



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Constantine 1 Frères Mentouri

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Appliquée

قسم: بيولوجيا تطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Biotechnologie et Contrôle qualité

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique d'Amlodipine LDM 5 mg

Présenté par : • Zenati Bouthaina
• Taboub Malak Hiba

Le : 13/06/2024

Jury d'évaluation :

Président : Dr .Ghorri Sanaa (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Encadrant : Dr. Halmi. Sihem (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examineur(s): Mme. Belloum Zahia (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Année universitaire

2023/2024



Remerciement



Tout d'abord, nous exprimons notre gratitude envers Dieu le tout-puissant, qui nous a accordé la santé et la patience nécessaires tout au long de ce travail.

Nous adressons toute notre gratitude à notre encadrante, Docteur HALMI Sihem, de l'université de Constantine 1, pour avoir accepté de nous encadrer et pour les précieux conseils qu'elle nous a donnés tout au long de ce travail. Ses conseils nous ont été extrêmement bénéfiques.

Nos remerciements s'adressent à Monsieur KACEM CHAOUICHE Noureddine, Chef de département de Biologie appliquée et professeur à l'université Mentouri Constantine 1, pour sa compétence et sa conscience professionnelle.

Je remercie l'ensemble des membres du jury, Dr Ghorri Sanaa et Mme Belloum Zahia, pour leur engagement et leur dévouement dans l'évaluation de mon mémoire.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à toute l'équipe du laboratoire de production et de contrôle qualité du groupe LDM, dirigée par Mme BENCHAIB Ferial, responsable du contrôle qualité.

Nous souhaitons adresser nos remerciements sincères à toutes les personnes ayant contribué à la rédaction et à la réalisation de ce mémoire, ainsi qu'à celles qui ont participé, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail.

Nous souhaitons également exprimer notre gratitude envers tous les professeurs de notre département pour leur précieuse contribution à notre formation.





Dédicace

À mes chères mamans, sources de ma vie « **H. Fatiha** et **H. Fadila** »

Je vous dédie le fruit de cet effort en reconnaissance de votre engagement, de votre affection et de votre volonté de me voir réussir. Vous serez toujours un soutien inébranlable pour moi. Que Dieu vous protège. Merci pour votre présence constante. Il n'y a pas de mots pour exprimer ma gratitude.

Je vous aime profondément, mamans.

À mon cher père « **Nour Eddine** »

Grâce à toi, papa, je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour ta présence, ton amour, tes encouragements et ton soutien. Tu es toujours ma source de force et mon meilleur exemple dans la vie. Je t'aime beaucoup, papa.

À ma chère sœur « **Douaa** »

Je te dédie ce travail en reconnaissance de ton encouragement, de ton soutien et de ton amour pur.

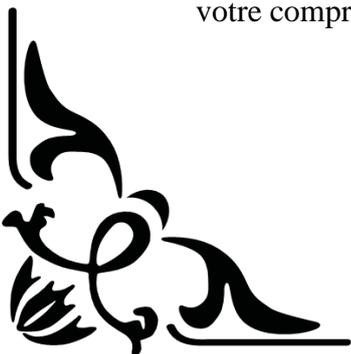
Je te souhaite de réussir ton baccalauréat. Tu restes toujours au cœur de ma vie

À mon petit Frère « **Yasser** »

Je dédie ce travail à ton soutien et à ton amour qui m'ont encouragé à le réaliser. Je t'aime énormément.

Dédicace à mes chères proches : **Nada, Malak, Marwa, Rania, Wissal, Chams**. Merci pour votre présence dans ma vie, pour le meilleur et pour le pire. Merci pour tous les moments où vous m'avez fait rire. Vous serez toujours les personnes les plus chères que j'aie jamais connues.

Sans oublier mon binôme « **Bouthaina** », je tiens à vous remercier pour votre encouragement et votre compréhension tout au long de ce travail. Vous êtes la meilleure.



T. Hiba



Dédicace

من قال أنا لها "نالها" وأنا لها وان أبت رغما عنها أتيت بها.

نلتها وعانقت اليوم مجدا عظيما، فعلتها بعد أن كانت مستحيلة، كانت دروبا قاسية وطرقا خسرت فيها الكثير ولكني "وصلت" والحمد لله.

ولهذا اهدي ثمرة جهدي وفرحي إلى:

أبي حبيبي "بدر الدين" إلى الجدار الذي استند عليه في تعبي وحزني إلى الكتف التي أضع عليه أثقالي وأحزاني إلى وطني الذي أنتمي إليه والأرض التي تحتويني أدامك الله تاج فوق رؤوسنا.

