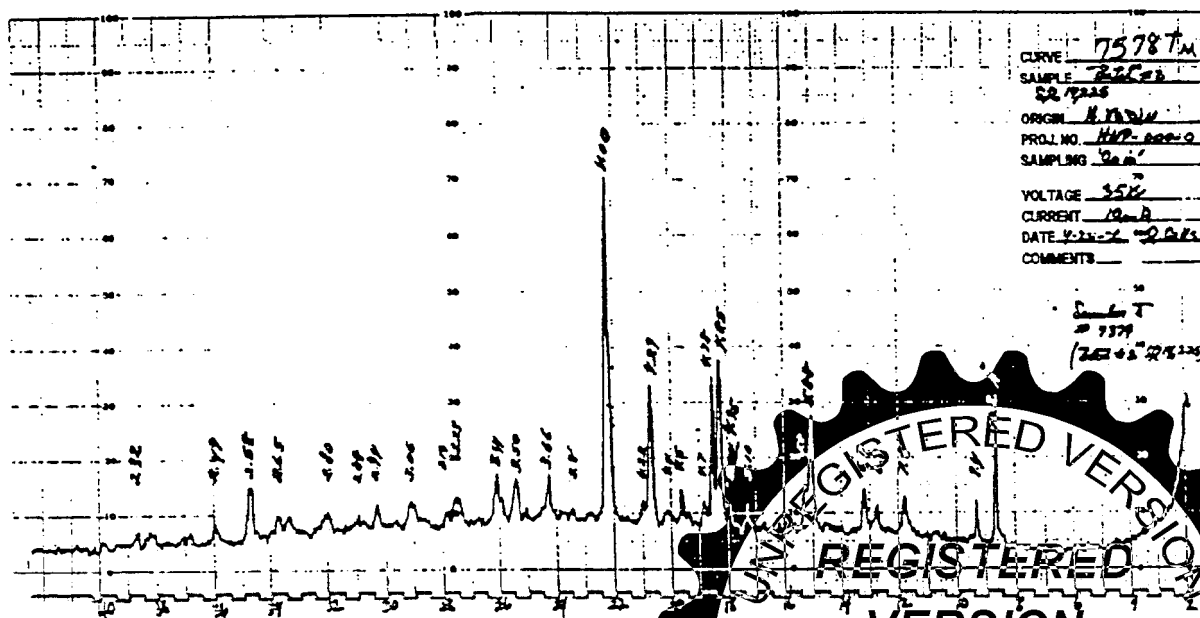
Tableau III.15 : Données du diagramme de poudre du polymère B





Powder X-ray Diffraction Curve of Captopril, High Melting Polymorph

Figure III.9 : Diagramme de diffraction aux rayons X : Captopril, Polymorphe A



Powder X-ray Diffraction Curve of Captopril, Low Melting Polymorph

Figure III.10 : Diagramme de diffraction aux rayons X : Captopril, Polymorphe B



**Point de fusion**

Les polymorphes A et B ont été soumis à l'analyse thermique différentielle. Le thermogramme du polymorphe A présente un endotherme à 106°C tandis que celui du polymorphe B présente un endotherme à 86°C.

Si on laisse se resolidifier le polymorphe B fondu et que l'on répète l'analyse, on constate que l'endotherme à 86°C a disparu et qu'un endotherme à 106°C est apparu. [69,70].

**pKa**

Le pKa de la fonction carboxyle du captopril ( $pK_1$ ), déterminé par potentiométrie, est de 3,7. Par contre le pKa de la fonction sulfhydryle ( $pK_2$ ) n'a pu être déterminé par potentiométrie. On a pu cependant l'estimer à 9,8 au moyen de l'absorption ultraviolette du sulfhydryle qui se déplace vers les longueurs d'onde plus élevées lorsque le pH de la solution augmente. [83]

**Pouvoir rotatoire spécifique**

Le pouvoir rotatoire spécifique du captopril en solution dans l'éthanol est de -127° à -132°. Celui de l'isomère R, S est de -40° à -45°. [69].

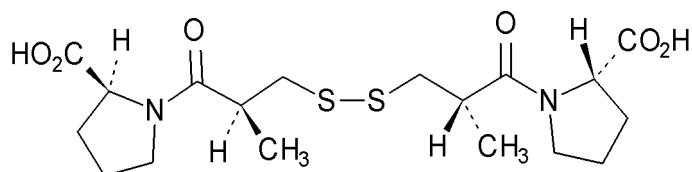




## III.2.3 IMPURETES

## III.2.3.1 SUBSTANCES APPARENTEES

*Impureté de synthèse :*



A. acide(2*S*,2'*S*)-1,1'-[disulfanediy]bis[(2*S*)-2-méthyl-1-oxopropane-3,1-diy]-bis[pyrrolidine-2-carboxylique] (disulfure de captopril).

*Solvants résiduels*

Les solvants utilisés lors du processus de fabrication sont l'acétone et le chlorure de méthylène. Ils sont détectés par chromatographie en phase gazeuse. [81].

L'eau est aussi considérée comme solvant résiduel. La teneur en eau est déterminée par l'essai "perte à la dessiccation" et doit être au maximum de 1,0 %.

Les caractéristiques et les limites des solvants se rapportant aux directives du guide ICH sont données dans le tableau ci-dessous, ainsi que les résultats des analyses effectuées sur trois lots.

	Classe	Normes	Résultats		
			Lot -1	Lot -2	Lot -3
Acétone	3	≤ 5000 ppm	< 5000 ppm	5000 ppm	< 5000 ppm
Chlorure de méthylène	2	≤ 600 ppm	< 600 ppm	< 600 ppm	< 600 ppm

Tableau III.16 : Caractéristiques et limites des solvants se rapportant aux directives du guide ICH

**CHAPITRE IV. ETUDE TECHNIQUE ET  
CARACTERISTIQUE DE  
L'HYDROCHLOROTHIAZIDE**



## IV.1. ETUDE TECHNIQUE

## IV.1.1. SPECIFICATION ET ESSAIS D'IDENTIFICATION

## IV.1.1.1 SPECIFICATION

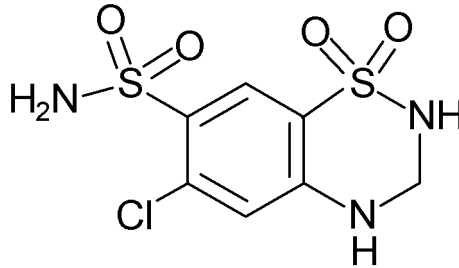
## HYDROCHLOROTHIAZIDE

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<p><b>CARACTERES</b></p> <p>Aspect / Couleur</p> <p>Solubilité</p>	<p>poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche</p> <p>très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool, se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins</p>
<p><b>IDENTIFICATION</b></p> <p>Spectrophotométrie d'absorption UV-VIS</p> <p>Spectrophotométrie d'absorption I.R.</p> <p>CCM</p> <p>Réaction colorée</p>	<p>max. à 273 nm et à 323 nm ;</p> <p><math>\delta_{273/323} = 5.4 - 5.7</math></p> <p>comparable au spectre de référence</p> <p>correspond au chromatogramme de référence</p> <p>coloration violette</p>
<p><b>ESSAI</b></p> <p>Acidité ou alcalinité</p> <p>Substances apparentées - CLHP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- impuretés individuelles</li> <li>- total des impuretés</li> </ul> <p>Chlorures</p> <p>Perte à la dessiccation</p> <p>Cendres sulfuriques</p>	<p><math>\leq 0.4</math> ml HCl 0,01M</p> <p><math>\leq 0.5</math> %</p> <p><math>\leq 1.0</math> %</p> <p><math>\leq 100</math> ppm</p> <p><math>\leq 0.5</math> %</p> <p><math>\leq 0.1</math> %</p>
<p><b>DOSAGE</b> (substance desséchée)</p>	<p>98.0 % - 102.0 %</p>

Tableau IV.1 : Spécification de l'hydrochlorothiazide



## IV.1.1.2. ESSAIS D'IDENTIFICATION

**Hydrochlorothiazidum**

$C_7H_8ClN_3O_4S_2$   $M_r$  297,7

**DEFINITION**

L'hydrochlorothiazide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 6-chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde, calculé par rapport à la substance desséchée. [85].

**CARACTERES**

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool. L'hydrochlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

**IDENTIFICATION**

A. On dissout 50,0 mg d'hydrochlorothiazide dans 10 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M et on complète à 100,0 ml avec de l'eau. On prélève ensuite 2,0 ml de solution et on complète à 100,0 ml avec de l'hydroxyde de sodium 0,01 M. Examinée de 230 nm à 350 nm, la solution présente des maximums d'absorption à 273 nm et à 323 nm. Le rapport entre l'absorbance mesurée au minimum à 273 nm et l'absorbance mesurée au maximum à 323 nm est de 5,4 à 5,7.



- B. On examine l'hydrochlorothiazide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, en comparant avec le spectre obtenu avec l'hydrochlorothiazide SCR.
- C. On opère par chromatographie sur couche mince, en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Solution à examiner

On dissout 50 mg d'hydrochlorothiazide dans de l'acétone et on complète à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a)

On dissout 50 mg d'hydrochlorothiazide SCR dans de l'acétone et on complète à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin (b)

On dissout 25 mg de chlorothiazide dans la solution témoin (a) et on complète à 5 ml avec la même solution témoin.

On dépose séparément sur la plaque 2  $\mu$ l de chaque solution. On développe sur un parcours de 10 cm avec de l'acétate d'éthyle. On fait sécher la plaque dans un courant d'air. On examine en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées. [94].

- D. On chauffe doucement 1 mg environ d'hydrochlorothiazide avec 2 ml d'une solution récemment préparée de sel sodique d'acide chromotropique à 0,5 g/l dans un mélange refroidi de 35 volumes d'eau et de 65 volumes d'acide sulfurique. Il se développe une coloration violette.



**ESSAI****Acidité ou alcalinité**

On agite 0,5 g d'hydrochlorothiazide pulvérisé avec 25 ml d'eau pendant 2 min, puis on filtre. A 10 ml du filtrat, on ajoute 0,2 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M et 0,15 ml de solution de rouge de méthyle. La solution est colorée en jaune. Le virage au rouge de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. [86].

**Substances apparentées**

On opère par chromatographie liquide.

**Mélange de solvants**

On prélève 50,0 ml d'un mélange à volumes égaux d'acétonitrile et de méthanol, puis on complète à 200,0 ml avec de la solution tampon phosphate pH.

**Solution à examiner**

On dissout 30,0 mg d'hydrochlorothiazide dans 5 ml d'un mélange à volumes égaux d'acétonitrile et de méthanol, en utilisant un bain d'ultrasons si nécessaire et on complète à 20,0 ml avec de la solution tampon phosphate pH 3,2.

**Solution témoin (a)**

On dissout 15,0 mg d'hydrochlorothiazide SCR et 15,0 mg de chlorothiazide SCR dans 25,0 ml d'un mélange à volumes égaux d'acétonitrile et de méthanol en utilisant un bain à ultrasons si nécessaire et on complète à 100,0 ml avec de la solution tampon phosphate pH 3,2. On prélève 5,0 ml et on complète à 100,0 ml avec le mélange de solvants.

**Solution témoin (b)**

On prélève 1,0 ml de solution à examiner et on complète à 50,0 ml avec le mélange de solvants. On prélève 5,0 ml de solution et on complète à 20,0 ml avec le mélange de solvants.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,1 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie (3 µm).
- comme phase mobile, à un débit de 0,8 ml/min :



## Phase mobile A

A 940 ml de solution tampon phosphate pH 3,2, ajoutez 60,0 ml de méthanol et 10,0 ml de tétrahydrofurane, puis on mélange.

## Phase mobile B

A un mélange de 500 ml de méthanol et de 500 ml de solution tampon phosphate pH 3,2, on ajoute 50,0 ml de tétrahydrofurane, puis on mélange.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)	Commentaire
0 - 17	100 → 55	0 → 45	gradient linéaire
17 - 30	55	45	isocratique
30 - 35	55 → 100	45 → 0	gradient linéaire
35 - 50	100	0	isocratique
50 = 0	100	0	retour à la composition initiale

- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 224 nm.
- On équilibre la colonne pendant 20 min au moins avec la phase mobile A. on ajuste la sensibilité du système de façon que la hauteur du pic principal du chromatogramme obtenu avec 10 µl de solution témoin (b) représente au moins 50 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

On injecte 10 µl de solution témoin (a). Lorsque le chromatogramme est enregistré dans les conditions prescrites, les temps de rétention sont de 7 min environ pour le chlorothiazide et de 8 min environ pour l'hydrochlorothiazide. L'essai n'est valable que si la résolution entre les pics correspondant respectivement au chlorothiazide et à l'hydrochlorothiazide n'est pas inférieure à 2,5. Si nécessaire, on ajuste légèrement la composition de la phase mobile ou la durée du gradient linéaire.



On injecte séparément 10  $\mu\text{l}$  de mélange de solvants en guise de blanc, 10  $\mu\text{l}$  de solution à examiner et 10  $\mu\text{l}$  de solution témoin (b). S'il apparaît d'autres pics que le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la surface d'aucun d'entre eux n'est supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) et la somme de leur surface n'est pas supérieure à 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent). Il ne faut pas tenir compte d'un pic dû au mélange de solvants ni des pics dont la surface est inférieure à 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b). [94].

### **Chlorures**

On dissout 1,0 g d'hydrochlorothiazide dans 25 ml d'acétone et on complète à 30 ml avec de l'eau. 15 ml de solution satisfont à l'essai limite des chlorures (100 ppm). On prépare le témoin avec un mélange de 5 ml d'acétone contenant 15 pour cent *V/V* d'eau et de 10 ml de solution à 5 ppm de chlorure (Cl).

### **Perte à la dessiccation**

Déterminée à l'étuve à 100°C-105 °C sur 1,000 g d'hydrochlorothiazide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

### **Cendres sulfuriques**

Déterminé sur 1,0 g d'hydrochlorothiazide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.





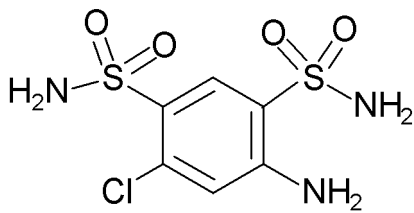
## IV.1.1.3. DOSAGE

On dissout 0,120 g d'hydrochlorothiazide dans 50 ml de diméthylsulfoxyde. On titre par l'hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M jusqu'au deuxième point d'inflexion. Enfin on détermine le point de fin de titrage par potentiométrie.

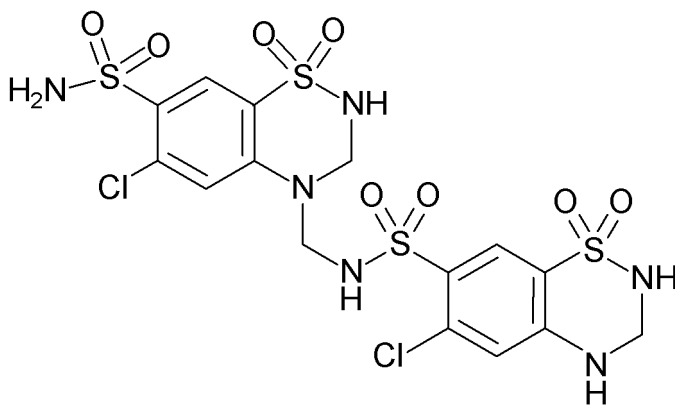
1 ml d'hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M correspond à 14,88 mg de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ . [87].

## IV.1.1.4. IMPURETÉS

A. chlorothiazide,



B. 4-amino-6-chlorobenzène-1,3-disulfonamide (salamide),



C. 6-chloro-N-[(6-chloro-7-sulfamoyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl)1,1-dioxyde)méthyl]-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde.



**IV.1.2. DONNEES SCIENTIFIQUES****IV.1.2.1. NOMENCLATURE****DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE**

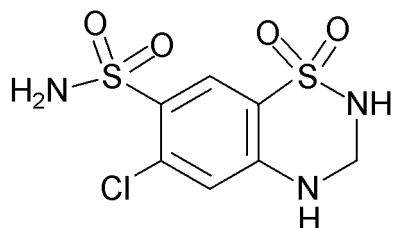
Hydrochlorothiazide

**DENOMINATIONS CHIMIQUES**

- 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde.
- 2H-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 6-chloro-3,4-dihydro-1,1-dioxyde.
- 6-chloro-3,4-dihydro-7-sulfamoyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine, 1,1-dioxyde
- 6-chloro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine, 1,1-dioxyde

**DESCRIPTION**

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, inodore.

**FORME DEVELOPEE****FORMULE MOLECULAIRE**

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

**MASSE MOLECULAIRE RELATIVE**

M<sub>r</sub> 297.7

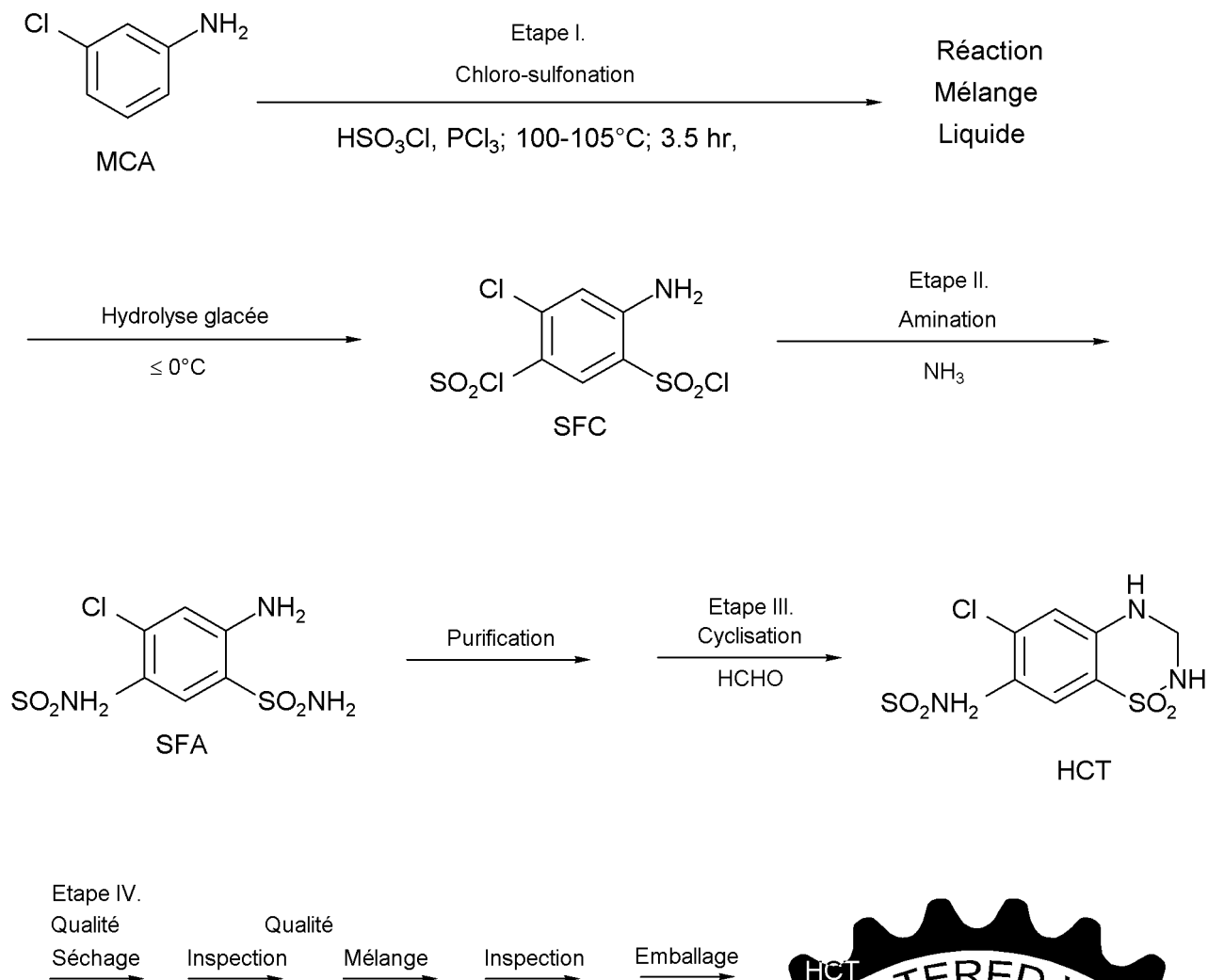
**CHIRALITE**

Aucun atome de carbone asymétrique dans la molécule.



## IV.1.3. PROCEDURE DE PRODUCTION

## IV.1.3.1. SCHEMA DE PRODUCTION



## IV.1.3.2. DESCRIPTION DU PROCEDE

## Synthèse du 4-amino-6-chloro-1,3-chlorure de benzènedisulfuryle (SFC)

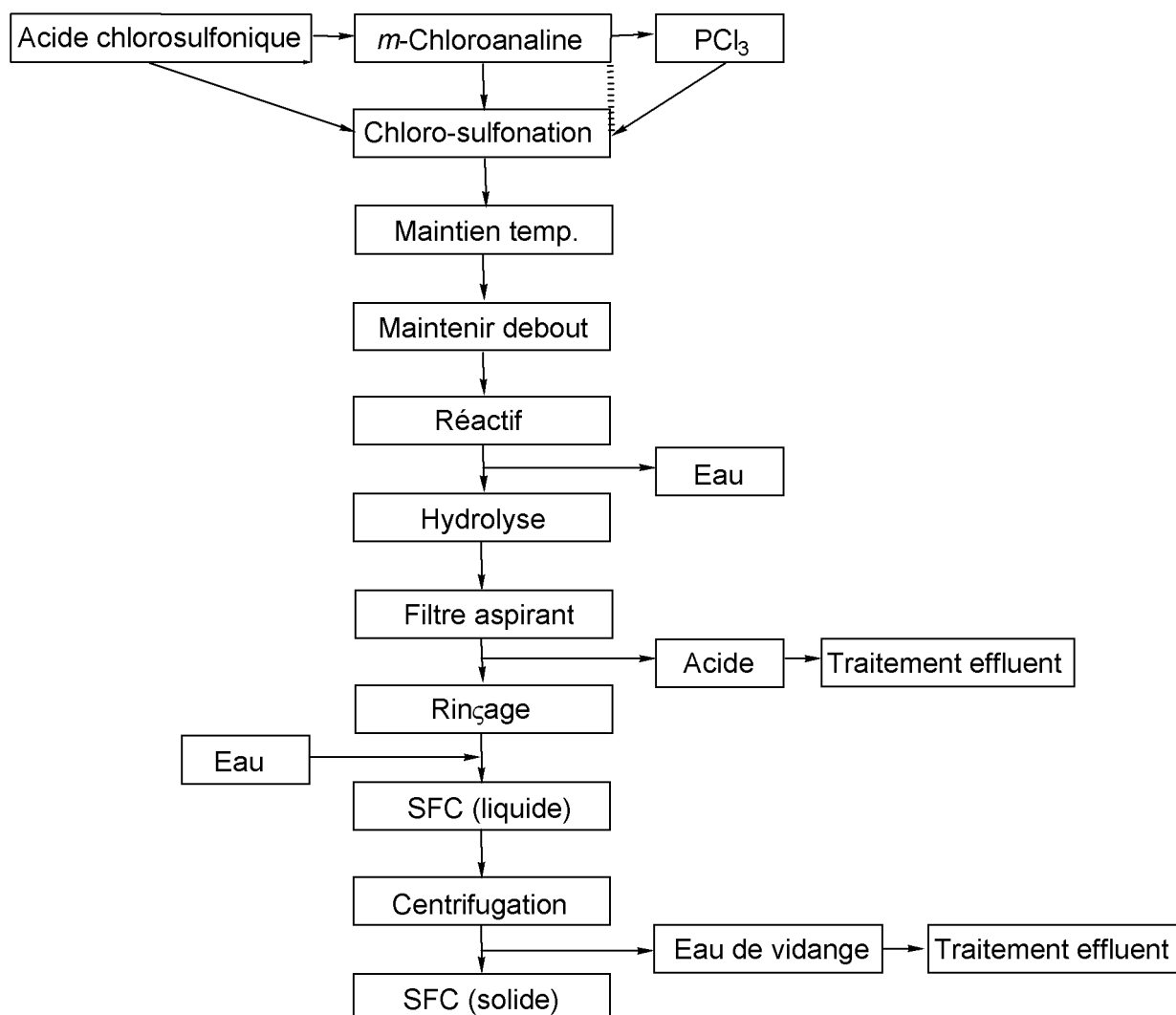


Figure IV- 1 : schéma représentant la synthèse du SFC [92]



## Synthèse du 4-amino-6-chloro-1,3-benzènedisulfonamide (SFA)

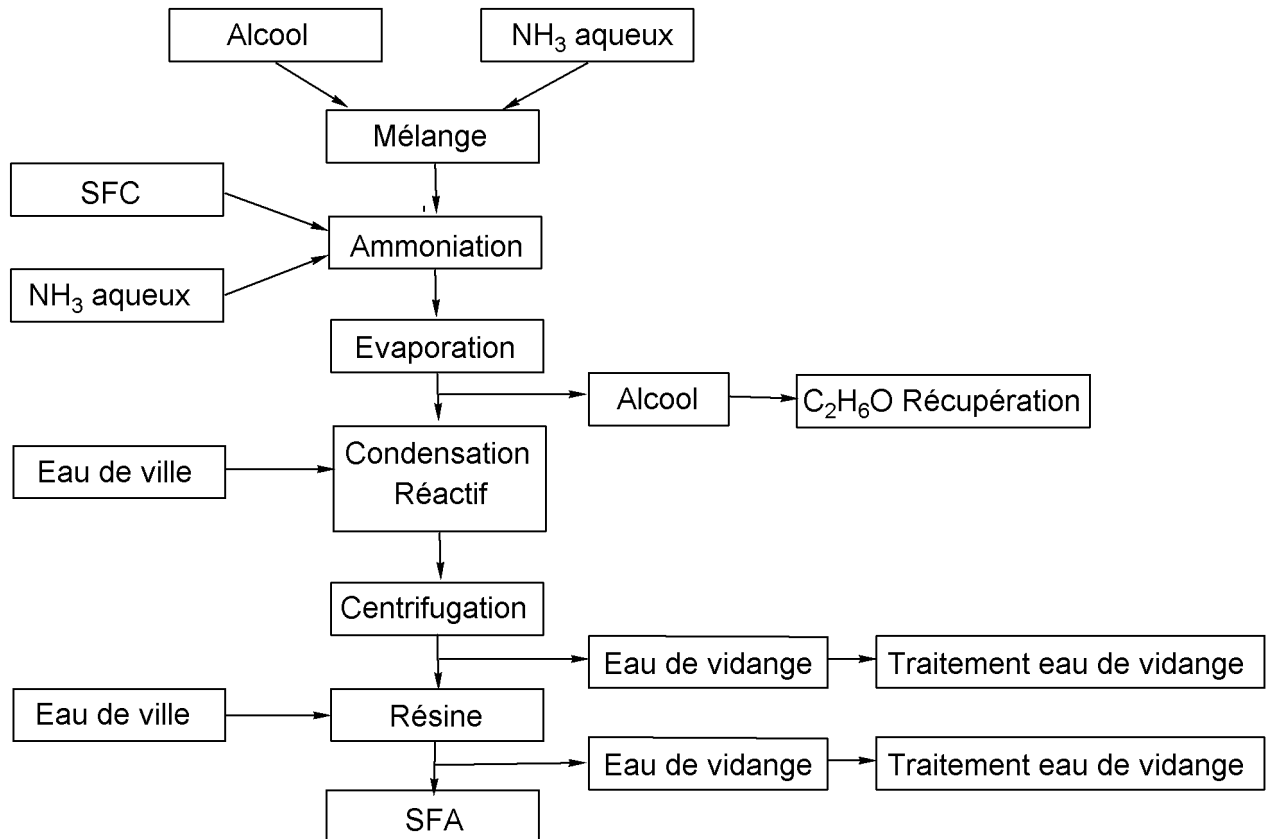


Figure IV- 2 : schéma représentant la synthèse du SFA [92].



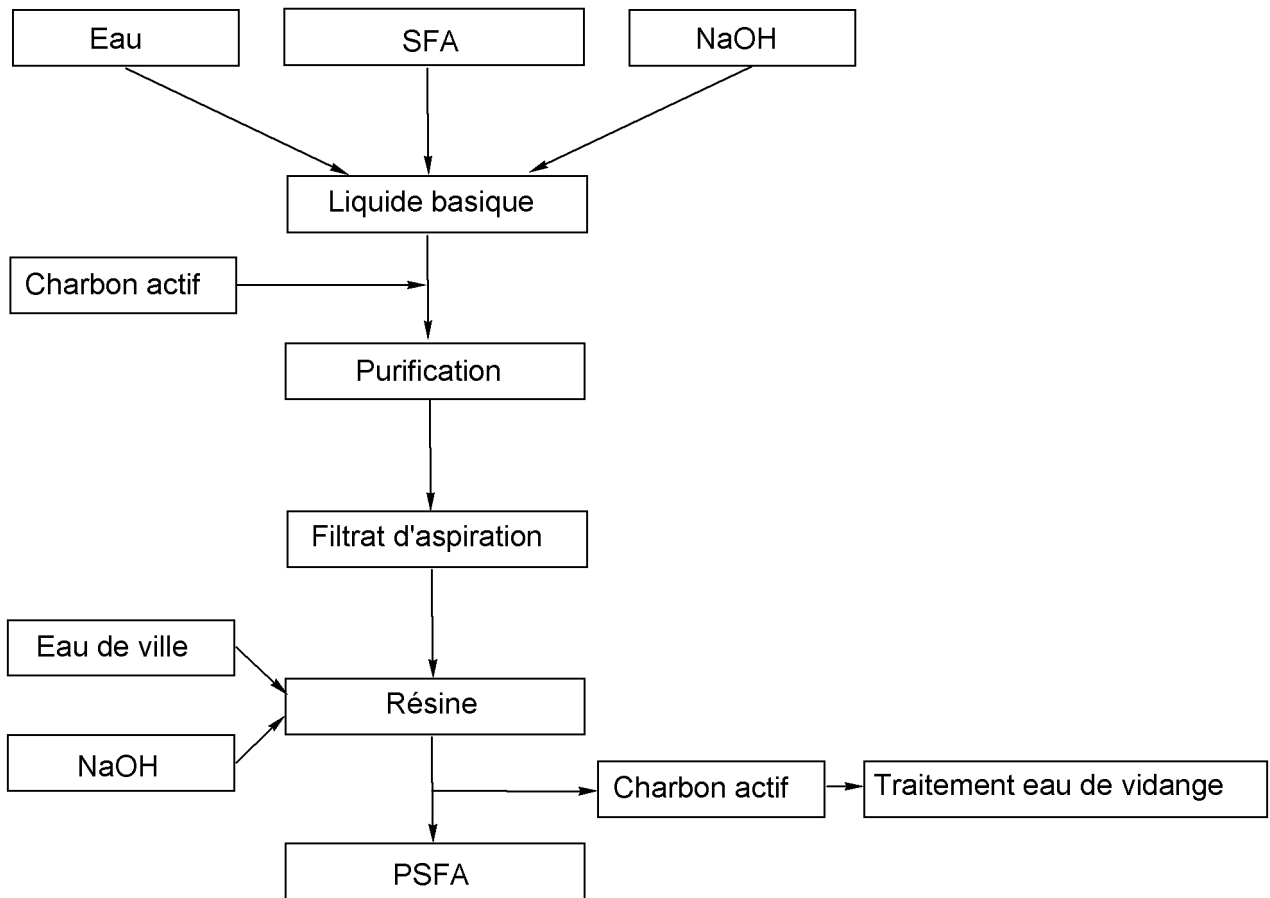
**Purification du 4-amino-6-chloro-1,3-benzènedisulfonamide (PSFA)**

Figure IV- 3 : schéma représentant la purification du SFA [92].



## Synthèse de l'hydrochlorothiazide (HCT)

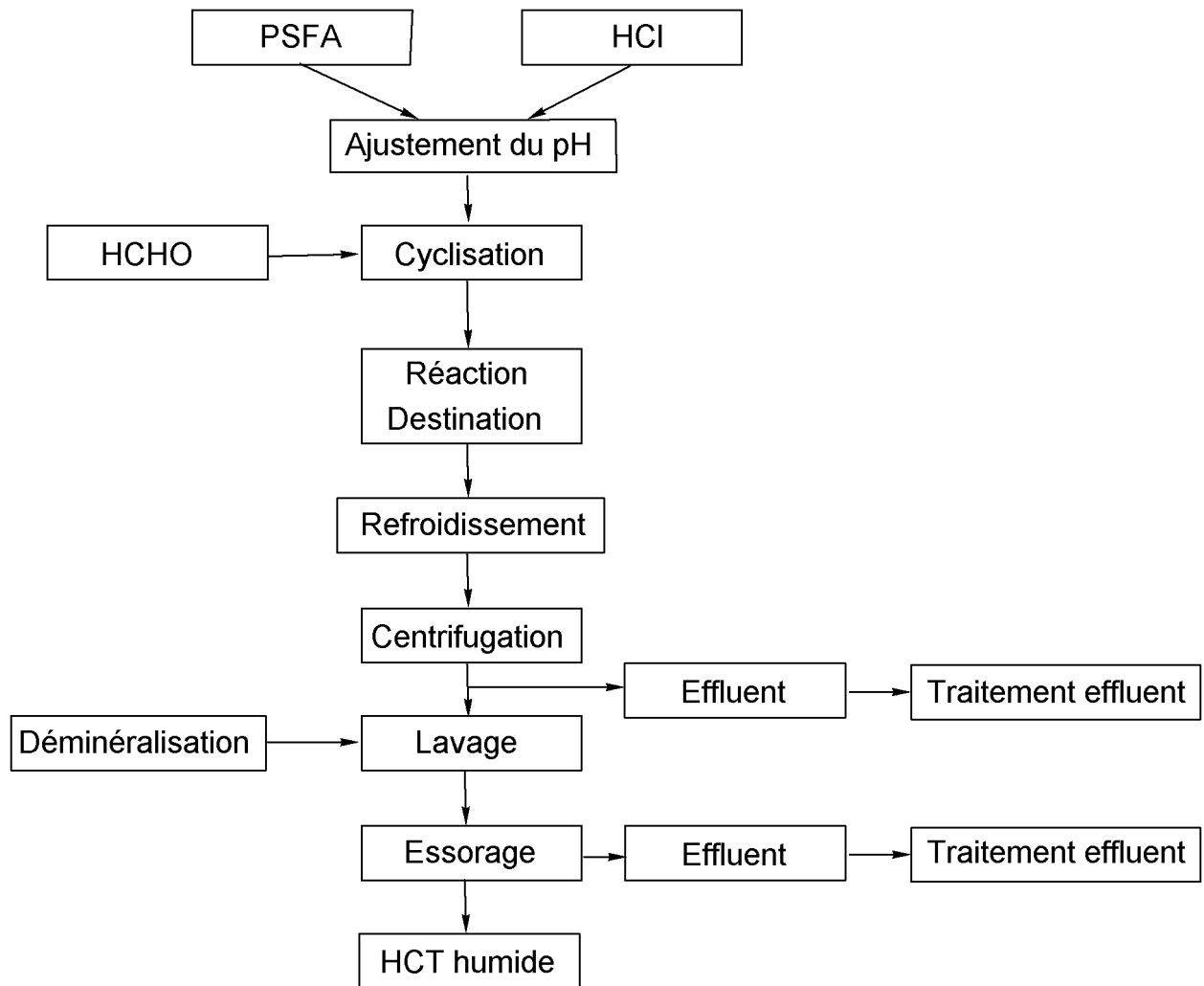


Figure IV- 4 : schéma représentant la synthèse de HCT [93].



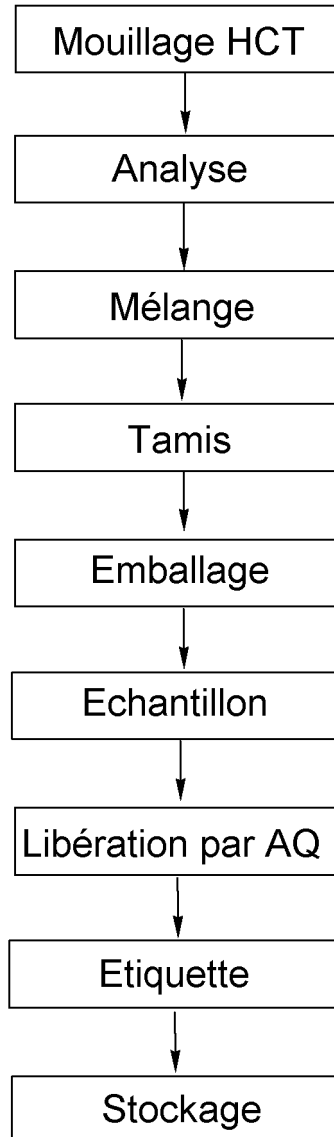
**Séchage, Mélange, Tamis, Emballage et Stockage**

Figure IV- 5 : schéma représentant les différents procédés poste synthèse.