أمي حبيبي "صوفيا" صديقة أيامي إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها إلى من كان دعاؤها سر نجاحي إلى من تتحني أمام عظمتها الهامات وفي وصفها تخجل وترتجف الكلمات أطال الله عمرك ورزقك الصحة والعافية.

أخي "عصام" وأختي حبيبة قلبي ابنتي "إيمان" إلى من بهم أكبر وعليهم اعتمد إلى عضدي الثابت الذي لا يميل ورزقت بهم سندا وملادي الأول والأخير حفظكما الله لي.

إلى كل الأهل والعائلة الكريمة كل باسمه وكل بمقامه وبالأخص جدتي "حنيفة" وخالتي "سهام".

وبه اختتم كلامي وما من بعده كلام إلى خطيبي رفيق العمر وشريك الحياة إلى "عمادي و أميري" طاب العمر بك وطبت انت لي عمرا حتى المشيب استودعتك الله في كل حين.

ز. بثينة



Liste des figures

Liste des figures

Figure (1) : Schéma de certaines formes galéniquee des médicaments	10
Figure (2) : Forme pommade.	10
Figure (3) : Forme crème.	11
Figure (4) : Forme gel.	11
Figure (5) : Schéma des appareils à panier et à pales.....	22
Figure (6) : Principe de fonctionnement d'une chaine HPLC.	23
Figure (7) : Schéma du principe du spectrophotomètre UV-visible.	24
Figure (8) : Schéma du principe du spectrophotomètre UV-visible.	24
Figure (9) : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg.....	26
Figure (10) : Structure d'Amlodipine bésilate.	27
Figure (11) : Structure de cellulose microcristalline.	27
Figure (12) : Structure de stéarate de magnésium.....	28
Figure (13) : Structure chimique d'amidon de maïs.	29
Figure (14) : Logo du laboratoire LDM.....	36
Figure (15) : Description du département de contrôle qualité de LDM.....	37
Figure (16) : Présentation d'Amlodipine LDM 5mg.	37
Figure (17) : Spectrophotomètre Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).	39
Figure (18) : PH mètre (SEVENCOMPAT).....	41
Figure (19) : Conductivimètre (WTW/COND7310).	41
Figure (20) : Etuve chimique ventile (NUVE/FN500).	42
Figure (21) : Dessiccateur de silice.....	42
Figure (22) : (A) HPLC de la marque (Waters e2695) ; (B) : La colonne d'HPLC (C18 (150 x 3.9) mm).....	44
Figure (23) : Dissolutest (Trust-14).	47
Figure (24) : Préparation de solution essai (E).	49
Figure (25) : Les différentes étapes établies pour l'analyse microbiologique de l'Amlodipine ldm 5 mg.....	52
Figure (26) : Spectre infrarouge (IR) du principe actif.....	56
Figure (27) : Test d'identification colorimétrique de cellulose microcristalline.....	57
Figure (28) : Chromatogramme de dosage du principe actif.	60
Figure (29) : Chromatogramme de dissolution de l'Amlodipine LDM 5 mg.....	62
Figure (30) : Chromatogrammes des Substances apparentés de l'Amlodipine LDM 5 mg.	64
Figure (31) : Résultats d'analyse microbiologique d'Amlodipine LDM 5 mg.....	65

Liste des figures

Figure (32) : Un bain ultrason.....	77
Figure (33) : Le milieu de culture SDA.	78
Figure (34) : Le milieu de culture TSA.....	78

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau (1) : Les avantages et les inconvénients des comprimés.....	8
Tableau (2) : Solubilité des solvants.....	21
Tableau (3) : Diagramme de processus de fabrication d’Amlodipine LDM 5mg.....	33
Tableau (4) : Différents solvants pour tester la solubilité du principe actif.....	38
Tableau (5) : Différents solvants utilisés pour tester la cellulose microcristalline.	39
Tableau (6) : Les conditions chromatographiques.....	44
Tableau (7) : Nombre d’injection de blanc et STD et E.	45
Tableau (8) : Conditions chromatographiques pour le test de dissolution.....	47
Tableau (9) : Nombre d’injection de blanc et STD et E.	48
Tableau (10) : Nombre d’injection Blanc, STD, E.	49
Tableau (11) : Nombre d’injection Blanc, STD, E.	50
Tableau (12) : Caractéristique du principe actif (Amlodipine Bésilate).....	55
Tableau (13) : Aspect et solubilité de cellulose microcristalline.	56
Tableau (14) : Aspect des gélules de l’Amlodipine LDM 5 mg.	58
Tableau (15) : La masse moyenne d’Amlodipine LDM 5 mg.....	59
Tableau (16) : Résultats du test de l’Uniformité du contenu.	60
Tableau (17) : Résultats de dosage du principe actif.	61
Tableau (18) : Résultats de test de dissolution d’Amlodipine LDM 5 mg.	61
Tableau (19) : Résultats de l’uniformité de teneur.....	62
Tableau (20) : Résultats du dosage des substances apparentées d’Amlodipine LDM 5mg.....	63
Tableau (21) : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini d’Amlodipine LDM 5 mg. ...	65