## IV.2. CHIMIE DE DEVELOPPEMENT

### IV.2.1. MISE EN EVIDENCE DE LA STRUCTURE

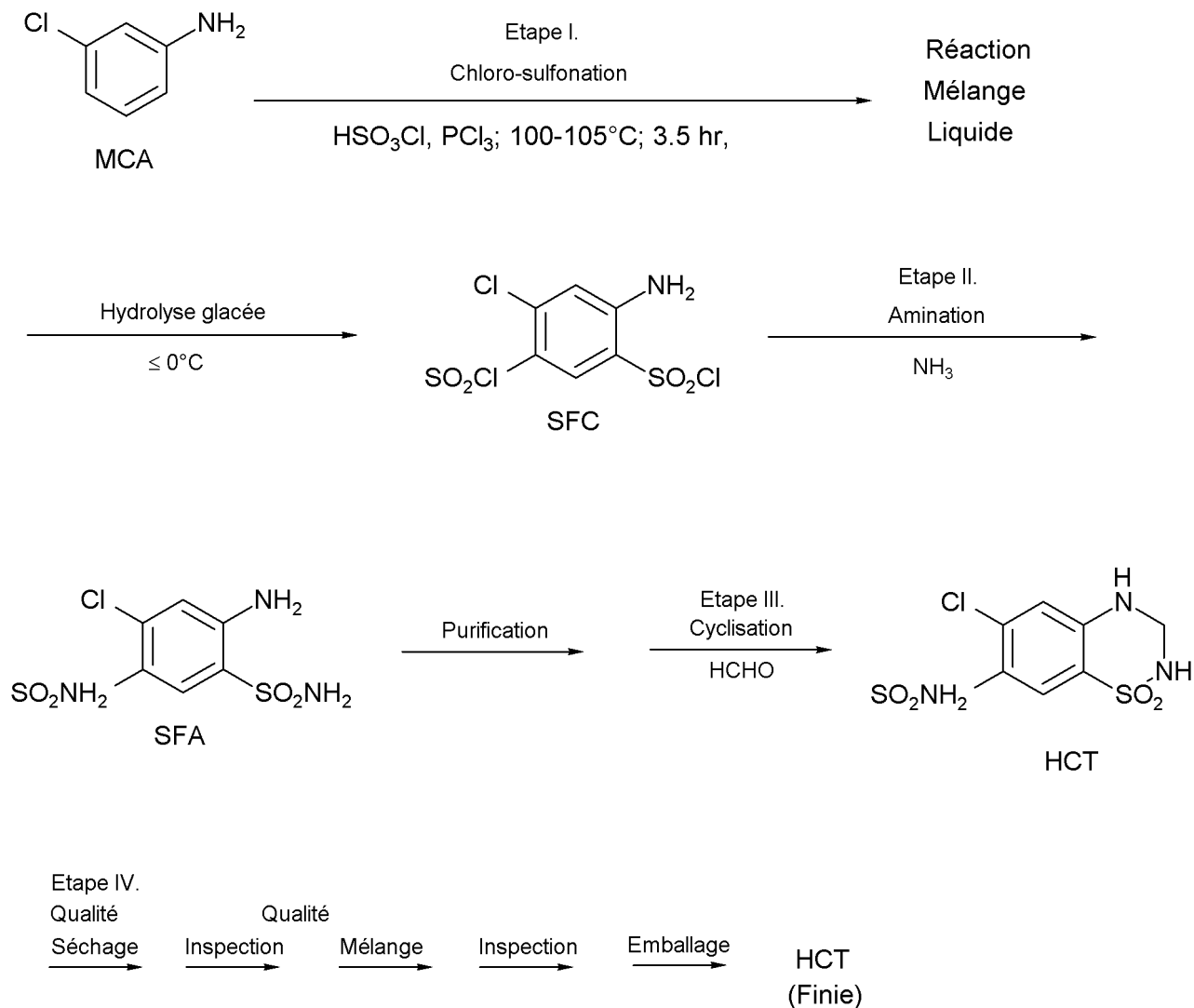
La mise en évidence de la structure est réalisée par les méthodes suivantes :

- Procédure de production
- Analyse élémentaire - composition centésimale
- La spectrophotométrie d'absorption dans l'infra-rouge
- La spectrométrie de masse
- La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire



## IV.2.1.1. PROCEDURE DE PRODUCTION

a) Schéma



Note : mCa : m-Chloro-aniline

SFC : 4-Amino-6-chloro-1,3-benzènedisulfonchloride

SFA : 4-Amino-6-chloro-1,3-benzènedisulfonamide

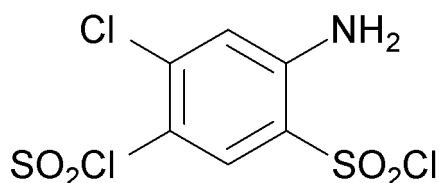
HCT : Hydrochlorothiazide



## b) Intermédiaires clés

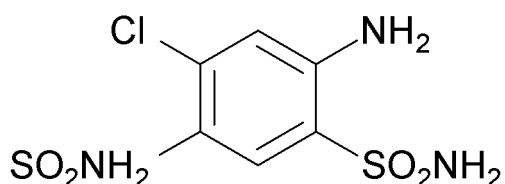
- 4-Amino-6-chloro-1,3-benzènedisulfonchloride (SFC)

Structure moléculaire :



Formule moléculaire :  $C_6H_4O_4Cl_3NS_2$

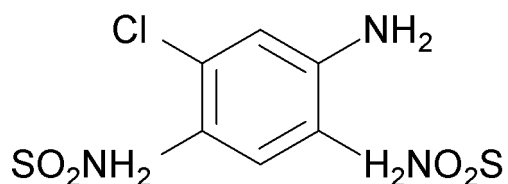
- 4-Amino-6-chloro-1,3-benzènedisulfonamide, SFA (brut)



Formule moléculaire :  $C_6H_8O_4ClN_3S_2$

- Solution purifiée de SFA

Structure moléculaire :



Formule moléculaire :  $C_6H_8O_4ClN_3S_2$



**IV.2.1.2. ANALYSE ELEMENTAIRE**

La composition centésimale de l'hydrochlorothiazide a été déterminée par analyse élémentaire : [88]

C : 28,24 %

H : 2,71 %

Cl : 11,91 %

N : 14,11 %

O : 21,49 %

S : 21,53 %



## IV.2.1.3 SPECTROPHOTOMETRIE INFRA-ROUGE

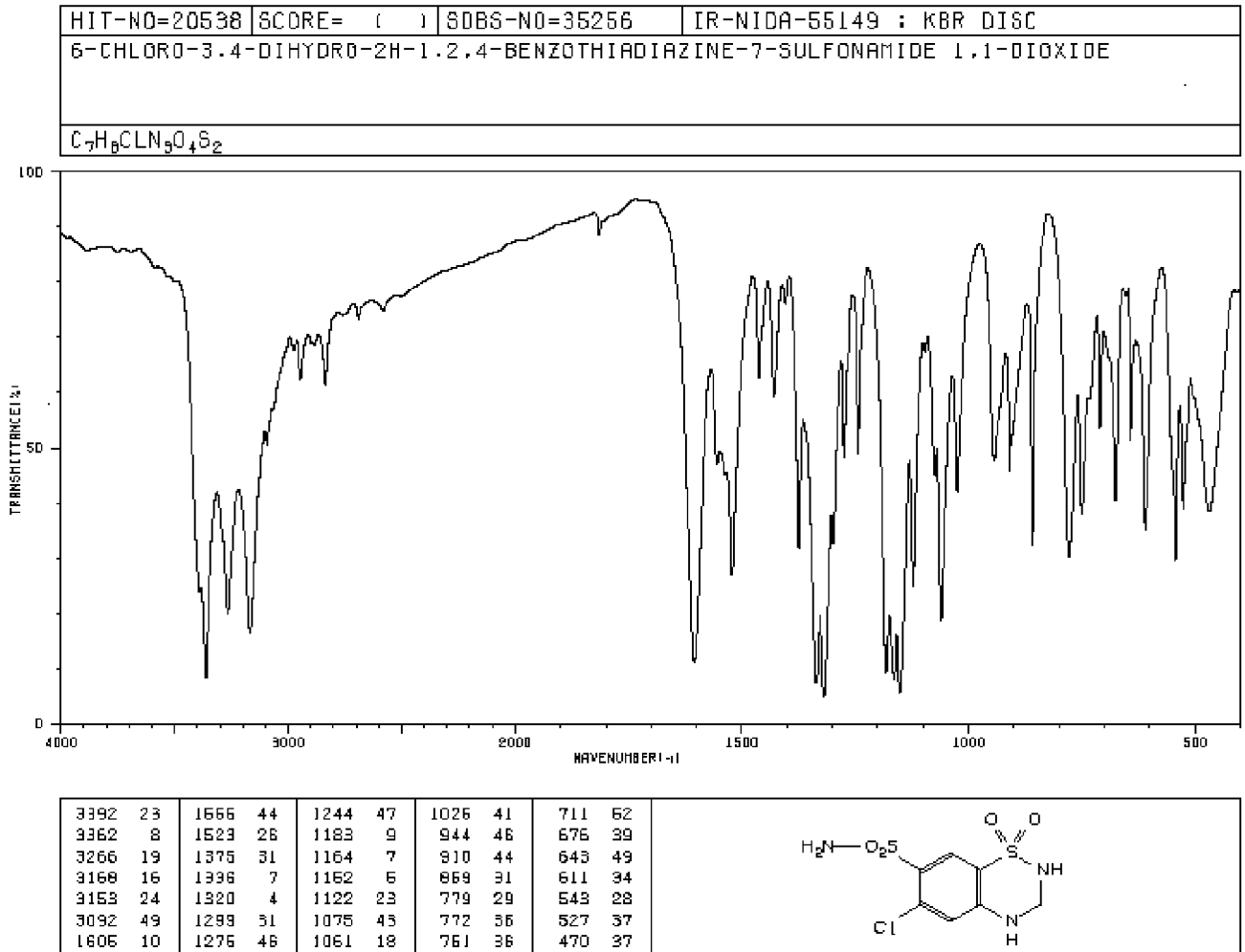
Spectre IR - KBR Disc

Figure IV.6 : Spectre infrarouge de l'hydrochlorothiazide



## IV.2.1.4 SPECTROMETRIE DE MASSE

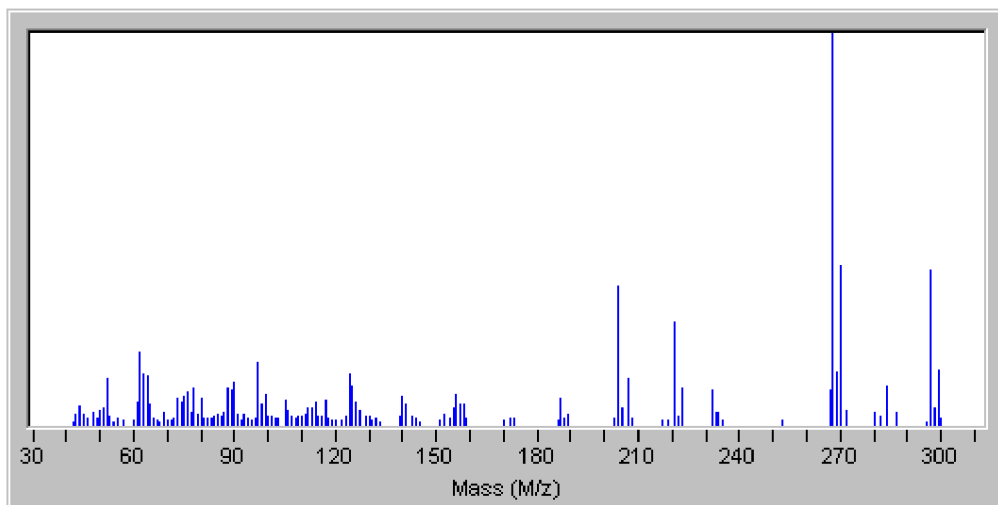
Spectre de masse

Figure IV.7 : Spectrométrie de masse de l'hydrochlorothiazide

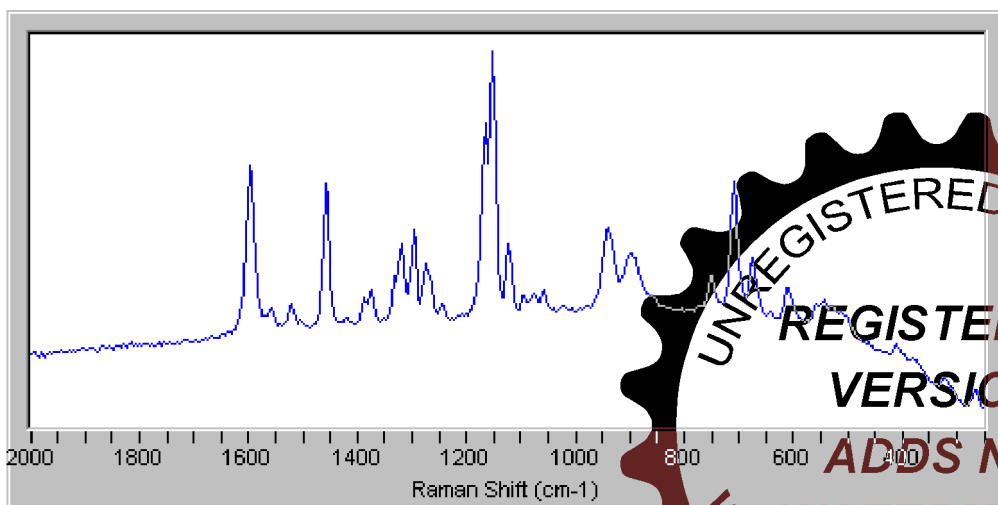
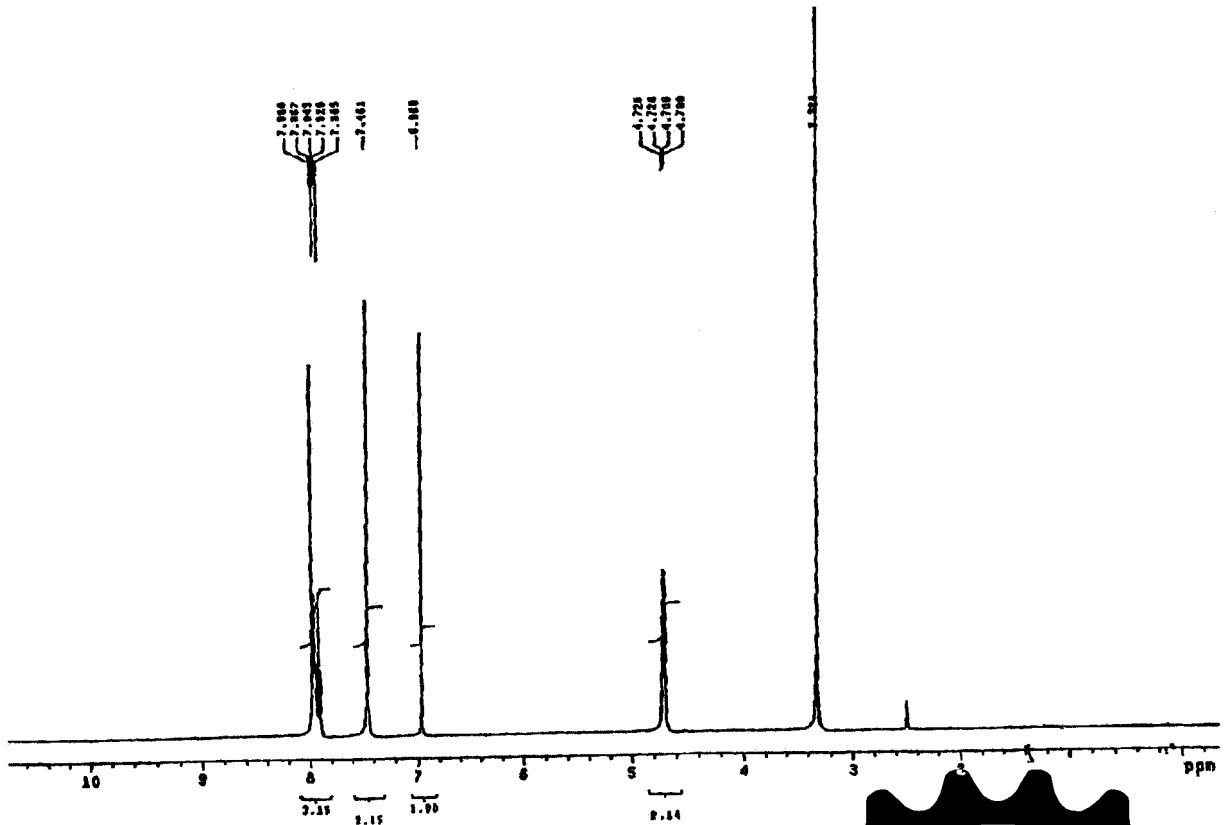
Spectre Raman

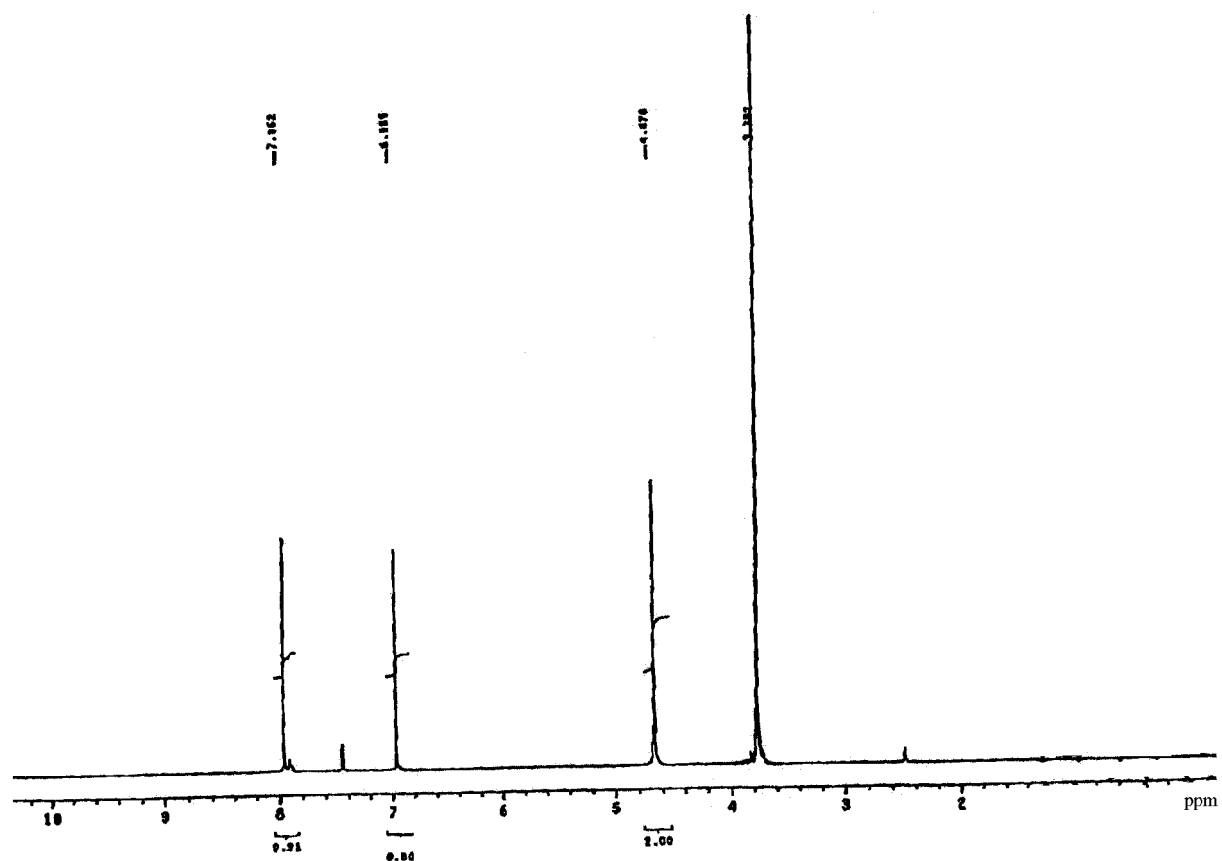
Figure IV.8 : Spectre Raman de l'hydrochlorothiazide

## IV.2.1.5 RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE PROTONIQUE

IV.2.1.5.1 SPECTRE  $^1\text{H}$ -NMR - COMPARAISON

Dans le spectre  $^1\text{H}$ -NMR, le H dans N-H est assez actif, quand il est ajouté au  $\text{D}_2\text{O}$ , le H actif peut rapidement transformer les protons avec D en  $\text{D}_2\text{O}$ , ainsi le pic d'absorption du groupe N-H décroît et même disparaît. Ainsi apparaît un pic de H-OD à  $\delta = 4.7$ . en comparant le spectre  $^1\text{H}$ -NMR avant et après l'addition de  $\text{D}_2\text{O}$ , nous trouvons un pic à  $\delta = 7.5$  représentant  $\text{NH}_2$ , un pic à  $\delta = 4.7$  représentant  $-\text{CH}_2$ , un pic à  $\delta = 7.0$  représentant le H dans le noyau benzénique, un pic à  $\delta = 7.9$  représentant l'autre H et deux N-H dans un noyau hexatomique.





Hydrochlorothiazide CRS

Solvant : DMSO -  $\text{NH-D}_2\text{O}$

Pulsation séquentielle : 2 pul.

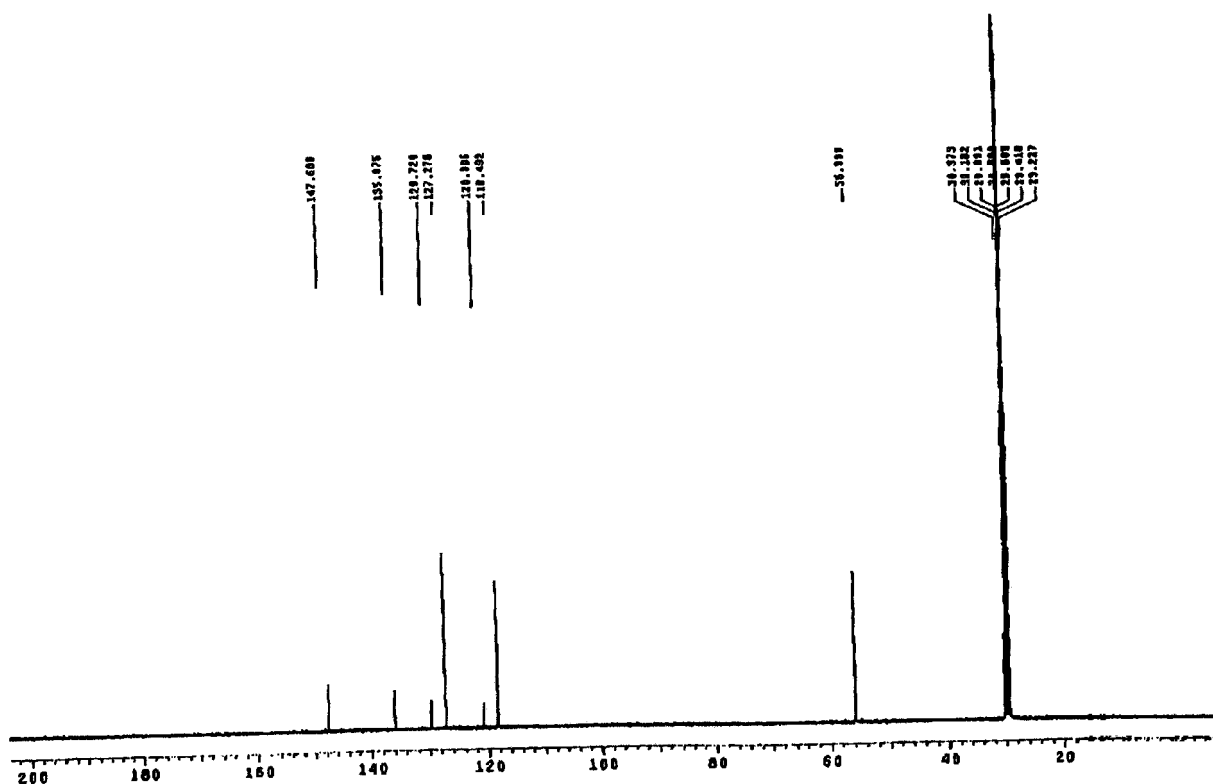
Figure IV.10: Spectre  $^1\text{H-NMR}$  de l'hydrochlorothiazide





IV.2.1.5.2 SPECTRE  $^{13}\text{C}$  NMR – COMPARAISON

Dans le spectre  $^{13}\text{C}$  NMR, on observe 7 pics dus aux différentes situations chimiques des 7 carbones atomiques parmi lesquels le pic à  $\delta = 60$  ppm représente C dans  $-\text{CH}_2$ , les pics à  $\delta = 100$ -150 ppm représentent six C du noyau benzénique.



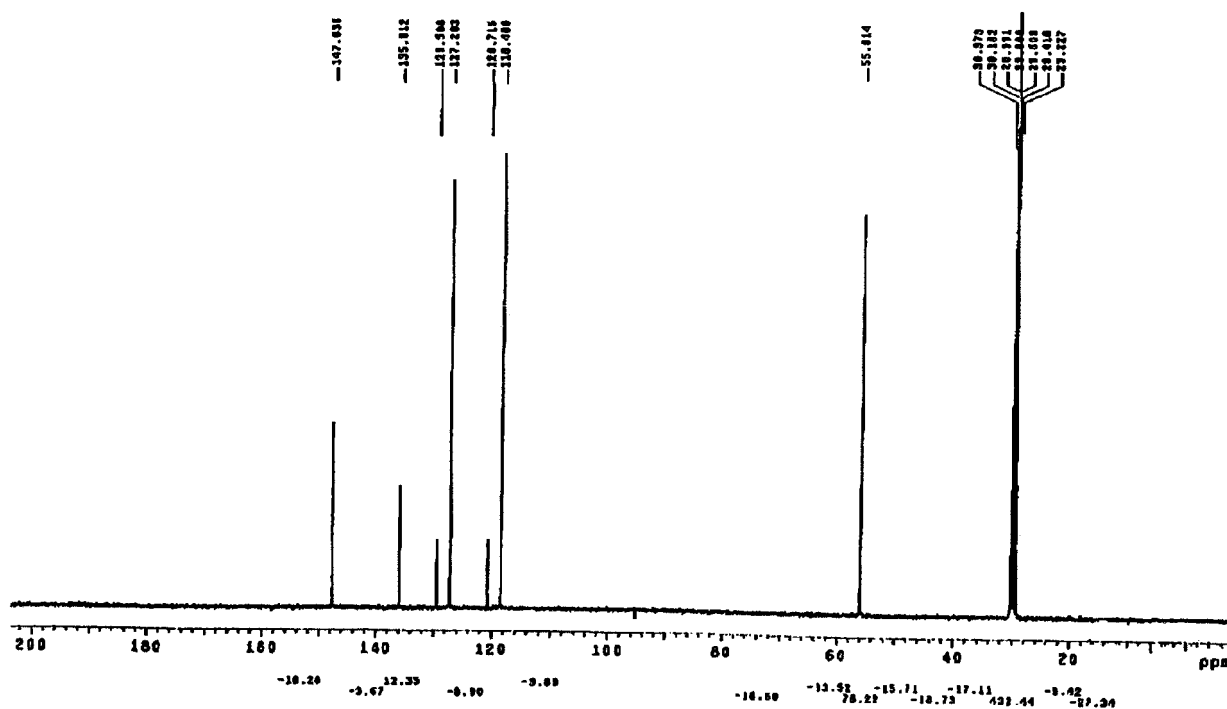
Hydrochlorothiazide - Lot H - Comparaison USP

Solvant : Acétone

Pulsation séquentielle : 2 pul.

Figure IV.11 : Spectre  $^{13}\text{C}$  NMR de référence





Hydrochlorothiazide - Echantillon CH 0201

Solvant : Acétone

Pulsation séquentielle : 2 pul.

Figure IV.12 : Spectre  $^{13}\text{C}$  NMR de l'hydrochlorothiazide



## IV.2.2. CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

### Description :

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche

### Solubilité :

Très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool. L'hydrochlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

**Point de fusion :** 265°C - 275°C

**pKa :** 7,9-9,2

## IV.2.3. VALIDATION ANALYTIQUE

### IV.2.3.1. SOLVANTS RESIDUELS

L'éthanol est utilisé comme solvant à l'étape 2 du processus de fabrication.

Il est éliminé aux étapes suivantes par distillation, lavage à l'eau distillée et pour finir à la dessiccation (pendant 2 heures à  $80 \pm 3^\circ\text{C}$ , pression - 0.07 mPa).

L'éthanol fait partie de la classe 3 des composés peu toxiques et a une limite < 5000 ppm (ou 0.5 %).

Le solvant résiduel potentiel est contrôlé pour chaque lot par l'essai "perte à la dessiccation" dont la limite est de 0.5 %.

L'eau est utilisée comme solvant lors de la dernière étape du processus de fabrication et lors de la purification.

La teneur en eau est déterminée par l'essai "perte à la dessiccation" dont elle est au maximum de 0.5 %. [89,90].

#### Limite des solvants résiduels

Ethanol : < 5000 ppm

Eau : < 5000 ppm



#### IV.2.3.2. IMPURETES

Les impuretés potentielles du produit fini HCT sont les suivantes :

##### a) Chlorures

Les chlorures peuvent provenir des matières premières qui contiennent des ions chlorures : Trichlorure de phosphore, acide chlorosulfonique et acide chlorhydrique. Méthode d'élimination : laver entièrement le fût filtre du produit HCT avec de l'eau déminéralisée. [94]

Norme: NMT 100 ppm

##### b) Eau

L'eau est le solvant utilisé lors de l'étape finale de la synthèse. Par conséquent, cette eau contenue dans le médicament fini peut être considérée comme solvant résiduel. Méthode d'élimination : sécher dans le mélangeur/dessiccateur à double cône.

Norme : NMT 0.5 %

##### c) Cendres sulfuriques

Les cendres sulfuriques peuvent provenir d'impuretés anorganiques qui ont pu s'introduire dans le médicament par les matières premières, les réacteurs, les canalisations ou l'eau.

Méthode d'élimination : on nettoie rigoureusement les réacteurs / canalisations ou on lave entièrement le filtre du produit HCT avec de l'eau déminéralisée.

Norme : NMT 0.1 % [91].

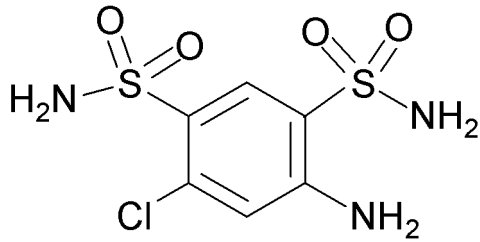
##### d) Substances apparentées

###### A. Chlorothiazide :

C'est un sous-produit potentiel de la synthèse ou/et un produit de réactions secondaires.

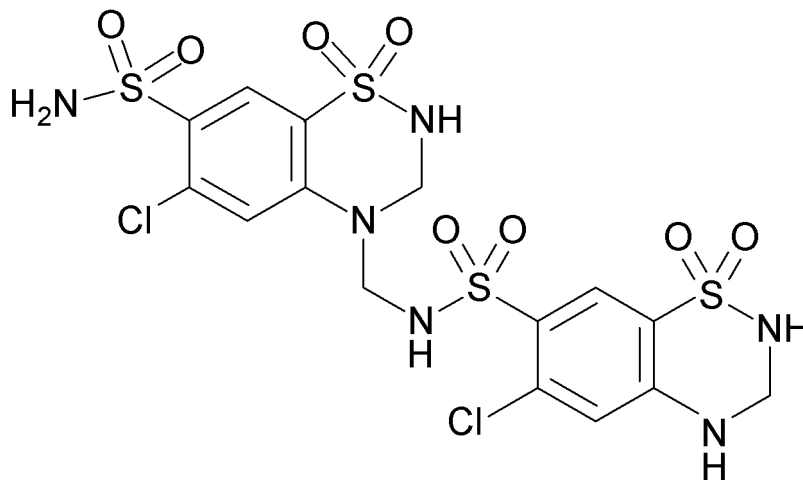
###### B. 4-amino-6-chlorobenzène-1,3-disulfonamide (salamide, SA)





C'est un produit intermédiaire. Mais en tant qu'impureté, il peut se former par cyclisation ou dégradation du produit fini. SFA peut se produire par hydrolyse de l'HCT sous condition alcaline.

- C. 6-chloro-N-[(6-chloro-7-sulfamoyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiazin-4-yl 1,1-dioxyde)méthyl]-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde :



L'impureté C peut être un autre sous-produit potentiel. C'est un dimère constitué de 2 molécules HCT jointes par un pont de méthylène. Cette impureté peut se former quand du formaldéhyde est ajouté en excès lors de la dernière étape de la synthèse (cyclisation). La teneur de cette impureté est contrôlée par calcul exact du formaldéhyde exigé. De plus on suppose que l'impureté hydrochlorothiazide (USP) est identique avec cette impureté. Cependant, la mise en évidence analytique finale manque jusqu'à présent La recherche est poursuivie. [92,93].

Normes : Impuretés individuelles  $\leq 0.5 \%$   
Total des impuretés  $\leq 1.0 \%$ .



## PARTIE II. ETUDE PRATIQUE



## **CHAPITRE V. ETUDE TECHNIQUE ET CARACTERISTIQUE DU MELANGE (CAP/HCT)**



**V.1. COMPOSITION DE LA PREPARATION PHARMACEUTIQUE****V.1.1 FORMULE UNITAIRE**

Pour un comprimé terminé à 200,0 mg :

<b>PRINCIPE ACTIF</b>	
Captopril	50,0 mg
Hydrochlorothiazide	25,0 mg
<b>EXCIPIENTS</b>	
Ludipress (diluant)	110,0 mg
Kollidon CL (désintégrant)	14,2 mg
Laque aluminique de jaune orangé S (E110) (colorant)	0,8 mg

**Tableau V.1 :** Composition d'un comprimé terminé de CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE.





**V.1.2 FORMULE DE FABRICATION**

Quantités pour un lot de fabrication de 10 000 de comprimés :

<b>PRINCIPE ACTIF</b>	
Captopril	500,0 g
Hydrochlorothiazide	250,0 g
<b>EXCIPIENTS</b>	
Ludipress (diluant)	1100,0 g
Kollidon Cl (désintégrant)	140,2 g
Laque aluminique de jaune orangé S (E110) (colorant)	8,0 g

**Tableau V.2 :** Composition de 10 000 comprimés terminés de CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE.



## V.2. MODE ET CONDITIONS DE FABRICATION

La fabrication se fait sous environnement contrôlé avec des matériels et locaux conformes aux Bonnes Pratiques de Production.

### V.2.1. MATERIEL NECESSAIRE A LA FABRICATION ET AUX CONTROLES EN COURS DE FABRICATION

#### Matériel de fabrication

- Balance(s) type Epelsa
- 2 mélangeurs planétaires
- Tamis de 0,5 mm d'ouverture de mailles
- Machine à comprimer rotative de marque IMA (150 000 comprimés/heure)



## V.2.2 PROCEDE DE FABRICATION

Toutes les opérations doivent être effectuées à

- une température < 30°C
- une humidité < 50 %

Les conditions de température et d'humidité indiquées ci-dessus sont respectées du fait des risques de dégradation du captopril lorsque ce dernier est exposé à une humidité relative élevée.

### Etape 1 : Locaux et matériel – Pesée des matières premières

S'assurer de la propreté du matériel avant utilisation. On pèse la quantité de matières premières à mettre en œuvre comme indiqué dans la formule de fabrication.

### Etape 2 : Prémélange

Dans la cuve du mélangeur manuel, introduire :

Captopril ..... 500,0 g

Ludipress ..... 1100 g

Le mélange s'effectue pendant 10 minutes à environ 50 tours/minute.

### Etape 3 : Mélange 1

On introduit ensuite :

Hydrochlorothiazide ..... 250,0 g

Laque jaune orangés ..... 8,0 g

Kollidon Cl ..... 140,2 g

Le mélange s'effectue pendant 10 minutes à environ 50 tours/minute

### Etape 4 : Compression

La compression s'effectue sur machine automatique à la masse théorique de 200 mg en utilisant des comprimés ronds de 9 mm de diamètre, de réglant la machine de façon à obtenir



des comprimés ovales biconvexes, sécables et qui soient conformes aux contrôles en cours suivants :

- Masse moyenne (200 mg +/-5%)
- Dureté du comprimé (environ 2 à 3 Kp)
- Temps de désagrégation < à 5 minutes
- Uniformité de masse (début, milieu et fin de compression)

#### **Etape 5 : Dépoudrage et transfert**

Les comprimés seront dépoudrés à la sortie de la machine à comprimer en les faisant passer sur un tamis à grosses mailles. Ils seront ensuite reçus en étouffoirs plastiques, garnis de 2 sacs plastiques et préalablement tarés.

#### **Etape 6 : Conditionnement primaire**

A l'aide d'une machine automatique, les comprimés sont répartis en plaquettes thermoformées.

#### **Etape 7 : Conditionnement secondaire**

Le nombre de blister prévu pour le modèle vente est introduit avec une notice dans une boîte en carton imprimée.



### V.2.3. CONTROLES EN COURS

#### Étape 1 : Pesée des matières premières

- Conformité des matières premières
- Vérification de la propreté de la zone de travail, des récipients et de l'équipement.
- Contrôle des balances
- Contrôle des pesées

#### Étapes 2: Pré mélange

- Durée et vitesse des mélanges

#### Étape 3 : Mélange final

- Durée et vitesse du mélange
- Homogénéité du mélange : coloration uniforme

#### Étape 4 : Compression

- Aspect du comprimé
- Masse individuelle, toutes les 15 minutes : 291,0 à 309,0 mg ( $200,0 \text{ mg} \pm 3,0 \%$ )
- Désagrégation, toutes les 60 minutes :  $\leq 15$  minutes
- Dureté, toutes les 30 minutes :  $\geq 4$  kg
- Friabilité sur 20 comprimés, toutes les 60 minutes:  $\leq 1$  p.cent

#### Méthodes utilisées :

Dureté : Déterminer la dureté au moyen de l'appareil Schleuniger, ou équivalent.

Friabilité : Déterminer la friabilité selon la méthode décrite au chapitre, en utilisant 20 comprimés et en faisant tourner l'appareil pendant 4 minutes.

Désagrégation : Déterminer le temps de désagrégation.



**Etape 5 : Dépoudrage et transfert**

- Propreté

**Etapes 6 et 7 : Conditionnements primaire et secondaire**

*Consignes générales avant mise en route :*

- Vide de ligne
- Vérification de la conformité du numéro de lot sur chaque fût.
- Vérification de la conformité de l'aspect du produit

*Vérification de la conformité des articles de conditionnement :*

- Aluminium
- Polychlorure de vinyle (P.V.C)
- Etais
- Prospectus
- Vignettes

*Vérification des blisters :*

- Aspect
- Nombre
- Etanchéité



**V.2.4. SPECIFICATIONS DE LA COMPRIEUSE ROTATIVE**

Marque : Killian

Type : IMA E150 plus

Cadence : 30 000 à 165 000 comprimés/heure

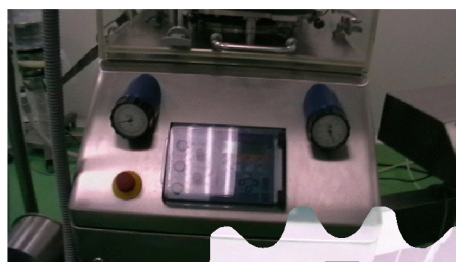
Diamètre minimum : 2 mm

Diamètre maximum : 20 mm

Compression : 10 tonnes



**Fig V.1** : La comprireuse rotative IMA E150plus



*Poste de commande de la E150plus montrant les manettes de réglage de la force de compression et du volume de charge de la chambre de compression.*



## V.2.5. SCHEMA DE FABRICATION ET DE CONTROLES EN COURS

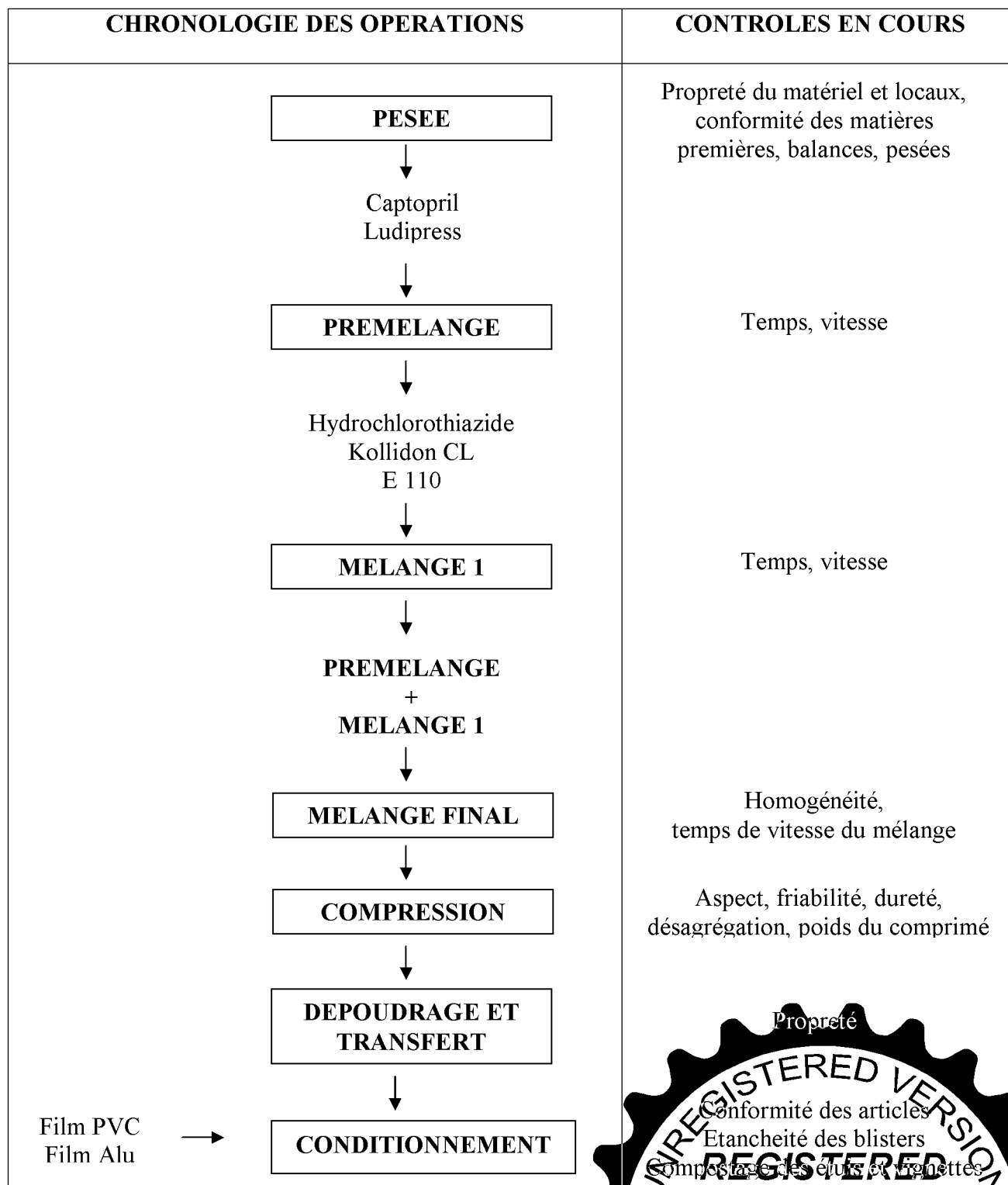


Figure V.2 : Schéma de fabrication et de contrôles en cours.