Liste des abréviations

Liste des abréviations

AMM :	Autorisation de mise sur le marché.
AQ :	Assurance qualité.
As :	Aire du pic d'Amlodipine dans la solution standard.
BPF :	Bonnes pratiques de fabrication.
BPL :	Bonne pratiques de laboratoire.
° C :	Degré Celsius.
Cs :	Concentration de la solution standard.
DGAT :	Le dénombrement des germes aérobies totaux.
DMLT :	Le dénombrement des moisissures et des levures totales. Ae: Aire du pic d'Amlodipine LDM 5mg dans la solution Essai.
h :	heure.
HPLC :	Chromatographie liquide haute performance.
IPC :	Contrôle des processus.
IR :	Spectrophotomètre infra rouge.
L_c :	Teneur du principe actif dans la gélule.
LOD :	Teneur en Eau d'Amlodipine LDM 5 mg.
MCA :	Milieu gélosé de MacConkey.
MCB :	Milieu liquide de MacConkey.
Min :	Minutes.
nm :	Nanomètre.
µl :	Microlitre.
µm :	Micromètre.
Pe :	Prise Essai.
PH :	Potentiel d'hydrogène.
P_m :	Contenu moyen des 20 gélules.
P_s :	Prise d'Amlodipine bésilate dans la solution standard.
Q :	Le pourcentage de l'atorvastatine dissout.
rpm :	Rotation par minute.
RS :	Résolution.
RSD :	Relative standard déviation.
SDA :	Milieu Sabouraud dextrose gélosé.
TR :	Temps de rétention.

Liste des abréviations

- T_s** : Titre d'Amlodipine LDM 5mg sur sa base anhydre.
- TSA** : Tryptic soy agar, milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.
- TSB** : Tryptic soy broth, milieu liquide aux peptones de caséine et du soja.
- TSE** : Solution tampon peptonée au chlorure de sodium.
- UFC/g** : Unité Formant colonies par gramme de produit.
- µl** : microlitre.
- µm** : micromètre.

Table des matières

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Table des matières

Introduction générale 1

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Généralité sur les médicaments

1. Généralités sur les médicaments.....	5
1.1. Définition.....	5
1.2. Origine.....	5
1.2.1. Naturel.....	5
1.2.2. Synthétique.....	5
1.2.3. Semi- Synthétiques.....	5
1.2.4. Microbiologique (Biotechnologique).....	6
1.3. Compositions des médicaments.....	6
1.4. Principe actif.....	6
1.5. Excipient.....	6
1.6. Les types des excipients.....	6
1.7. Les différents types de médicaments.....	7
1.7.1. La forme solide.....	7
1.7.1.1. Les comprimés.....	7
1.7.1.2. Les Gélules.....	8
1.7.2. La forme liquide.....	9
1.7.3. Poudres et granulés pour suspension buvable.....	9
1.7.4. Poudres et granulés pour solutions buvables.....	9

Table des matières

1.7.5. La forme semi solide	10
1.8. Les principes	11
1.9. Les Génériques	11
1.10. Les voies d'administration de médicament.....	12
2. La Qualité	12
3. L'assurance qualité	13
4. La Norme ISO (International Organisation for Standardisation)	13
5. La Norme ISO 9001	13
6. Les Bonnes pratiques de Fabrication	14
7. Les Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	15
8. La pharmacopée.....	16
9. Autorisation de mise sur le marché (AMM)	17
10. Le contrôle de la qualité des médicaments	17
11. Le contrôle physico- chimique	18
12. Contrôle microbiologique.....	19
13. Stabilité du médicament	19
14. Impureté.....	19

Chapitre 2 : Méthodes d'analyse

1. Méthodes chimiques.....	21
1.1. Solubilité.....	21
1.2. Perte à la dessiccation	21
1.3. Cendre sulfurique.....	21
2. Méthodes physico-chimiques	21
2.1. Test de dissolution.....	21
2.2. La chromatographie en phase liquide (HPLC)	22
2.3. Spectromètre d'absorption UV visible.....	23
2.4. Spectrophotomètre infrarouge (IR)	24

Table des matières

Chapitre 3 : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg

1. Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg.....	26
2. Présentation de principe actif	26
2.1. Propriété chimique	27
2.2. Caractères	27
3. Présentation des excipients.....	27
3.1. Cellulose microcristalline.....	27
3.1.1. Définition	28
3.1.2. Propriété chimique	28
3.1.3. Caractères.....	28
3.2. Stéarate de magnésium	28
3.2.1. Définition	28
3.2.2. Propriété chimique	28
3.2.3. Caractères.....	29
3.3. Amidon de maïs	29
3.3.1. Définition	29
3.3.2. Propriété chimique	29
3.3.3. Caractères.....	29
4. Mécanisme d'action	29
4.1. Indication thérapeutique	30
4.2. Contre-indications	30
4.3. Posologie et mode d'administration.....	30
4.3.1. Posologie	30
4.3.2. Mode et voie d'administration.....	31
4.3.3. Effets indésirables.....	31
5. Procédé de fabrication d'Amlodipine LDM 5 mg.....	31

Table des matières

Partie 2 : Partie expérimentale

Chapitre 1 : Matériel et Méthodes

1. Lieu de réalisation du travail	36
1.1. Présentation du laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)	36
1.1.1. Information générale	36
1.2. Les différents compartiments de l'industrie pharmaceutique LDM	36
1.3. Description du département de contrôle qualité de LDM	36
2. Matériel du travail	37
3. Contrôle physico-chimique d'Amlodipine LDM 5 mg	38
3.1. Contrôle physico-chimique de la matière première	38
3.1.1. Principe actif	38
3.1.1.1. Caractères	38
3.1.1.2. Identification par spectrophotométrie IR	38
3.2. Excipients	39
3.2.1. Cellulose microcristalline	39
3.2.1.1. Caractères	39
3.2.1.2. Identification	39
3.2.1.3. Essai	40
4. Contrôle physico-chimique de l'Amlodipine LDM 5mg (produit fini)	43
4.1. Aspect	43
4.2. Masse moyenne	43
4.3. Uniformité de masse	43
4.4. Dosage	44
4.5. Dissolution	46
4.6. Uniformité des préparations unidoses par uniformité du teneur	48
4.7. Substance apparentée	49
5. Contrôle microbiologique de l'Amlodipine LDM 5 mg	51
5.1. Préparation de l'échantillon	51

Table des matières

5.2. Dénombrement des germes aérobies viables totaux, les levures et les moisissures (DGAT et DMLT)	51
5.3. Recherche de <i>Escherichiacoli</i>	52
Chapitre 2 : Résultats et discussion	
1. Contrôle physico-chimique de l’Amlodipine LDM 5 mg	55
1.1. Contrôle physico-chimique de la matière première	55
1.1.1. Principe actif	55
1.1.2. Excipients :Cellulose microcristalline	56
2. Contrôle physico -chimique d’Amlodipine LDM 5 mg (produit fini)	58
2.1. Aspect.....	58
2.2. Masse moyenne	59
2.3. Uniformité du contenu	59
2.4. Dosage.....	60
2.5. Test de dissolution.....	61
2.6. Test de l’uniformité de teneur	62
2.7. Test des substances apparentées.....	63
3. Contrôle microbiologique d’Amlodipine LDM 5mg (produit fini)	64
Conclusion générale	67
Résumé	69
Références bibliographiques	73
Annexes	Erreur ! Signet non défini.

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

Dans le traitement des maladies, la place du médicament est prépondérante, donc ce dernier doit être d'une haute qualité répondant aux critères et normes régulières internationales pour garantir son efficacité et sa sécurité pour les patients. La fabrication des médicaments est un processus complexe, spécifique et délicat, comprenant plusieurs étapes de développement du produit jusqu'au produit fini, nécessitant le contrôle de qualité de ces produits (tests physico-chimiques et microbiologiques) [1].

Le contrôle de qualité est une procédure ou une série d'opérations visant à vérifier, détecter et corriger les erreurs afin d'assurer la qualité du médicament, garantir son efficacité, et le considérer comme un produit de haute qualité avant son autorisation de commercialisation sur le marché pharmaceutique.

L'industrie pharmaceutique, étant un pilier essentiel du système de santé, est soumise à une réglementation stricte. Elle s'appuie sur des normes internationales telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), ainsi que sur la Norme ISO et la Pharmacopée Européenne. Ces normes exhaustives encadrent tous les aspects nécessaires pour garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits pharmaceutiques [2].