### V.3. CONTROLE DES MATIERES ADDITIVES

#### V.3.1 SPECIFICATIONS DES MATIERES ADDITIVES

#### LAQUE ALUMINIQUE DE JAUNE ORANGÉ S

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<p><b><u>CARACTERES</u></b> Aspect / Couleur</p>	poudre fine de couleur orange, pratiquement inodore
<p><b><u>IDENTIFICATION</u></b> Jaune orangé S - CCM Réaction de l'aluminium</p>	correspond au chromatogramme de référence positive
<p><b><u>ESSAI</u></b> Perte à la dessiccation Détermination du pH (sol. à 2 %)</p>	<p>≤ 17.0 % 3.5 - 5.5</p>
<p><b><u>DOSAGE DU JAUNE ORANGE S</u></b> Spectrophotométrie d'absorption UV</p>	11.0 % - 16.0 %

Tableau V.3 : Spécification du jaune orangé S



## LUDIPRESS: LACTOSE MONOHYDRATÉ

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<p><b><u>CARACTERES</u></b></p> <p>Aspect / Couleur</p> <p>Solubilité</p>	<p>poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche</p> <p>facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent</p>
<p><b><u>IDENTIFICATION</u></b></p> <p>Spectrophotométrie d'absorption I.R.</p> <p>CCM</p> <p>Réaction colorée</p> <p>Teneur en eau</p>	<p>comparable au spectre de référence</p> <p>correspond au chromatogramme de référence</p> <p>coloration rouge</p> <p>satisfait à l'essai décrit ci-dessous</p>
<p><b><u>ESSAI</u></b></p> <p>Aspect de la solution</p> <p>Acidité ou alcalinité</p> <p>Pouvoir rotatoire spécifique</p> <p>Absorbance - UV VIS</p> <p>– 400 nm (solution A)</p> <p>– 210 nm - 220 nm</p> <p>– 270 nm - 300 nm</p> <p>Métaux lourds</p> <p>Teneur en eau</p> <p>Cendres sulfuriques</p> <p>Contamination microbienne</p> <p>– Germes aérobies viables totaux</p> <p>– Escherichia coli</p>	<p>limpide et <math>\leq</math> JB<sub>7</sub></p> <p><math>\leq</math> 0.4 ml NaOH 0.1 M</p> <p>+ 54.4° à + 55.9° (substance anhydre)</p> <p><math>\leq</math> 0.04</p> <p><math>\leq</math> 0.25</p> <p><math>\leq</math> 0.07</p> <p><math>\leq</math> 5 ppm</p> <p>4.5 % - 5.5 %</p> <p><math>\leq</math> 0.1 %</p> <p><math>\leq</math> 10<sup>2</sup> U.I. / g</p> <p>absents</p>

Tableau V.4 : Spécification du lactose monohydrate



**KOLLIDON CL : CROSPOLIDONE**

<b>ANALYSES EFFECTUEES</b>	<b>NORMES</b>
<b><u>CARACTERES</u></b>	
Aspect / Couleur	poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopiques,
Solubilité	facilement solubles dans l'eau, dans l'alcool et dans le méthanol, peu solubles dans l'acétone, pratiquement insolubles dans l'éther.
<b><u>IDENTIFICATION</u></b>	
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	correspondant au spectre de référence
Réaction avec le dichromate de potassium	positive (formation d'un précipité jaune orangé)
Réaction avec le diméthylaminobenzaldéhyde	positive (coloration rose)
Réaction avec l'iode	positive (coloration rouge)
Solubilité dans l'eau	satisfait à l'essai
<b><u>ESSAIS</u></b>	
Aspect de la solution	limpide et $\leq$ solution témoin B <sub>6</sub> , JB <sub>6</sub> ou R <sub>6</sub>
Détermination du pH	de 3,0 à 5,0 si la constante $\leq$ 30 de 4,0 à 7,0 si la constante $\geq$ 30.
Aldéhydes	$\leq$ 500 ppm
Peroxydes	$\leq$ 400 ppm, exprimé en H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Hydrazine	$\leq$ 1 ppm
Vinylpyrrolidone	$\leq$ 10 ppm
Métaux lourds	$\leq$ 10 ppm
Teneur en eau	$\leq$ 5,0 %
Cendres sulfuriques	$\leq$ 0,1 %
Viscosité, exprimée en constante K	27,0 - 33,0 cps (90 % - 108,0 %)
<b><u>DOSAGE</u></b>	
Nitrogen	11.5 % - 12.8 %

Tableau V.5 : Spécification du KOLLIDON CL



### V. 3.2. DESCRIPTION DES METHODES DE CONTROLE DES MATIERES ADDITIVES

#### V. 3.2.1. JAUNE ORANGE S (LAQUE ALUMINIQUE DE)

##### DEFINITION

Laque colorée, obtenue par fixation du colorant jaune orangé S sur support d'alumine.

##### CARACTERES

Poudre fine de couleur orange, pratiquement inodore.

##### IDENTIFICATION

A. Opérez par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

Solution à examiner

Dans une fiole conique de 100 ml munie d'un bouchon rodé, introduisez 50 mg de substance à examiner et 25 ml d'un mélange à volumes égaux d'alcool et d'ammoniaque. Agitez mécaniquement pendant 10 minutes. Filtrez.

Solution témoin

Dissolvez 10 mg de jaune orangé S de référence dans le mélange à volumes égaux d'alcool et d'ammoniaque et complétez à 25 ml avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µl de chaque solution.

Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 50 volumes de n-butanol, de 25 volumes d'éthanol, de 25 volumes d'eau et de 10 volumes d'ammoniaque concentrée.

La tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner doit être semblable à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.



B. Dissolvez en chauffant doucement 15 mg de substance à examiner dans 2 ml d'acide chlorhydrique dilué et refroidissez. La solution doit donner la réaction de l'aluminium.

## ESSAI

### Perte à la dessiccation

Déterminée à l'étuve à 110°C pendant 2 heures, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 17,0 pour cent.

### Détermination du pH

Le pH d'une solution à 2 % est de 3,5 à 5,5.

## DOSAGE DU JAUNE ORANGÉ S

Introduisez 0,200 g de substance à examiner dans une fiole jaugée de 100ml.

Ajoutez 60 ml d'eau et 3,0 g de bitartrate de sodium. Chauffez au bain-marie jusqu'à complète dissolution puis refroidissez. Complétez au volume avec de l'eau et mélangez.

Prélevez 2,0 ml de cette solution et diluez à 200,0 ml avec de l'eau.

Préparez dans les mêmes conditions, une solution témoin à partir d'une prise d'essai de 36,0 mg de jaune orangé S de référence.

Mesurez les absorbances de la solution à examiner et de la solution témoin au maximum à 420 nm, en utilisant l'eau comme liquide de compensation.

Soient :

m = Masse de la prise d'essai de la substance à examiner (en g)

m' = Masse de la prise d'essai de la substance de référence (en g)

A = Absorbance de la solution à examiner

A' = Absorbance de la solution témoin

T = Titre de la substance de référence (%)

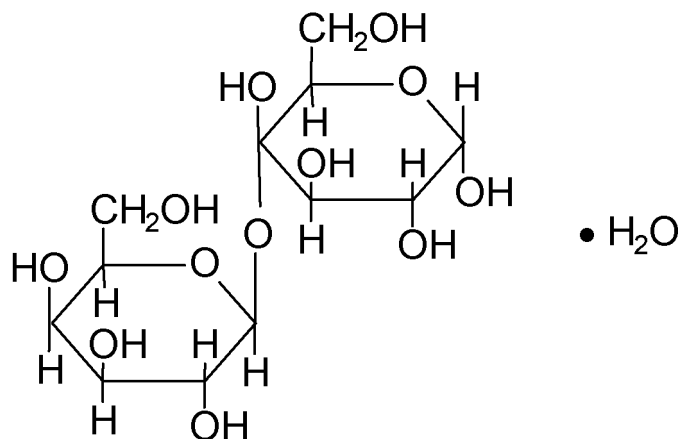
La teneur en colorant calculée à l'aide de la formule :

$$\frac{A \times m' \times T}{A' \times m}$$

Doit être comprise entre 11,0 % et 16,0 %.



## V. 3.2.2. LACTOSE MONOHYDRATE

**Lactosum monohydricum**

$C_{12}H_{22}O_{11}, H_2O$  Mr 360,3

**DEFINITION**

Le lactose monohydraté est le monohydrate de O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose.

**CARACTERES**

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

**IDENTIFICATION**

- A. Examinez par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, en comparant avec le spectre obtenu avec le lactose SCR.
- B. Opérez par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice pour CCM R.

Solution à examiner

Dissolvez 10 mg de lactose monohydraté dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.



**Solution témoin (a)**

Dissolvez 10 mg de lactose SCR dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.

**Solution témoin (b)**

Dissolvez 10 mg respectivement de fructose SCR, de glucose SCR, de lactose SCR et de saccharose SCR dans un mélange de 2 volumes d'eau et de 3 volumes de méthanol, puis complétez à 20 ml avec le même mélange de solvants.

Déposez séparément sur la plaque 2  $\mu$ l de chaque solution et séchez soigneusement les dépôts. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'eau, de 15 volumes de méthanol, de 25 volumes d'acide acétique glacial et de 50 volumes de chlorure d'éthylène, mesurés avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Répétez immédiatement le développement en renouvelant la phase mobile. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvériser uniformément une solution de 0,5 g de thymol dans un mélange de 5 ml d'acide sulfurique et de 95 ml d'alcool. Chauffez à 130°C pendant 10 min. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 4 taches nettement séparées.

- C. Dissolvez 0,25 g de lactose monohydraté dans 5 ml d'eau. Ajoutez 5 ml d'ammoniaque. Chauffez dans un bain-marie à 80°C pendant 10 min. Il se développe une coloration rouge.
- D. Le lactose monohydraté satisfait à l'essai de teneur en eau.

**ESSAI****Aspect de la solution**

Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'eau bouillante et complétez à 10 ml avec le même solvant. La solution est limpide.



**Acidité ou alcalinité**

Dissolvez en chauffant 6,0 g de lactose monohydraté dans 25 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. Refroidissez la solution et ajoutez 0,3 ml de solution de phénolphtaléine. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M.

**Pouvoir rotatoire spécifique**

Dissolvez 10,0 g de lactose monohydraté dans 80 ml d'eau en chauffant à 50°C. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,2 ml d'ammoniaque diluée. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 ml avec de l'eau. Calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 54,4° à + 55,9°.

**Absorbance**

Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'eau bouillante et complétez à 10,0 ml avec le même solvant (solution A). L'absorbance de la solution, mesurée à 400 nm n'est pas supérieure à 0,04. Prélevez 1,0 ml de solution A et complétez à 10,0 ml avec de l'eau. Examinez la solution de 210 nm à 300 nm. L'absorbance mesurée de 210 nm à 220 nm n'est pas supérieure à 0,25. L'absorbance mesurée de 270 nm à 300 nm n'est pas supérieure à 0,07.

**Métaux lourds**

Dissolvez 4,0 g de lactose monohydraté dans de l'eau en chauffant, ajoutez 1 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M et complétez à 20 ml avec de l'eau. 12 ml de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (5 ppm). Préparez la solution témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb).

**Teneur en eau**

Déterminée par semi-microdosage sur 0,50 g de lactose monohydraté, la teneur en eau est de 4,5 pour cent à 5,5 pour cent. Utilisez un mélange de 1 volume de formamide et 2 volumes de méthanol R comme solvant.





### **Cendres sulfuriques**

A 1,0 g de lactose monohydraté, ajoutez 1 ml d'acide sulfurique. Evaporez au bain-marie à siccité, puis calcinez jusqu'à masse constante. Le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

### **Contamination microbienne**

Le lactose monohydraté satisfait à une limite du nombre de germes aérobies viables totaux de  $10^2$  microorganismes par gramme, déterminé par dénombrement sur plaque. Le lactose monohydraté satisfait à l'essai d'Escherichia coli.

### **CONSERVATION**

En récipient étanche.

### **CARACTERISTIQUES LIEES A LA FONCTIONNALITE**

Le lactose monohydraté est principalement utilisé comme matière de remplissage/diluant dans les formes pharmaceutiques solides (comprimés et poudres). Les caractéristiques suivantes sont pertinentes en ce qui concerne ce type d'application.

### **Distribution de la taille des particules**

Opérez par diffraction laser ou tamisage analytique.

### **Masse volumique avant et après tassement**

Déterminez la masse volumique avant tassement et après tassement. Calculez l'indice

Hausner à l'aide de l'expression suivante :

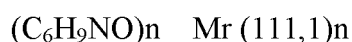
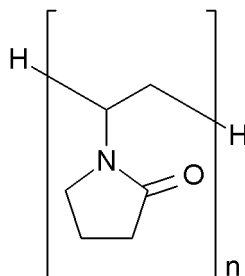
$$\frac{V_o}{V_f}$$

$V_o$  = volume de substance avant tassement

$V_f$  = volume de substance après tassement



## V. 3.2.3. CROSPVIDONE

**POVIDONE K-30****Povidonum****DÉFINITION**

La povidone est le poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)éthylène] et consiste en polymères linéaires de la 1-vinylpyrrolidin-2-one. La povidone contient au minimum 11,5 pour cent et au maximum 12,8 pour cent d'azote, calculé par rapport à la substance anhydre. Les différents types de povidone se caractérisent par leur viscosité en solution, exprimée par la constante K. La constante K de la povidone n'est pas inférieure à 90,0 pour cent ni supérieure à 108,0 pour cent de la valeur nominale ou de la moyenne de l'intervalle nominal.

**CARACTÈRES**

Poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopiques, facilement solubles dans l'eau, dans l'alcool et dans le méthanol, peu solubles dans l'acétone, pratiquement insolubles dans l'éther.

**IDENTIFICATION**

- A. Examinez par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les deux substances après dessiccation à 105 °C pendant 6 h, en comparant avec le spectre obtenu avec la povidone SCR. Enregistrez le spectre avec 4 mg de povidone.
- B. A 0,4 ml de solution S1, ajoutez 10 ml d'eau R, 5 ml d'acide chlorhydrique dilué R et 2 ml de solution de dichromate de potassium R. Il se forme un précipité jaune orangé.
- C. A 1 ml de solution S1, ajoutez 0,2 ml de solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1 et 0,1 ml d'acide sulfurique R. Il apparaît une coloration rose.



D. A 0,1 ml de solution S1, ajoutez 5 ml d'eau R et 0,2 ml d'iode 0,05 M. Il apparaît une coloration rouge.

E. La povidone est facilement soluble dans l'eau R.

## ESSAI

### Solution S

Dissolvez 1,0 g de povidone dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 20 ml avec le même solvant. Ajoutez la povidone à l'eau, par petites quantités, à l'aide d'un agitateur magnétique.

### Solution S1

Dissolvez 2,5 g de povidone dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 25 ml avec le même solvant. Ajoutez la povidone à l'eau, par petites quantités, à l'aide d'un agitateur magnétique.

### Aspect de la solution

La solution S est limpide.

### Détermination du pH

Le pH de la solution S est de 3,0 à 5,0 pour la povidone dont la constante K n'est pas supérieure à 30. Le pH de la solution S est de 4,0 à 7,0 pour la povidone dont la constante K est supérieure à 30.

### Aldéhydes

Solution à examiner

Dissolvez 1.0 g de povidone dans de la solution tampon phosphate dipotassique pH 9,0 R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Fermez hermétiquement le flacon et chauffez à 60°C pendant 1 h. Laissez refroidir à température ambiante.

Solution témoin

Dissolvez 0,100 g d'acétaldéhyde R récemment distillé dans de l'eau R à 4°C et complétez à 200,0 ml avec le même solvant. Laissez reposer à 4°C pendant 20 h. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec la solution tampon phosphate dipotassique pH 9,0 R.

Dans 3 cellules identiques pour spectrophotomètre, d'un trajet optique de 1 cm, introduisez respectivement 0,5 ml de solution à examiner, 0,5 ml de solution témoin et 0,5 ml d'eau R.



(blanc). A chaque cellule, ajoutez 2,5 ml de solution tampon phosphate dipotassique pH 9,0 R et 0,2 ml de solution de nicotinamide-adénine dinucléotide R. Mélangez et fermez hermétiquement. Laissez reposer à  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  pendant 2-3 min. Mesurez l'absorbance de chaque solution à 340 nm en utilisant de l'eau R comme liquide de compensation. A chaque cellule, ajoutez 0,05 ml de solution d'aldéhydedéshydrogénase R, mélangez et fermez hermétiquement. Laissez reposer à  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  pendant 5 min. Mesurez l'absorbance de chaque solution à 340 nm en utilisant de l'eau R comme liquide de compensation.

### **Peroxydes**

Dissolvez 2,0 g de povidone dans 50 ml d'eau R. A 25 ml de solution, ajoutez 2 ml de réactif au trichlorure de titane-acide sulfurique R. Laissez reposer pendant 30 min. Mesurez l'absorbance de la solution à 405 nm en utilisant comme liquide de compensation un mélange de 25 ml d'une solution de povidone à 40 g/l et de 2 ml d'une solution d'acide sulfurique R à 13 pour cent V/V. L'absorbance n'est pas supérieure à 0,35 (400 ppm, exprimé en  $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

### **Hydrazine**

Opérez par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice silanisé.

Utilisez des solutions récemment préparées.

Solution à examiner

Dissolvez 2,5 g de povidone dans 25 ml d'eau R. Ajoutez 0,5 ml d'une solution de salicyaldéhyde R à 50 g/l dans du méthanol R. Mélangez et chauffez au bain-marie à  $60^\circ\text{C}$  pendant 15 min. Laissez refroidir et agitez avec 2,0 ml de toluène R pendant 2 min. Centrifugez et utilisez la couche supérieure limpide.

Solution témoin

Dissolvez 9 mg de salicyaldéhyde-azine R dans du toluène R et complétez à 10 ml avec le même solvant. Prélevez 1 ml de cette solution et complétez à 10 ml avec du toluène R.

Déposez séparément sur la plaque 10  $\mu\text{l}$  de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm en utilisant un mélange de 1 volume d'eau R et de 2 volumes de méthanol R. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. S'il apparaît une tache correspondant à la salicyaldéhyde-azine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 ppm d'hydrazine).



### Vinylpyrrolidone

Opérez par chromatographie liquide.

Solution à examiner

Dissolvez 0,25 g de povidone dans la phase mobile et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (a)

Dissolvez 50 mg de 1-vinylpyrrolidin-2-one R dans du méthanol R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec du méthanol R. Prélevez 5,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

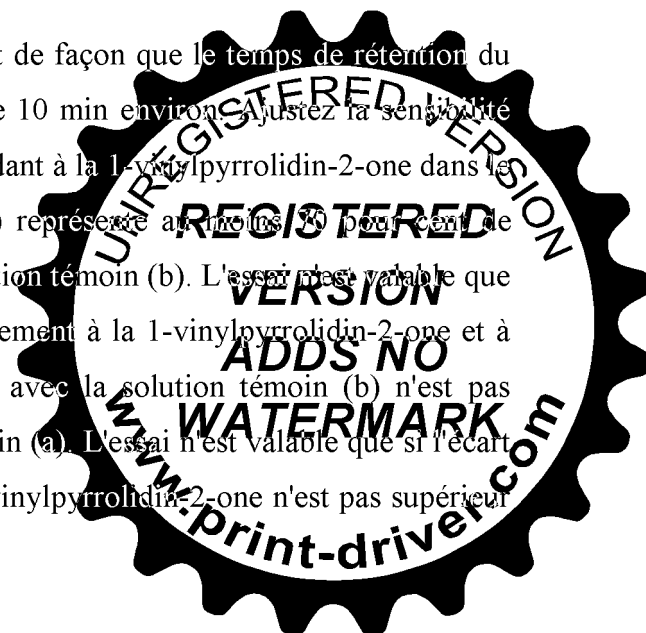
Solution témoin (b)

Dissolvez 10 mg de 1-vinylpyrrolidin-2-one R et 0,5 g d'acétate de vinyle R dans du méthanol R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant:

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4 mm, et une précolonne d'une longueur de 0,025 m et d'un diamètre intérieur de 4 mm, remplies toutes deux de gel de silice octylsilylé pour chromatographie R (5  $\mu$ m),
- comme phase mobile, un mélange de 1 volume de méthanol R et de 4 volumes d'eau R,
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 254 nm, en maintenant la température de la colonne à 40°C.

Injectez 50  $\mu$ l de solution témoin (a). Ajustez le débit de façon que le temps de rétention du pic correspondant à la 1-vinylpyrrolidin-2-one soit de 10 min environ. Ajustez la sensibilité du détecteur de façon que la hauteur du pic correspondant à la 1-vinylpyrrolidin-2-one dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) représente au moins 30 pour-cent de l'échelle totale de l'enregistreur. Injectez 50  $\mu$ l de solution témoin (b). L'essai n'est valable que si la résolution entre les pics correspondant respectivement à la 1-vinylpyrrolidin-2-one et à l'acétate de vinyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) n'est pas inférieure à 2,0. Injectez 5 fois 50  $\mu$ l de solution témoin (a). L'essai n'est valable que si l'écart type relatif de la surface du pic correspondant à la 1-vinylpyrrolidin-2-one n'est pas supérieur



à 2,0 pour cent. Injectez 50 µl de solution à examiner. Après chaque injection de solution à examiner, rincez la précolonne en y faisant passer la phase mobile à l'envers, avec le même débit que celui utilisé dans l'essai, pendant 30 min.

Calculez la teneur en 1-vinylpyrrolidin-2-one à partir de la surface des pics. La teneur en 1-vinylpyrrolidin-2-one n'est pas supérieure à 10 ppm.

### **Métaux lourds**

2,0 g de povidone satisfont à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2,0 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

### **Teneur en eau**

Déterminée par semi-microdosage sur 0,500 g de povidone, la teneur en eau n'est pas supérieure à 5,0 pour cent.

### **Cendres sulfuriques**

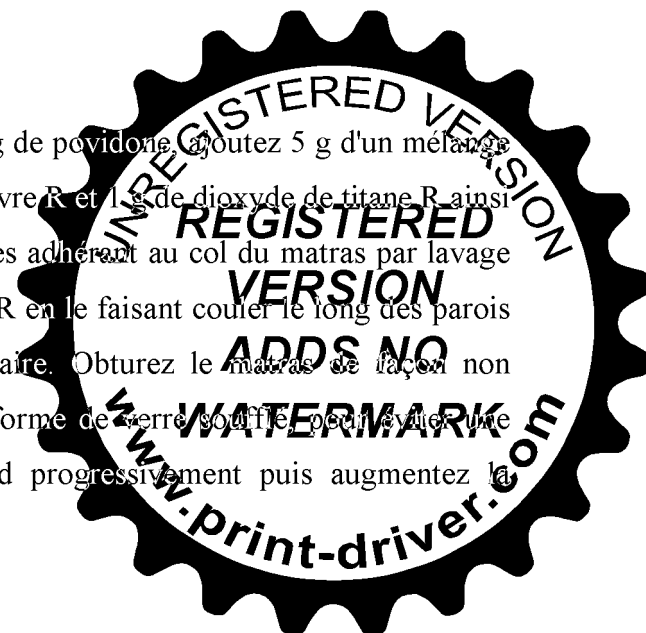
Déterminé sur 1,0 g de povidone, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

### **Viscosité, exprimée en constante K**

Si la valeur nominale de la constante K est égale ou inférieure à 18, utilisez une solution de povidone à 50 g/l. Si la valeur nominale de la constante K est supérieure à 18, utilisez une solution de povidone à 10 g/l. Si la valeur nominale de la constante K est supérieure à 95, utilisez une solution de povidone à 1,0 g/l. Laissez reposer pendant 1 h. Déterminez la viscosité de la solution à 25°C en utilisant le viscosimètre, le temps d'écoulement minimum étant de 100 s.

### **DOSAGE**

Dans un matras à minéralisation, introduisez 100,0 mg de povidone, ajoutez 5 g d'un mélange de 33 g de sulfate dipotassique R, 1 g de sulfate de cuivre R et 1 g de dioxyde de titane R, ainsi que trois billes de verre. Entraînez les parcelles solides adhérant au col du matras par lavage avec un peu d'eau R. Ajoutez 7 ml d'acide sulfurique R en le faisant couler le long des parois du matras puis mélangez par un mouvement circulaire. Obturez le matras de façon non hermétique, par exemple à l'aide d'une ampoule piriforme de verre soufflé, pour éviter une perte excessive d'acide sulfurique. Chauffez d'abord progressivement puis augmentez la



température jusqu'à forte ébullition avec condensation d'acide sulfurique sur le col du matras. Prenez les précautions nécessaires pour éviter de surchauffer la partie supérieure du matras. Continuez à chauffer pendant 45 min. Refroidissez, dissolvez la partie solide en ajoutant avec précaution 20 ml d'eau R au mélange puis refroidissez encore et transvasez dans un appareil à distiller par entraînement à la vapeur. A l'aide d'un entonnoir, ajoutez 30 ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium R puis rincez soigneusement l'entonnoir avec 10 ml d'eau R et distillez immédiatement en faisant passer la vapeur dans le mélange. Recueillez 80 ml à 100 ml de distillat environ dans un mélange de 30 ml d'une solution d'acide borique R à 40 g/l, de 3 gouttes de solution de vert de bromocrésol et de rouge de méthyle R et d'un volume d'eau R suffisant pour que la partie terminale du réfrigérant plonge dans le mélange. Vers la fin de la distillation, abaissez le récipient collecteur pour que la partie terminale du réfrigérant soit au-dessus de la surface de la solution acide et lavez l'extrémité du réfrigérant avec un peu d'eau R. Titrez le distillat par l'acide sulfurique 0,025 M jusqu'à ce que la couleur de la solution passe du vert au violet-rouge gris pâle en passant par le bleu-gris pâle ( $n_1$  ml d'acide sulfurique).

Renouvelez l'essai avec 100 mg de glucose R en remplacement de la povidone ( $n_2$  ml d'acide sulfurique 0,025 M).



## V.4. SPECIFICATION DU PRODUIT FINI

## CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE 50/25 mg, comprimé

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<b><u>CARACTERES</u></b> Aspect / Couleur	comprimé rose orangé, biconvexe, ovale et sécable
<b><u>IDENTIFICATION</u></b> <b>Captopril et hydrochlorothiazide</b> Chromatographie liquide  <b>Jaune orangé S</b> Chromatographie sur couche mince	 T <sub>R</sub> correspondent à ceux du chromatogramme de référence  correspond au chromatogramme de référence
<b><u>ESSAI</u></b> Masse moyenne Uniformité de masse > 200.0 mg ± 5.0 % (185.0 - 215.0 mg) > ± 10.0 % (< 170.0 mg et > 230.0 mg) Temps de désagrégation Perte à la dessiccation	 200.0 mg ± 5.0 % (185.0 mg – 215.0 mg)  max. 2 0 ≤ 15 minutes ≤ 5.0 %
<b><u>DOSAGE</u></b> par comprimé - CLHP Captopril Hydrochlorothiazide	 50.0 mg ± 10.0 % (45.0 mg - 55.0 mg) 25.0 mg ± 10.0 % (22.5 mg - 27.5 mg)

Tableau V.6 : Spécification du produit fini.





**V.4.1. CONTROLE DU PRODUIT FINI****CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE 50/25 mg,****comprimé****V.4.1.1. CARACTERES**

Comprimé rose orangé, biconvexe, ovale et sécable.

**V.4.1.2. IDENTIFICATION****Captopril et hydrochlorothiazide**

Elle est réalisée sur les chromatogrammes obtenus dans le dosage. Les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner doivent être semblables quant à leur temps de rétention aux pics de captopril et d'hydrochlorothiazide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.



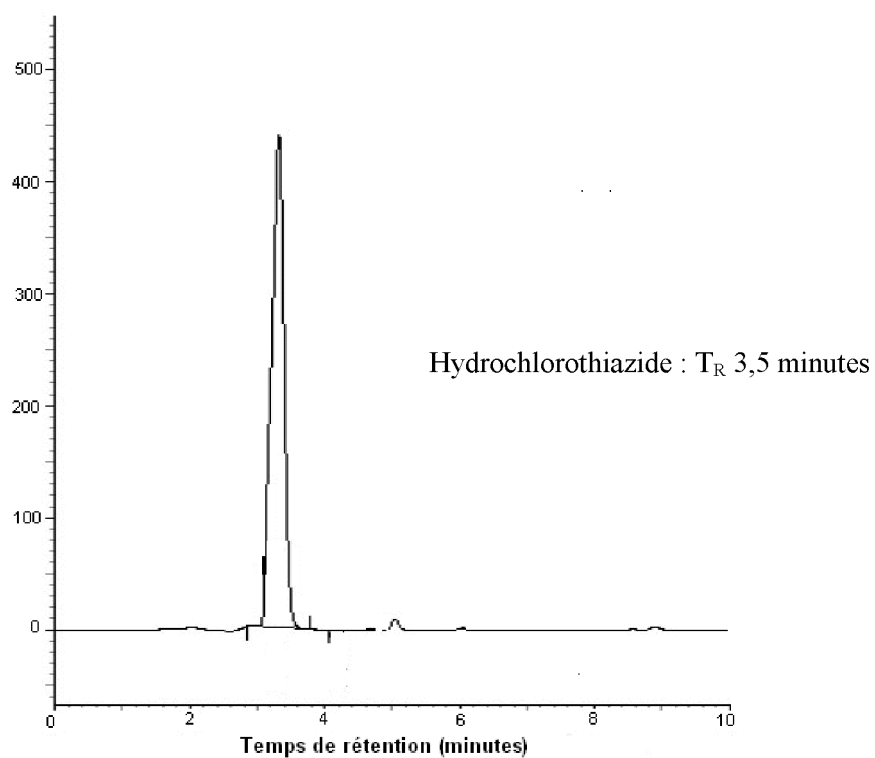


Figure V.3 : Temps de rétention de la solution témoin de l'hydrochlorothiazide

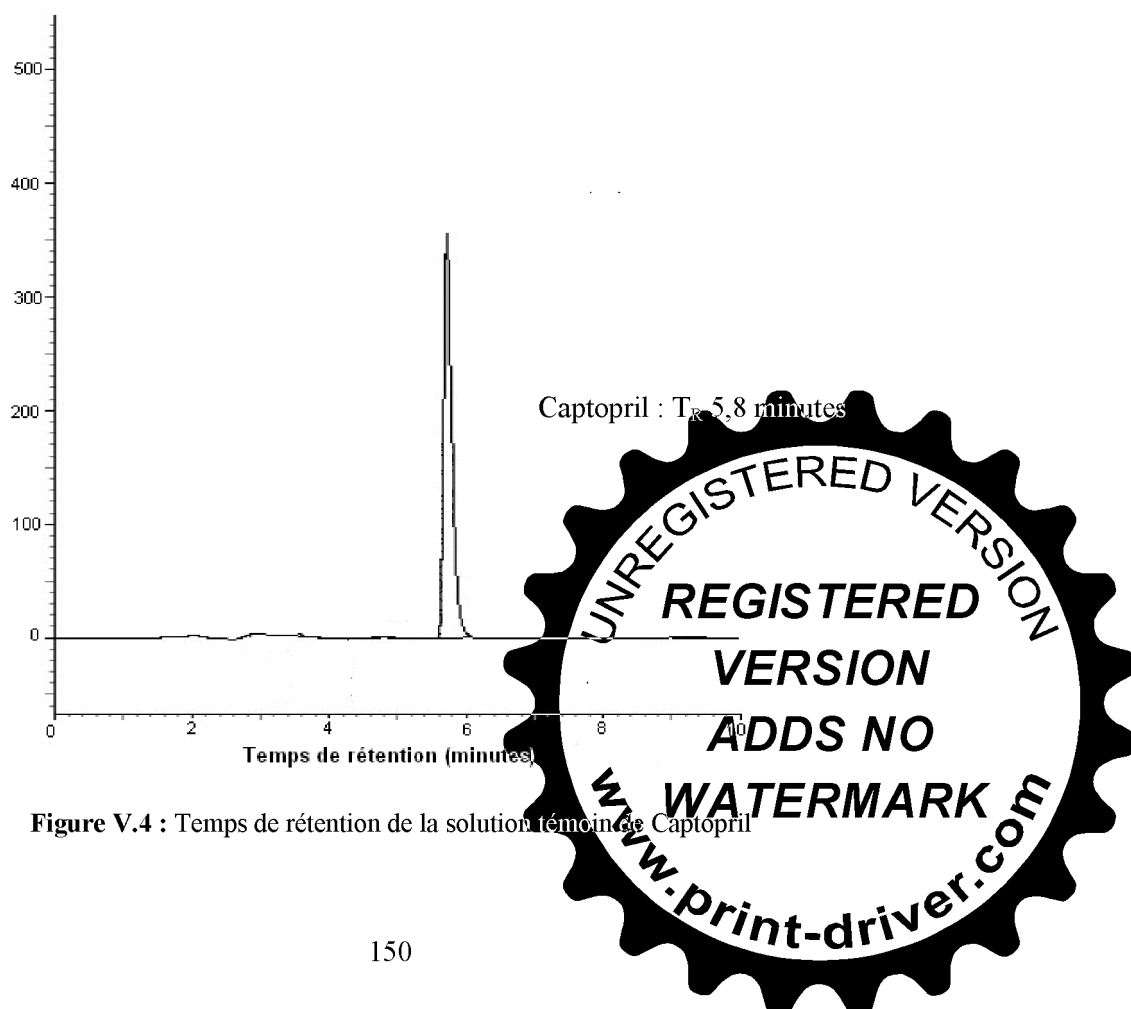


Figure V.4 : Temps de rétention de la solution témoin de Captopril

### V.4.1.3. ESSAI

#### Masse moyenne

La masse moyenne est déterminée sur 20 comprimés. Elle doit être comprise entre 190,0 mg et 210,0 mg ( $200,0 \text{ mg} \pm 5,0 \%$ ).

**Masse moyenne obtenue : 199,21 mg**

#### Uniformité de masse

La masse individuelle de deux au plus sur vingt comprimés peut s'écarter de la masse moyenne de  $\pm 5,0 \%$  ( $\text{max. } 2 > 190,0 \text{ mg} - 210,0 \text{ mg}$ ); mais la masse d'aucun comprimé ne peut s'écarter de  $\pm 10,0 \%$  ( $0 > 190,0 \text{ mg} - 210,0 \text{ mg}$ ).

**La masse individuelle inférieure était de 196,56 mg et la masse individuelle supérieure était de 206,42 mg. Par conséquent, sur les 20 comprimés pesés individuellement, aucun comprimé ne s'est écarté de la masse moyenne de plus de 5%.**

#### Temps de désagrégation

Le temps de désagrégation ne doit pas être supérieur à 15 minutes.

**Temps de désagrégation moyen obtenu pour 4 comprimés : 5 minutes**

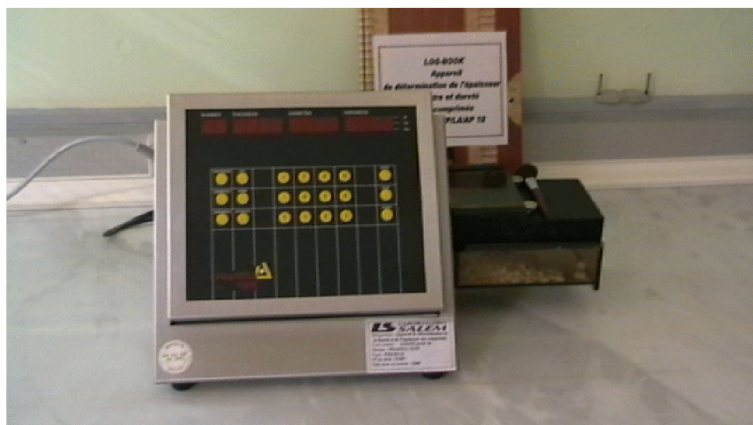


Figure V.5 : appareil de mesure du temps de désagrégation.

### Dureté des comprimés :

La dureté des comprimés est déterminée d'un appareil type Schleuniger (Pharmatest), selon la pharmacopée internationale.

**La dureté moyenne calculée sur 10 comprimés était de 22 Kilo Pascal**



**Figure V.6 :** appareil de détermination de la dureté des comprimés.

### Friabilité des comprimés :

Elle est déterminée selon la méthode décrite dans la pharmacopée internationale, en utilisant 20 comprimés et en faisant tourner l'appareil pendant 100 tours.

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

#### *Appareillage*

Utilisez un tambour rotatif d'un diamètre intérieur de 283 mm à 291 mm et d'une hauteur de 36 mm à 40 mm, constitué d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique. L'une des faces du tambour est amovible. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, selon une trajectoire curviligne de rayon intérieur compris entre 75,5 mm et 85,5 mm. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25



$\pm 1$  tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.

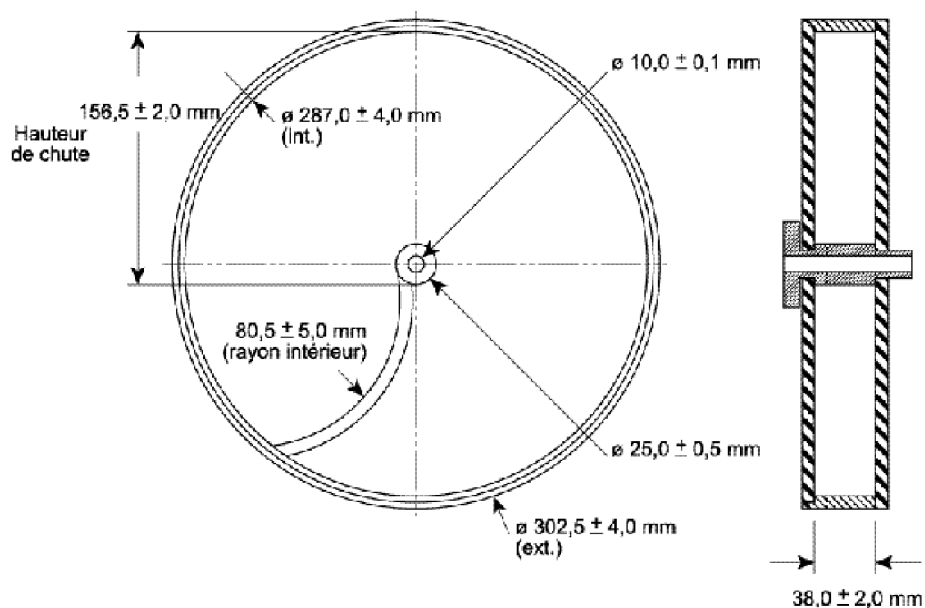


Figure V.7 : appareil de détermination de la friabilité des comprimés.