Cette étude vise à détailler les tâches accomplies lors d'un stage pratique au sein des deux unités d'Analyse et de production d'Amlodipine LDM 5mg à Constantine. Elle présente le processus de fabrication du médicament et l'exécution d'analyses de contrôle qualité sur les matières premières, l'excipient ainsi que sur le produit final, en se conformant aux normes internationales.

Ce mémoire examine l'Amlodipine LDM 5mg à travers deux parties distinctes. La première partie, une synthèse bibliographique, se compose de trois chapitres. Le premier chapitre propose une étude générale sur les médicaments et l'assurance qualité. Le deuxième chapitre décrit les diverses techniques physico-chimiques utilisées dans les analyses. Enfin, le troisième chapitre fournit des informations générales sur l'Amlodipine LDM 5mg et sa composition.

La deuxième partie du mémoire se consacre à la partie pratique et comprend également deux chapitres. Le premier chapitre se focalise sur les méthodes et les équipements employés dans la fabrication et le contrôle qualité de l'Amlodipine LDM 5mg. Quant au deuxième chapitre, il présente les résultats obtenus et leur interprétation, en les comparant avec les normes de la Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition.

Introduction générale

Une conclusion générale est donnée à la fin du présent travail en tirant les principaux résultats obtenus.

Partie 1

Synthèse bibliographique

Chapitre 1
Généralité sur les
médicaments

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

1. Généralité sur les médicaments

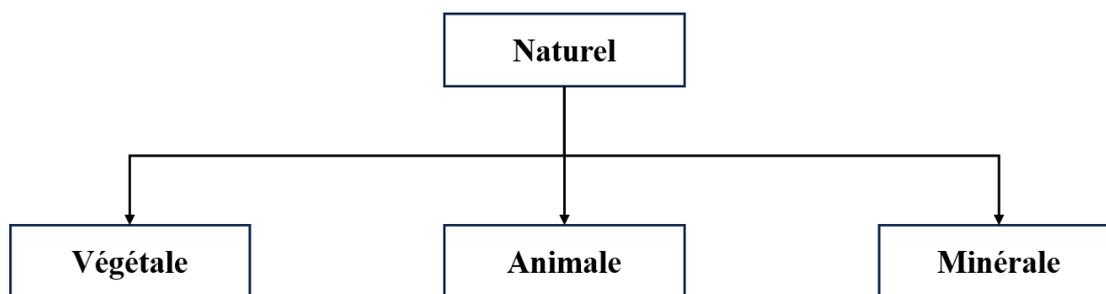
1.1. Définition

« Un médicament est une substance ou une composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il s'agit également de toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». [1]

1.2. Origine

1.2.1. Naturel

Les médicaments font partie de trois catégories :



- **Végétale** : C'est la forme initiale de la médecine et la plus ancienne, basée sur l'utilisation des plantes en thérapeutique c'est à dire la phytothérapie, soit sous forme de plantes entières, soit sous forme d'extraits de plantes, par exemple : l'écorce de saule est utilisée pour soulager la douleur et la fièvre.

- **Animale** : Cette catégorie est également ancienne, reposant sur l'usage d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique. [2]

- **Minérale** : Nombreux médicaments proviennent de sources minérales qui sont des substances minérales utilisée pour leurs effets thérapeutiques. Par exemple le sel est utilisé comme antiseptique. [3]

1.2.2. Synthétique

Chimique, cette catégorie consiste à fabriquer des médicaments à partir de plusieurs réactions chimiques. [4]

1.2.3. Semi- Synthétiques

Parmi les sources modernes, c'est un cas particulier de la synthèse chimique. La molécule de départ est issue directement de substances naturelles et sa structure correspond presque exactement

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

à celle de la molécule que l'on souhaite produire. L'enjeu d'une héli synthèse est de réaliser une légère modification afin de conférer à la molécule cible des propriétés qu'elle n'avait pas ou de la rendre plus assimilable pour le consommateur. L'intérêt par rapport à une synthèse complète est d'économiser des étapes dans la fabrication. [4]

1.2.4. Microbiologique (Biotechnologique)

Au fil du temps, les connaissances se sont approfondies et ces médicaments, drivés d'organismes vivants (microorganisme) ou de leurs composants ciblent des processus biologiques spécifiques (Génie génétique). Par exemple : l'insuline humaine produit par des bactéries génétiquement modifiée.

1.3. Compositions des médicaments

Le médicament délivré aux patients comprend les éléments suivants : le principe actif (un ou plusieurs) qui est responsable de l'effet thérapeutique, et les substances auxiliaires appelées excipients, et les articles de conditionnement. [5]

1.4. Principe actif

C'une substance active qui est responsable l'effet thérapeutique du médicament, la plupart des principes actifs sont produits par synthèse chimique ou par semi synthèse à partir des substances naturelles, qu'elles soient végétales, animales ou minérales, ou par les biotechnologies (fermentation, génie génétique).