### MODE OPERATOIRE

Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 0,65 g, prélevez un échantillon de 20 comprimés ; dans le cas de comprimés de masse unitaire supérieure à 0,65 g, prélevez 10 comprimés. Placez les comprimés sur un tamis n° 1 000 et éliminez les poussières libres au moyen d'air comprimé ou d'une brosse douce. Pesez précisément les comprimés et placez-les dans le tambour. Procédez à 100 rotations, puis sortez les comprimés



du tambour. Éliminez les poussières libres comme indiqué précédemment. Si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé, pesez-les au milligramme près.

En règle générale, l'essai est effectué sans répétition. Toutefois, si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse est supérieure à 1 pour cent, répétez l'essai à 2 reprises et calculez la moyenne des 3 résultats. La perte de masse maximale considérée comme acceptable, pour la plupart des produits, est de 1 pour cent de la masse des comprimés soumis à l'essai.

Dans le cas des comprimés de diamètre égal ou supérieur à 13 mm, il peut apparaître des problèmes de reproductibilité liés à l'irrégularité du mouvement. Ajustez alors la position du tambour afin d'éviter l'agglutination des comprimés en position de repos, qui les empêche de tomber librement. En général, ce résultat peut être obtenu en inclinant le tambour de telle sorte que son axe forme un angle de  $10^\circ$  avec la base.

### *Expression des résultats*

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse, et calculée en pourcentage de la masse initiale.

**La perte de masse obtenue dans les conditions opératoires décrites est égale à 0,95%**



### Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage  $m/m$ .

Elle est déterminée à l'étuve à 80°C pendant 3 heures à une pression ne dépassant pas 670 Pa (5 Torr) sur une prise d'essai de 1,0 g de comprimés pulvérisés, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 5,0 pour cent.

Placez la quantité prescrite de la substance à examiner dans un flacon à tare, desséché lui-même au préalable dans les conditions précisées pour la substance à examiner. La dessiccation de la substance se fait jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite à l'aide d'un des procédés décrits ci-dessous.

**La Perte à la dessiccation obtenue dans les conditions spécifiées était de 2,3%**



Figure V.8 : photo du dessiccateur.





#### V.4.1.4. DOSAGE DU CAPTOPRIL ET DE L'HYDROCHLOROTHIAZIDE DANS LE PRODUIT FINI

On opère par chromatographie liquide

##### Conditions chromatographiques :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 25 cm et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de micro-Bondapak Phényl (SGE),
- comme phase mobile, à un débit de 2,0 ml/min, un mélange de 25 volumes de méthanol, 75 volumes d'eau et de 0,05 volumes d'acide phosphorique,
- comme détecteur, un spectrophotomètre UV réglé à 210 nm,

##### Spécifications de l'appareil chromatographe liquide de haute pression

Marque : JASCO

Détecteur : UV-1575

Pompe : PU-1580

Unit de gradient : LG-1580-02

Dégazeur : Gastor



Figure V.9 : HPLC Jasco



**Solution à examiner**

Introduisez un comprimé dans une fiole jaugée de 100 ml, ajoutez 80 ml de méthanol et portez dans un bain à ultrasons pendant 15 minutes. Complétez ensuite à 100 ml avec du méthanol. Centrifugez à 2500 tours/minute pendant 15 minutes ou filtrez sur filtre Millipore.

Répétez cette opération sur chacun des 9 autres comprimés.

**Solution témoin**

Dans une même fiole jaugée de 100 ml, dissolvez 50 mg de captopril de référence et 25 mg d'hydrochlorothiazide de référence dans du méthanol puis complétez au volume avec le même solvant.

Injectez séparément 20 µl de chacune des solutions.

Dans les conditions opératoires indiquées ci-dessus, les temps de rétention sont approximativement les suivants :

Hydrochlorothiazide : 3,4 minutes

Captopril : 5,9 minutes

**Dosage du captopril**

Soient pour chaque comprimé :

S = Surface du pic de captopril dans le chromatogramme de la solution à examiner

S' = Surface du pic de captopril dans le chromatogramme de la solution témoin

m' = Masse de la prise d'essai du captopril de référence en mg

$$\frac{S \times m'}{S'}$$

Calculez la moyenne des 10 résultats : elle doit être comprise entre 45,0 mg et 55,0 mg (50,0 mg ± 10,0 %).



**Expression des résultats**

Masse de la prise d'essai du captopril de référence : 49,85 mg

Surface du pic de la solution témoin : 550 267,00

Surface des pics obtenus pour chaque comprimé :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
532 456,21	536 765,56	543 127,00	546 976,76	538 798,78	551 234,12	542 789,65	549 876,11	547 897,31	546 123,75

Dosage obtenu par comprimé (en mg)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
48,24	48,63	49,20	49,55	48,81	49,94	49,17	49,81	49,64	49,47

**Dosage moyen en captopril par comprimé: 49,25 mg**

**Dosage de l'hydrochlorothiazide**

Soient pour chaque comprimé :

S = Surface du pic d'hydrochlorothiazide dans le chromatogramme de la solution à examiner

S' = Surface du pic d'hydrochlorothiazide dans le chromatogramme de la solution témoin

m' = Masse de la prise d'essai de l'hydrochlorothiazide de référence en mg

$$\frac{S \times m'}{S'}$$

Calculez la moyenne des 10 résultats : elle doit être comprise entre 22,5 mg et 27,5 mg (25,0 mg ± 10,0 %).



*Expression des résultats*

Masse de la prise d'essai du l'hydrochlorothiazide de référence : 25,17 mg

Surface du pic de la solution témoin : 703 654,56

Surface des pics obtenus pour chaque comprimé :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
693 876,21	694 657,45	698 870,12	699 342,45	699 678,54	701 245,15	697 889,67	698 981,35	699 765,78	697 666,56

Dosage obtenu par comprimé (en mg)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
24,82	24,85	25,00	25,02	25,03	25,08	24,96	25,00	25,03	24,96

**Dosage moyen en hydrochlorothiazide par comprimé: 24,97 mg**



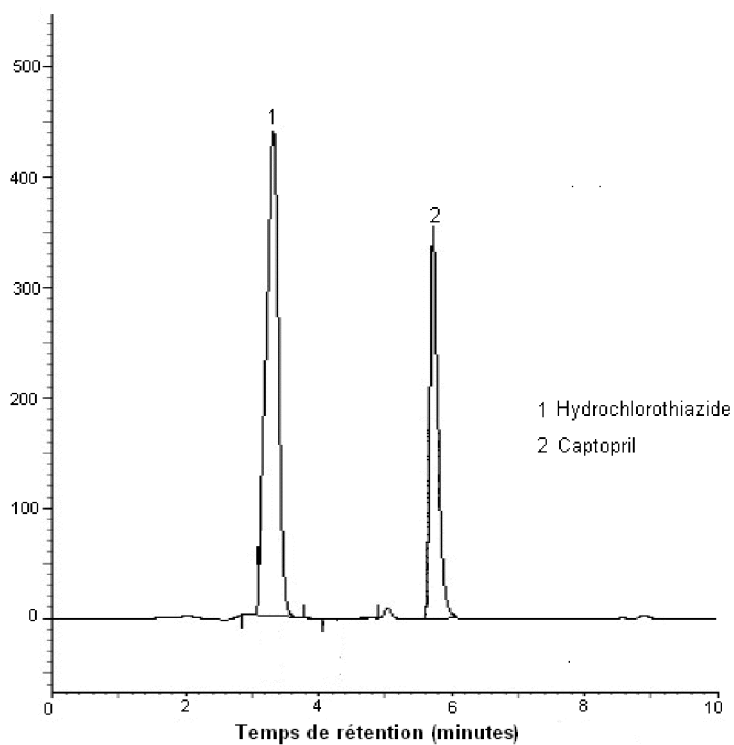


Figure V.10 : Exemple de temps de rétention obtenu avec les comprimés de captopril/hydrochlorothiazide



## V.4.2. RESULTATS DU CONTROLE DU PRODUIT FINI

<i>Produit : CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE 50/25 mg, comprimé</i>		
	RESULTATS	NORMES
<b><u>CARACTERES</u></b>		
Aspect / Couleur	conforme	comprimé rose orangé, biconvexe, ovale et sécable
<b><u>IDENTIFICATION</u></b>		
<b>Captopril et hydrochlorothiazide</b>		
Chromatographie liquide	conforme	T <sub>R</sub> correspondent à ceux du chromatogramme de référence
<b><u>ESSAI</u></b>		
Masse moyenne	198,5 mg	200.0 mg ± 5.0 % (190,0 à 210,0 mg)
Uniformité de masse		
> 200.0 mg ± 5.0 % (190,0 à 210,0 mg)	0	max. 2
> ± 10.0 % (< 180.0 mg et > 220.0 mg)	0	0
Temps de désagrégation	5 minutes	≤ 15 minutes
Perte à la dessiccation	0,95 %	≤ 5.0 %
<b><u>DOSAGE</u> par comprimé - CLHP</b>		
Captopril	49,25 mg	50.0 mg ± 10.0 % (45.0 mg - 55.0 mg)
Hydrochlorothiazide	24,97 mg	25.0 mg ± 10.0 % (22.5 mg - 27.5 mg)

Tableau V.7 : résultats du contrôle du comprimé fini



## V.5. ETUDE COMPARATIVE DE LA FORMULATION DEVELOPPEE PAR RAPPORT A UNE FORMULATION DU COMMERCE.

En plus des tests physico-chimiques et pharmacotechniques décrits ci-dessus et qui nous ont permis de comparer les comprimés que nous avons fabriqués avec ceux qui sont actuellement commercialisés, nous avons voulu étudier le test comparatif de la dissolution qui est un test décisif quant à la détermination de la qualité d'un produit pharmaceutique.

### V.5.1. LE TEST A LA DISSOLUTION

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides telles que les comprimés ou les capsules.

Les conditions opératoires sont celles dictées par la pharmacopée internationale :

- Utilisation de l'appareil à panier
- Un bain-marie ajusté à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Un milieu de dissolution composé d'une solution d'acide chlorhydrique 0,01M
- Le dosage de la substance active est effectué par chromatographie liquide avec détection par ultraviolet.

#### *Appareil à panier*

L'appareil utilisé est un appareil à 6 récipients (marque ERWEKA) muni d'un agitateur constitué par une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixé un panier cylindrique ; le panier se compose de 2 parties ; la partie supérieure est une plaque percée d'un orifice de 2 mm soudée à la tige de l'agitateur ; la partie inférieure, cylindrique, est constituée par une toile soudée ; sauf indication contraire, les fils ont un diamètre de 0,254 mm et l'ouverture des mailles carrées est de 0,381 mm ; elle est bordée à chaque extrémité par une étroite bande métallique ; la partie inférieure qui est amovible, est destinée à recevoir l'échantillon à examiner. Elle se fixe sur la partie supérieure du panier par 3 attaches-ressorts, ou par tout autre moyen approprié permettant de la maintenir en place pendant la rotation de telle sorte que son axe et celui du récipient coïncident ; pour les essais en milieu acide dilué, un panier à



placage d'or de  $2,5 \mu\text{m}$  d'épaisseur peut être utilisé ; la distance entre le panier et le fond intérieur du récipient doit être de  $25 \pm 2 \text{ mm}$  ; la partie supérieure de la tige de l'agitateur est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse ; la rotation de l'agitateur est uniforme, sans oscillation importante ;

Le bain d'eau thermostaté permet de maintenir la température du milieu de dissolution à  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

### *Milieu de dissolution*

Solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,01 M (Milieu de dissolution). Dissolvez 1 volume d'acide chlorhydrique 1 M avec 100 volumes d'eau purifiée et dégazée dans une fiole jaugée de 5000 ml. Préparez 10 litres de ce milieu de dissolution.



Figure V.11 : appareil de dissolution des comprimés.



### V.5.2. RAPPEL DES FORMULES UNITAIRES DE FABRICATION DES COMPRIMES SOUMIS A L'ESSAI.

#### 1/ Comprimé développé

Pour un comprimé fini pesant 200,00 mg

<b>PRINCIPE ACTIF</b>	
Captopril	50,0 mg
Hydrochlorothiazide	25,0 mg
<b>EXCIPIENTS</b>	
Ludipress (diluante)	110,0 mg
Kollidon CL (désintégrant)	14,2 mg
Laque aluminique de jaune orangé S (E110) (colorant)	0,8 mg

#### 2/ Comprimé du commerce

Pour un comprimé fini pesant 300,00 mg

<b>PRINCIPE ACTIF</b>	
Captopril	50.0 mg
Hydrochlorothiazide	25.0 mg
<b>EXCIPIENTS</b>	
Lactose monohydraté	68.7 mg
Cellulose microcristalline	118.5 mg
Amidon prégélatinisé	30.0 mg
Laque aluminique de jaune orangé S (E110)	1.5 mg
Stéarate de magnésium	0.3 mg
Acide stéarique	6.0 mg

### V.5.3. MODE OPERATOIRE

On place 900 ml de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,01 M dans chacun des six récipients, la température du milieu de dissolution étant maintenue à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un bain thermostaté.

On place ensuite un comprimé de la formulation fabriquée par nos soins dans chacun des 3 paniers de devant (qui doit être sec), et un comprimé de la formule commerciale dans chacun des 3 paniers situés à l'arrière.

Les paniers sont alors abaissés de telle manière que leur bord inférieur soit à  $2,5 \pm 0,2$  cm du fond du récipient. On met le dispositif de rotation en route à la vitesse de 100 tours/min.

On prélève aux moments prescrits des aliquotes de 5 ml dans chaque récipient de dissolution en utilisant une seringue et des tubes plastique.





On filtre les prélèvements sur filtres Millipore, on rejette les 3 premiers ml de filtrats.

20  $\mu$ l du filtrat sont injectés dans la colonne HPLC et les chromatogrammes enregistrés

On aura auparavant préparé une solution témoin dans les mêmes conditions ci-dessus décrites dans le dosage des principes actifs.

Les surfaces sous la courbes seront déterminées et les dosages en hydrochlorthiazide et captopril calculés

**Dans les conditions opératoires décrites, au minimum 75 % de captopril et d'hydrochlorothiazide doivent être dissous après 30 minutes.**



**V.5.4. EXPRESSION DES RESULTATS**

Il a été décidé en se référant à la méthode décrite par la *Food and Drug Administration (FDA)* de faire des prélèvements toutes les 5 minutes jusqu'à la trentième minutes, ensuite toutes les 10 minutes jusqu'à une heure.

1/ Pourcentage moyen de dissolution des deux principes actifs dans la formulation développée :

<b>Temps</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>60</b>
<b>% hydrochlorothiazide</b>	55,89	76,50	86,13	92,57	97,58	100,15	100,07	99,95	100,10
<b>% captopril</b>	80,12	86,65	96,55	97,54	99,86	100,12	100,00	80,12	99,98

2/ Pourcentage moyen de dissolution des deux principes actifs dans la formulation commerciale (Captopril/Hydrochlorothiazide 50/25 mg Merck):

<b>Temps</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>60</b>
<b>% hydrochlorothiazide</b>	51,33	71,54	81,21	90,75	96,43	99,78	100,05	100,33	100,22
<b>% captopril</b>	63,22	80,12	86,65	96,55	97,54	99,86	100,12	100,00	100,00



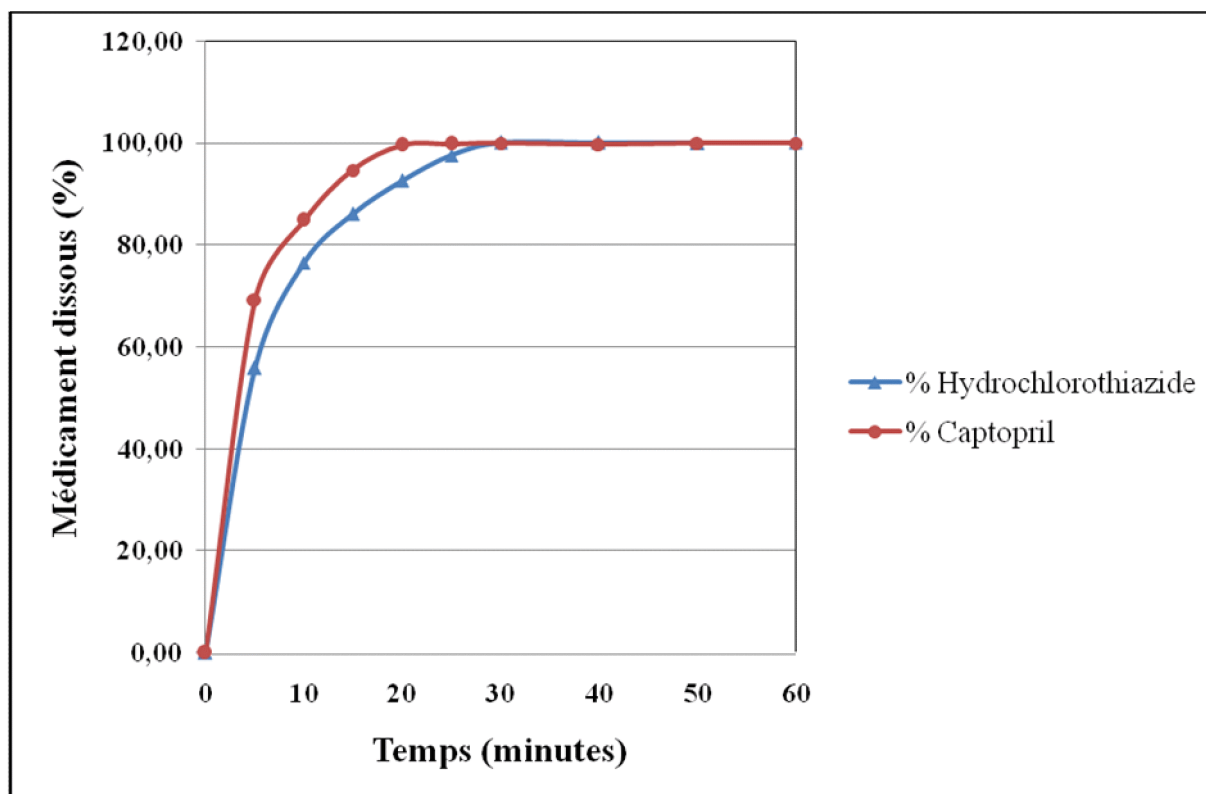


Figure V.12 : Vitesse de dissolution des comprimés développés

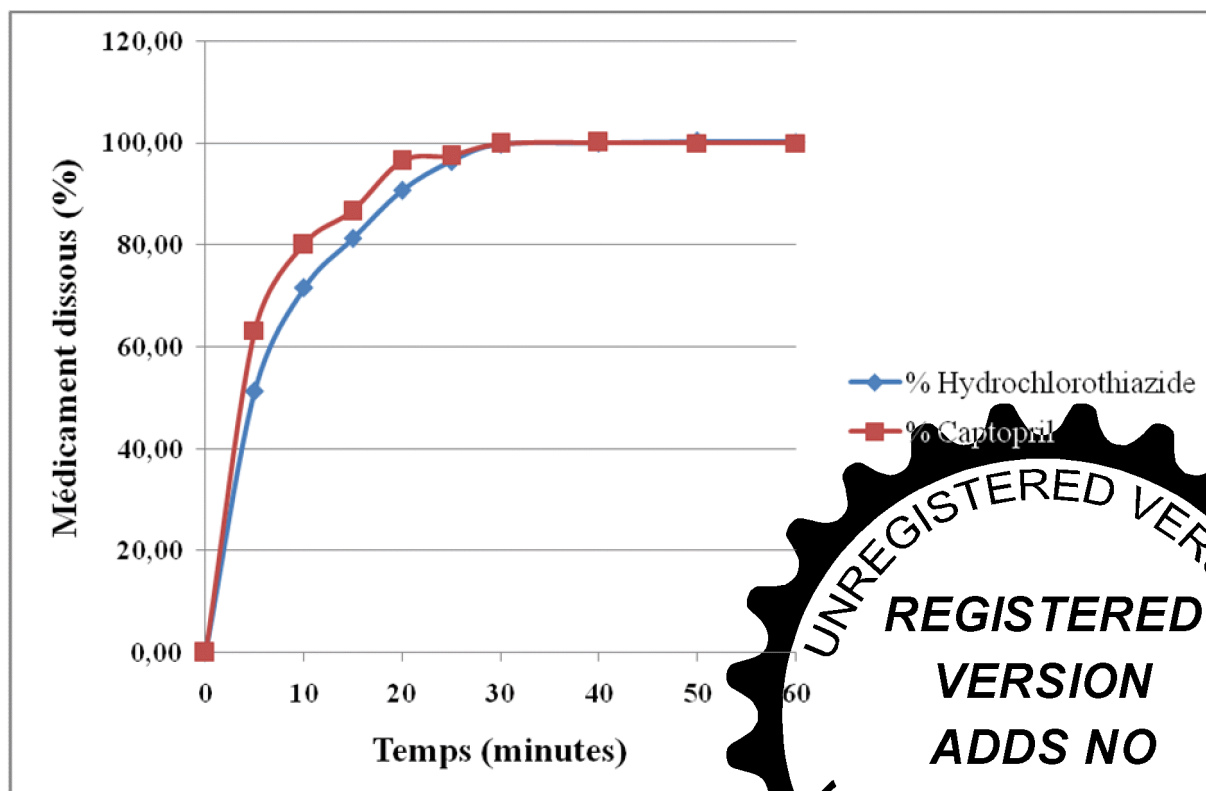


Figure V.13 : Vitesse de dissolution des comprimés du commerce

## **CHAPITRE VI. DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE**



## VI.1. DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE

Les comprimés obtenus par compression directe à partir des mélanges utilisés dans ce plan d'expériences présentent les mêmes fonctionnalités que les comprimés du commerce.