Un principe actif doit être obtenus sous une forme standardisée et reproductible d'un lot à l'autre, et il doit être conforme aux normes établies par la pharmacopée. [6]

1.5. Excipient

Les excipients sont des substances auxiliaires nécessaires pour garantir et assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade, et permettre son identification. Ils jouent également un rôle important dans la vitesse de mise à disposition du principe actif dans l'organisme. Bien qu'inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs. Tous doivent être autorisés par la réglementation. [6]

1.6. Les types des excipients

Les Excipient sont classés en différentes catégories selon leur fonction :

- **Agrégants** : Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

- **Diluants ou véhicules** : Phase continue permettant la dissolution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume adéquat.
- **Intermédiares** : Substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, des émulsionnants).
- **Colorants** : Substances colorées servant de témoins d'homogénéité dans un mélange de poudres ou identifier le médicament fini.
- **Édulcorants ou correctifs** : Modificateurs de goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- **Conservateurs** : Substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

1.7. Les différents types de médicaments

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque. La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant). [7]

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes :

- Orales, administrées par la bouche.
- Injectables, administrées par injection.
- Dermiques, appliquées sur la peau.
- Inhalées, administrées par aérosols.
- Rectales, introduites par le rectum. [7]

1.7.1. La forme solide

1.7.1.1. Les comprimés

Les comprimés désignent des préparations solides qui contiennent une dose d'une ou plusieurs substances actives. On les obtient en agglomérant un matériau par compression d'un volume de particules constant ou par d'autres méthodes comme l'extrusion ou la lyophilisation. [9]

On distingue plusieurs catégories de comprimés telles que :

- **Les comprimés simples** : Ce sont des comprimés qui se désagrègent en général très rapidement (environ 15 minutes), à condition que leur libération n'ait pas été modifiée par pharmacotechnie. [8]

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

- **Les comprimés orodispersibles** : Ce sont des comprimés à ingérer directement dans la bouche et qui se dissolvent au contact de la salive ou à disperser dans un verre d'eau avant d'être administrés.
- **Les comprimés dispersibles** : Ce sont des comprimés destinés à être dispersés dans un verre d'eau avant administration. [9]
- **Les comprimés sublinguaux/Lyocs** : Il est important de ne pas les confondre avec leurs homologues les comprimés dispersibles et ordispersibles. En effet, ces derniers sont résorbés par la muqueuse gastro-intestinale tandis que les comprimés sublinguaux sont résorbés par le réseau vasculaire sublingual, très riche. [9]
- **Les comprimés effervescents** : Ils sont destinés à être dissous dans de l'eau avant administration. Ces formes contiennent des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Leur administration est plus facile car ces formes sont dissoutes dans l'eau et l'absorption du principe actif est plus rapide car les étapes de libération et de dissolution sont déjà réalisées. [9].

Tableau (1) : Les avantages et les inconvénients des comprimés. [9]

Les avantages	Les inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Ne nécessitent pas de déglutition.• Résorbés par le réseau vasculaire sublingual (riche), contournant ainsi l'estomac• Pas forcément de reconstitution (si prise par voie buccale) d'une partie du cycle.	<ul style="list-style-type: none">• Risque de fausse route chez les enfants de moins de 6 ans.• Acceptabilité (goût, présence de gaz).• Sensible à l'humidité (respect des conditions de conservation (pour les comprimés sublinguaux/Lyocs)).

1.7.1.2. Les Gélules

C'est une forme orale solide appelée aussi « capsule dure » qui renferme le plus souvent une poudre, parfois des granulés ou une forme pâteuse. La capsule est généralement composée de gélatine et d'eau son contenu peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse .il est composé de substances actives (une ou plusieurs) et d'excipients tels que les solvants, les diluants, et les désagrégeant. Leur contenu ne détériore pas l'enveloppe. [9]

On distingue plusieurs types de capsules :

- **Les capsules à enveloppe dure** : Leur enveloppe est préfabriquée et constituée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Les substances actives sont généralement sous forme solide ou granulée ou en poudre.

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

- **Les capsules à enveloppe molle** : Ce sont des capsules comportant une enveloppe d'une seule partie, plus épaisse. Leur contenu peut être liquide. Ces capsules sont remplies et fermées au cours de la fabrication. Par exemple : l'Advil caps ® (anti-inflammatoire) et le Toc ® (Préparation vitaminique) sont des médicaments en formes de capsules molles.

- **Les capsules gastro-résistantes** : Pour les principes actifs sensibles au pH acide, ou à libération modifiée. Ce sont des gélules non gastro-résistantes qui présentent l'avantage de pouvoir être ouvertes et mélangées à l'alimentation ou à un liquide pour faciliter la prise. [9]

1.7.2. La forme liquide

C'est une forme galénique qui est de plus en plus abandonnée. Ce sont des solutions aqueuses considérées comme adaptées aux enfants. Il s'agit des solutions, suspensions, sirops, gouttes ou émulsions dont une seule formulation permet l'administration à plusieurs classes d'âge donc plus facile à administrer. [10]

- **Sirop** : Selon la Pharmacopée Européenne 8.5 (PE 8.5), les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils peuvent contenir du saccharose, à une concentration d'au moins 45% m/m, qui leur confère leur viscosité, ou d'autres édulcorants. Ils contiennent généralement des aromatisants ou autres agents de sapidité. [9]

1.7.3. Poudres et granulés pour suspension buvable

C'est l'une des formes galéniques les plus utilisées en population pédiatrique. « La suspension buvable contient une substance active qui n'est pas soluble dans l'eau. La suspension doit toujours être agitée avant l'emploi. », C'est donc un mélange qui contient deux phases distinctes, à savoir une phase liquide (dispersante) et une phase solide (dispersée). Elles sont faciles à administrer et permettent également d'ajuster plus facilement la dose en fonction du poids. [8]

1.7.4. Poudres et granulés pour solutions buvables

C'est une forme sèche, sous forme de poudre ou de granulés (amas de poudre), soluble dans un solvant, formant ainsi une phase unique liquide (et non deux phases comme dans le cas de la suspension). Les poudres et granulés sont conditionnés en sachet unidosé ou dans des conditionnements multidosés (**Figure 1**).[8] [9]

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

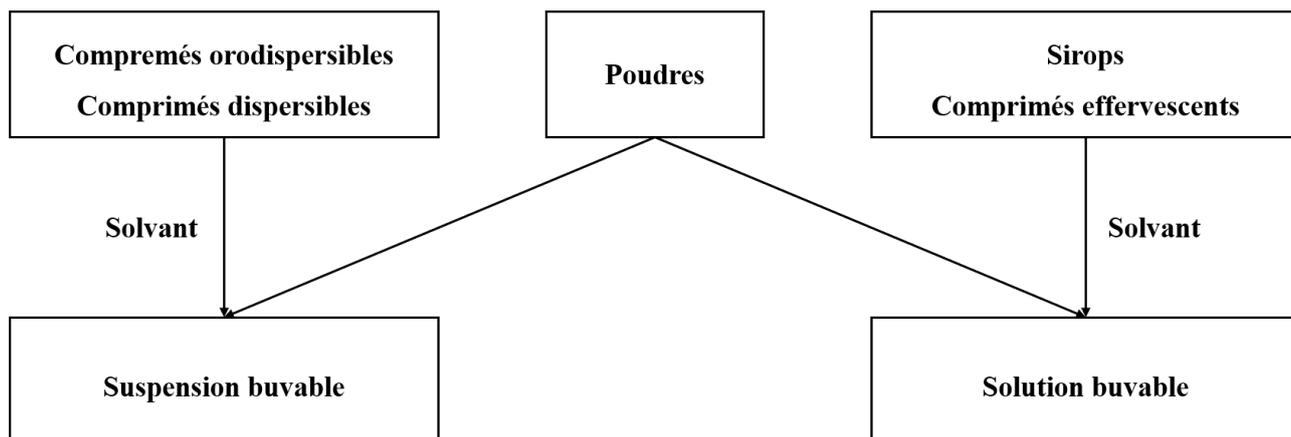


Figure (1) : Schéma de certaines formes galéniques des médicaments.[9]

1.7.5. La forme semi solide

Les médicaments dermiques sont des agents topiques, on distingue : les crèmes, les pommades et le gel. [11]



Figure (2) : Forme pommade.



Figure (3) : Forme crème.



Figure (4) : Forme gel.

1.8. Les principes

Ce sont des médicaments originaux, les premiers à être commercialisés sur le marché.

La protection de la propriété intellectuelle, assurée par le dépôt de brevets, permet au laboratoire de tirer les bénéfices des investissements inhérents au développement de médicaments princeps. C'est la protection commerciale :

- De 10 ou 11 ans à partir de la date d'AMM.
- Jusqu'à 15 ans dans les cas de certificat complémentaire de protection (CCP) à partir de la première AMM délivrée dans l'union européenne. [12]

1.9. Les Génériques

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

• **Définition ancienne** : « Copies jugées équivalentes d'une spécialité pharmaceutique ayant été utilisée de manière suffisante sur l'homme ». [13]

• **Définition actuelle** : « Les génériques sont des copies de médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique.