Dans cette étude nous avons contrôlé l'uniformité de masse, l'uniformité de teneur en PA, le temps de désagrégation, la vitesse de dissolution, la dureté, secabilité et friabilité ; tout ces tests de la pharmacopée ont bien été conformes en comparant avec ceux de la spécialité mise sur le marché.

La réalisation de ce travail nous a permis :

1/ de suivre et de participer à la décision de toutes les étapes de fabrication d'un médicament composé sous forme de comprimés, de la recherche de la formule de fabrication à la mise à disposition du produit fini. La maîtrise des outils nécessaires à la fabrication des comprimés (mélangeur planétaire, machine à comprimer) est un acquis.

2/ La caractérisation, l'identification et les essais des matières premières décrits dans la pharmacopée internationale, faisant appel à un grand nombre de méthodes analytiques (HPLC, spectrophotométrie UV et IR, tests de désagrégation, de friabilité, de dureté, de dissolution, ...) sont désormais maîtrisés.

3/ Les résultats obtenus, en termes de caractères organoleptiques, physico-chimiques ou pharmacotechniques sont très satisfaisants et répondent aux normes édictées par la pharmacopée.

4/ Au sujet de la formulation, l'utilisation d'excipients nouveaux est à mettre au chapitre de l'apport original de ce memoire. En effet, c'est la première fois que la combinaison Ludipress/Kollidon Cl a été utilisée dans la formulation d'une composition pharmaceutique comportant deux principes actifs ayant des caractères chimiques et physiques différents.

5/ Le test de dissolution réalisé par rapport à celui d'une formulation du commerce confirme s'il en est la viabilité de la formulation développée par nos soins.

Au terme de ce travail, nous espérons avoir contribué à élargir le domaine d'application de ces deux excipients, concept passionnant se situant à l'interface de l'analytique et de la galénique et capable de révolutionner les méthodes de libération des lots industriels de médicaments.



L'étude approfondie de la nature des excipients et des principes actifs est un outil performant pour étudier les nombreux facteurs influençant l'obtention d'un mélange homogène de poudres destiné à la fabrication d'une forme solide divisée. Les autorités réglementaires exigent que l'étape de mélange d'un médicament produit à l'échelle industrielle soit parfaitement validée. Une validation rigoureuse nécessite une expérimentation longue donc coûteuse pour explorer de manière la plus exhaustive possible les facteurs influençant l'obtention d'une poudre ayant un degré d'homogénéité acceptable. Les moyens actuels pour effectuer cette validation utilisent des sondes de prélèvement au sein de la poudre dans la cuve du mélangeur.

En outre, quand le mélange des poudres est destiné à la compression directe, des opérations supplémentaires de validation sont exigées afin de démontrer que la poudre homogène ne se démixte pas en cours de fabrication des comprimés. Dans ce but, il est recommandé de fabriquer trois lots successifs de comprimés et d'effectuer des prélèvements de comprimés en début, au milieu et à la fin de la fabrication puis de doser la substance active dans ces échantillons de comprimés. Les résultats de ces prélèvements doivent démontrer l'absence d'une dérive significative de la teneur moyenne en substance active du début à la fin de la fabrication. A nouveau, ces essais de validation supplémentaires sont longs car ils font appel à des méthodes analytiques qui ne fournissent pas immédiatement le résultat de la teneur de la substance active dans les comprimés.

La technologie analytique des procédés est un moyen rapide et fiable pour effectuer une validation approfondie d'un procédé de mélange mais aussi du procédé de fabrication du comprimé. Elle permet de suivre en temps réel et de manière non destructive la cinétique de mélange de la poudre et donc d'étudier en un temps beaucoup plus court de nombreux facteurs influençant l'obtention d'un mélange homogène. Une validation de la méthode de fabrication des comprimés est également possible en un temps plus court grâce à un dosage rapide et non destructif des substances actives dans les comprimés. On peut dire que dans le domaine des poudres et granulés destinés à la fabrication des comprimés pharmaceutiques différents niveaux des méthodes de caractérisation en relation avec la fonctionnalité des matières : le niveau moléculaire, le niveau particulaire, le niveau vrac et le niveau de faisabilité sur machine facilitent le développement de nouvelles formulations et la validation des méthodes de fabrication industrielle des comprimés.



## VI.2. PERSPECTIVES

La polythérapie unique (utilisation de deux et plus principes actifs dans une même formulation) est une exigence des thérapeutiques modernes, car elle met en avant plusieurs avantages, parmi eux une plus grande discipline et une fidélité dans le suivi du traitement (suppression de l'oubli du suivi du traitement), ainsi qu'une diminution des coûts de traitement. Nous assistons actuellement à la formulation de spécialités pharmaceutiques contenant jusqu'à cinq principes actifs différents destinés à agir à une étape ou à une autre de la physiopathologie des maladies notamment chroniques (HTA, diabète, etc...).

Toutefois les techniques de fabrication de ces médicaments exigent l'utilisation d'excipients composés nouveaux capables de donner des formulations stables et surtout efficaces sur le plan thérapeutique.

L'utilisation des deux excipients étudiés dans ce travail (Ludipress et Kollidon CL) dans la formulation d'une spécialité pharmaceutique combinant plusieurs antihypertenseurs d'action diverse (diurétique, beta bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion, etc...) est à envisager.



# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES





## BIBLIOGRAPHIE

1. GANZENGE J, "Le préparateur en pharmacie, dossier 6 toxicologie, galénique" Edition médicales internationales, Décembre 2000.
2. GANZENGE J, "Le préparateur en pharmacie, dossier 5 pharmacologie" Editions médicales internationales, Décembre 2000.
3. HOGAN, J.E., "Film-coating materials and their properties in Pharmaceutical Coating Technology", Cole, G., Hogan, J., and Aulton, M.E., Eds., Taylor and Francis, London, 1995.
4. VAN SAVAGE, G. and RHODES, C.T., "The sustained release coating of solid dosage forms: a historical review, Drug Dev". Industrial Pharm., 21(1), 93, 1995.
5. LE HIR. A., YVES COHEN., "Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments" ; 8<sup>ème</sup> édition.
6. LIBERMAN. H.A. and LACKMAN. L., MARCEL DEKKER "Pharmaceutical dosage forms: Tablets", vol. 1 and 2, Edited by: New York (1980)
7. ROSSETTO. Y, "Pharmacotechnie industrielle" 41, I.M.T; Editions (1998)
8. GIBSON. M Editor, "Pharmaceutical performulation and formulation : A practical guide from comdidate drug selection to commercial dosage form", Interpharm Press, (2002)
9. DELATTRE. L, "Matériaux pulvérulents et granulaires utilisés dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques" ; Bulletin de la société royale des sciences de liège, Vol. 72, 5, p. 317-339 (2003)
10. BOUSSAOUD. B., « Diagnostic en génie pharmaceutique», rapport de stage de fin d'études de DEA Automatique Industrielle, UCBL, 2002-2003.
11. CARTILLIER, L., "Contribution à l'étude du mélange de poudres à principe actif cohésif et faiblement dosé". 1987.
12. MASSOL-CHAUDEUR, S. ; "Caractérisation de l'état de mélange de ... des mélanges faiblement dosés". 2000.
13. RIPPPIE, G." The theory and practice of industrial pharma... 1986, pp. 3-20.
14. MONY; "Conditions d'obtention d'un mélange homog... 1986
15. LACEY, P. M. C.; "Developments in the theory of particle mixing", J. of Appl. Chem. 1954, 4, 257-268.
16. SCHOFIELD, C.; "Assessing mixture by autocorrela... n", Trans. Instn. Engrs. 1970, 48, T28-T34.



17. HERSEY; "Ordered mixing: a new concept in powder practice. Powder Technology" 1975, 11, 41-44.
18. YIP, W. Y; HERSEY, J. A.; "Ordered or random mixing: choice of system and mixer". Drug Development and Industrial Pharmacy 1977, 3, 429-438.32
19. YIP, C. W; HERSEY, J. A.; "Ordered mixing theory. Nature" 1976, 262, 202-203.
20. STANIFORTH, J. N.; "Advances in Powder Mixing and Segregation in Relation to Pharmaceutical Processing". International Journal of Pharmaceutical Technology and Product Manufacture 1982, 3, 1-10.
21. DAVIES, P ; "Oral Solid Dosage Forms", 2002, pp. 379.
22. YALKOWSKY, S; BOLTON, H. S.; "Particle size and content uniformity". Pharm.Res. 1990, 7, 962-966.
23. ROHRS, B. R.; "Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets and capsules". Journal of Pharmaceutical Sciences 2006, 95 (5) ,1049-1059.
24. PURUTYAN, CARSON, H. J. W.; "Predicting, diagnosing, and solving mixture segregation problems". Powder and Bulk Engineering 2006.
25. WONG, L.; PILPEL, N.;" Effect of particle shape on the mixing of powders". Journal of Pharmacy and Pharmacology 1990, 42 (1), 1-6.
26. LANTZ. R. J. JR and SCHWARTZ, J. B.; "Pharmaceutical dosage Forms: Tablets", Marcel Dekker, New York, 1990.
27. STANIFORTH, J. N.; "Advances in Powder Mixing and Segregation in Relation to Pharmaceutical Processing". International Journal of Pharmaceutical Technology and Product Manufacture 1982, 3, 1-10.
28. ROWLEY, G., "Quantifying electrostatic interactions in pharmaceutical solid systems". International Journal of Pharmaceutics 2001, 227 (1-2), 47-55.
29. MUZZIO, F.; "Scale-up of powder-blending operations". Pharmaceutical Technology 2005, March 2005, 34-42.
30. LIFSHITZ, E.; physics JETP 1956, 2, 73-84.
31. RUMPF. H. Agglomeration, Wiley, New York, 1962, pp.
32. HARNBY, N.; Mixing in the Process Industries, 2nd Edition, Butterworths, London, UK, 1985, 23-38.
33. ABOUZEID, A.-Z., FUERSTENAU, D.; "Effect of humidity on mixing of particulate solids". Ind. Eng. Chem. Process Des. Develop. 1972, 11 (2), 296-306.
34. RUMPF, H. *Agglomeration*, Wiley, New York, 1962, pp. 38.



35. KORNCHANKUL, W.; HAMED, E.; PARIKH, N. H.; SAKR, A.; Effect of drug proportion and mixing time on the content uniformity of a low dose drug in a high shear mixer. *Pharmazie* 2002, 57, 49-53.
36. JONAT, S.; HASENZAHN, S.; DRECHSLER, M.; ALBERS, P.; WAGNER, K. G.; Schmidt, P. C., "Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients". *Powder Technology* 18-3-2004, 141 (1-2), 31-43.
37. JONAT, S.; ALBERS, P.; GRAY, A.; SCHMIDT, P. C.; "Investigation of the glidant properties of compacted colloidal silicon dioxide by angle of repose and X-ray photoelectron spectroscopy". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006, 63 (3), 356-359.
38. SHETH, B. B. BANDELIN, F. J. and SHANGRAW, R. F.; "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", New York, 1980, pp. 141-143.
39. USP, in U.S. Pharmacopeia, 2003, pp. 2227-2229.
40. HERSEY, J.; "Sampling and assessment of powder mixtures for cosmetics and pharmaceuticals". *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1970, 21, 259-269.
41. HERSEY; Ordered mixing: a new concept in powder practice. *Powder Technology* 1975, 11, 41-44.
42. HARWOOD, C. F. RIPLEY, T.; "Errors associated with the thief probe for bulk powder sampling". *Journal of powder and bulk solids technology*, 1977, 11, 20-29.
43. GARCIA, T.; WILKINSON, SJ; SCOTT, JF.; "The development of a blend-sampling technique to assess the uniformity of a powder mixture". *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2001, 27 (4), 297-307.
44. GARCIA, T.; TAYLOR, M.; PANDE, G.; "Comparison of the Performance of Two Sample Thieves for the Determination of the Content Uniformity of a Powder Blend". *Pharmaceutical Development and Technology* 1997, 3 (1), 7-12.
45. BERMAN, J.; SCHOENEMAN, A.; SHELTON, J. T.; "Unit dose sampling: A tale of two thieves. *Drug Development and Industrial Pharmacy*" 1996, 22 (9), 1121-1132.
46. CARSTENSEN, J. T., DALI, V., Blending validation and content uniformity of low content, noncohesive powder blends. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1996, 22 (4), 285-290.
47. ALLEN. T., Particle size measurement, 1996, pp. 824.



48. POPO, M.; ROMERO-TORRES, S.; CONDE, C.; ROMANACH, R. J.; Blend Uniformity Analysing Using Stream Sampling and Near Infrared Spectroscopy. *AAPS PharmSciTech* 2002, 3 (3), 1-10
49. KRAEMER, J.; SVENSSON, J. R.; MELGAARD, H.; Sampling bias in blending validation and a different approach to homogeneity assessment. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1999, 25 (2), 217-222.
50. MOHAN, S.; RANKELL, A.; REHM, C.; BHALANI, V.; KULKARNI, A.; Unit-dose sampling and blend content uniformity testing. *Pharm Technol* 1997, 4, 116-125.
51. BOLTON, S.; SHARMA, M.; COHEN, E.; NASH, R.; Is it necessary to take small blend samples to assess drug uniformity? *Pharmaceutical Development and Technology* 7-2-1997, 2 (3), 297-299.
52. FDA, Draft Guidance for Industry: Powder Blends and Finished Dosage Units-Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment, 2003.
53. REALPE, A. VELAZQUEZ, C.; Image processing and analysis for determination of concentrations of powder mixtures. *Powder Technology* 2003, 134, 193-200.
54. BRONE, D.; ALEXANDER, A.; MUZZIO, F. J.; Quantitative characterization of mixing of dry powders in V-Blenders. *Particle Technology and Fluidization* 1998, 44 (2), 271-278.
55. WILLIAMS. J. C, in *Principles of Powder Technology* Chichester, 1990, pp. 71-90.
56. ROSSETTO.Y, in *Pharmacotechnie Industrielle* 1998, pp. 213-270.
57. VAIZOGLU, O.; Assessment of the degree of mix of powder mixtures. *Tr. J of Physics* 1999, 23, 97-104.
58. RIPPPIE. G. *The theory and practice of industrial pharmacy*, 1986, pp. 3-20.
59. ROSE. H. E.; ROBINSON, D. J. ;*Am.Inst.Chem.Eng.* 1965, Ser.10, 13-24.
60. GRUNFELD, J-P, *Dictionnaire de médecine* Flammarion ; 5éme édition 1994.
61. DE PERROIS, F ; *Encyclopédie Médicale* Quillet ; Librairie artistique 1994, 5
62. NOVELLO, F.C, L. Pa, U.S. Pat. 2.809.194 (1957).
63. HINKLEY, D.F ; PLAINFIELD, N. J. ; U.S. Pat. 2.937.10 (1960).
64. NOVELLO, F.C ; SPRAGUE, J. M. ; AM, J. ; *Chem.* 19, 202 (1957).
65. STEVENS, G. ; WERNER, H. ; U.S. Pat. 3.163.645 (1964).
66. KLOSA, J. ; *Ger. Pat.* 1.163.332 (1964).
67. GOLDBERG, M, U.S. Pat. 3.265.573 (1966).
68. CLOSE, W.J. ; SWETT, L.R. ; BRADY, L.E. ; SHU, M. ; VERUSTEN, J. *Am. Chem. Soc.*, 82, 1132 (1960).



69. ONDETTI, M. A.; CUSHMAN, D. W.; **DE 2703828**
70. ONDETTI, M. A.; CUSHMAN, D.W.; **US 4046889** and **US 4105776** (1977, 1977, 1978  
all to Squibb)
71. ONDETTI, M. Q., *Science* **196**, 441 (1977)
72. CUSHMAN, D.W, *Biochemistry* **16**, 5484 (1977)
73. D. H. Nam, *J. Pharm. Sci.* **73**, 1843 (1984)
74. RUBIN, B, *Eur. J. Pharmacol.* **51**, 377 (1978)
75. RUBIN, B, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **21**, 183 (1978)
76. CASE, D. B, *ibid.* 195
77. BRUNNER, H. R, *Ann. Int. Med.* **90**, 19 (1979)
78. KEIM, G. R. in, *Captopril and Hypertension*, D. B. Case, Ed. (Plenum, New York, 1980)  
p137
79. ITO, T.; MATSUKI, Y. *J. Chromatog.* **417**, 79 (1987)
80. HOROVITZ, Z. P.; *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances*  
**vol. 3**, M. E. Goldberg, Ed. (Am. Pharm. Assoc., Washington, DC, 1981) pp 148-175
81. KADIN, H.; *Anal. Profiles Drug Subs.* **11**, 79-137 (1982)
82. AM. HEART. J. **104**, pt. 2, 1125-1228 (1982)
83. BRIT. J. CLIN. Pharmacol. **14**, Suppl. 2, 69S-252S (1982)
84. *Postgrad. Med. J.* **62**, Suppl. 1, 1-191 (1986)
85. STEVENS. *Experientia* **14**, 463 (1958);
86. WERNER., *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1161 (1960);
87. NOVELLO, JONES. **US 3025292** (1962 to Merck & Co.)
88. STEVENS, WERNER **US 3163645** (1964 to Ciba)
89. KLOSA, **DE 1163332** (1964)
90. IRONS, J. S.; COOK, T. M; **US 3164588** (1965 to Merck & Co.)
91. DOWNING, **US 3043840** (1962 to Merck & Co.)
92. PIALA, J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **134**, 273 (1961)
93. DEPPELER, P ; *Anal. Profiles Drug Subs.* **10**, 405-44 (1981).
94. ITO, T; MATSUKI, Y. *J. Chem.* **417**, 79 (1987)