Ces médicaments doivent être équivalents thérapeutiques aux produits princeps et sont de ce fait interchangeables. Ils doivent en outre présenter un avantage économique. [13]

1.10. Les voies d'administration de médicament

Les médicaments peuvent être administrés par différentes voies :

• **La voie orale** : C'est la voie la plus fréquemment utilisée à cause de ses aspects pratiques. Elle est utilisée pour l'administration de la plupart de médicaments, mais certains médicaments sont sensibles aux enzymes ou l'acidité de l'estomac, par exemple l'insuline.

• **L'injection intraveineuse** : Le médicament passe directement dans la circulation sanguine sans devoir traverser les barrières d'absorption.

Cette voie est employée pour :

- Un effet rapide requis, comme le furosémide dans les œdèmes pulmonaires.
- Les administrations continues.
- Les médicaments qui induisent des dommages tissulaires locaux lorsqu'ils sont administrés par d'autres voies, par exemple les médicaments cytotoxiques.
- Administrer des volumes importants.

– **Les injections intramusculaires et sous cutanées** : Les médicaments en solution aqueuses sont habituellement absorbés assez rapidement. Toutefois, l'absorption peut être ralentie si le médicament est administré sous forme d'ester.

– **Les autres voies** : Instillation, inhalation (par exemple d'anesthésiques volatils ou de certains médicaments utilisés dans l'asthme), et l'administration locale comme les onguents.

– **La voie sublinguale et rectale** : Les préparations administrées par ces voies sont particulièrement indiquées pour les médicaments dont le métabolisme de premier passage est important. [14]

2. La Qualité

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

Selon la norme ISO, le mot « qualité » peut être défini comme « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». [15]

Ainsi, la qualité est une mesure visant à assurer l'efficacité d'un produit, ainsi qu'un instrument ou un outil pour l'amélioration et de la validation des médicaments de chaque entreprise pharmaceutique.

Un médicament de qualité est un médicament qui a fait l'objet de tous les facteurs et critères de dossier de l'AMM et de la pharmacopée, assurant ainsi et garantissant la sécurité des patients.

3. L'assurance qualité

C'est l'ensemble d'activités préétablies et systématiques pour mettre un produit ou un service en conformité avec des exigences. Elle se fait par un système (système d'assurance qualité) qui est mis en œuvre pour vérifier toutes les personnes, les locaux et les pratiques, c'est-à-dire toutes les procédures appliquées dans la production de médicaments jusqu'à leur libération, dans le but d'assurer que le médicament est de qualité et conforme aux normes requises.

4. La Norme ISO (International Organisation for Standardisation)

C'est l'ensemble des normes internationales qui fournissent des critères et des exigences pour différents domaines spécifiques, tels que l'industrie pharmaceutique, et peuvent traiter plusieurs sujets : la gestion de la qualité, la gestion environnementale, et la sécurité de l'information.

Les normes élaborées par l'ISO visent à obtenir une certification pour un système de gestion de la qualité, comme c'est le cas avec l'ISO 9001 : Management de la qualité. [16]

5. La norme ISO 9001

C'est la norme de management de qualité la plus connue et la plus utilisée dans le monde entier, ISO 9001 est une norme qui établit les exigences relatives à un système de management de la qualité. Elle aide les entreprises et organismes à gagner en efficacité et à accroître la satisfaction de leurs clients. [18]

Les entreprises en retirent les avantages suivants :

- **Gage de confiance pour les clients** : Cette norme permet de s'assurer qu'un organisme a mis en place des processus de contrôle de la qualité solides, ce qui contribue à renforcer la confiance et la satisfaction des clients ;

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

- **Traitement efficace des réclamations** : ISO 9001 propose des lignes directrices pour traiter de manière efficace les réclamations des clients, ce qui contribue à la résolution rapide et satisfaisante des problèmes ;
- **Amélioration des processus** : Cette norme aide à identifier et à éliminer toute mauvaise utilisation des ressources, à réduire les rebuts, à rendre plus efficaces les opérations et à promouvoir une prise de décision éclairée, ce qui permet de réduire les coûts et d'obtenir de meilleurs résultats ;
- **Optimisation en continu** : Les audits et examens réguliers préconisés par ISO 9001 permettent aux organismes d'affiner en continu leurs systèmes de management de la qualité, de rester compétitifs et d'assurer leur réussite à long terme. [18]

La norme ISO 9001 est établie sur sept principes de management de la qualité (**Figure 5**).

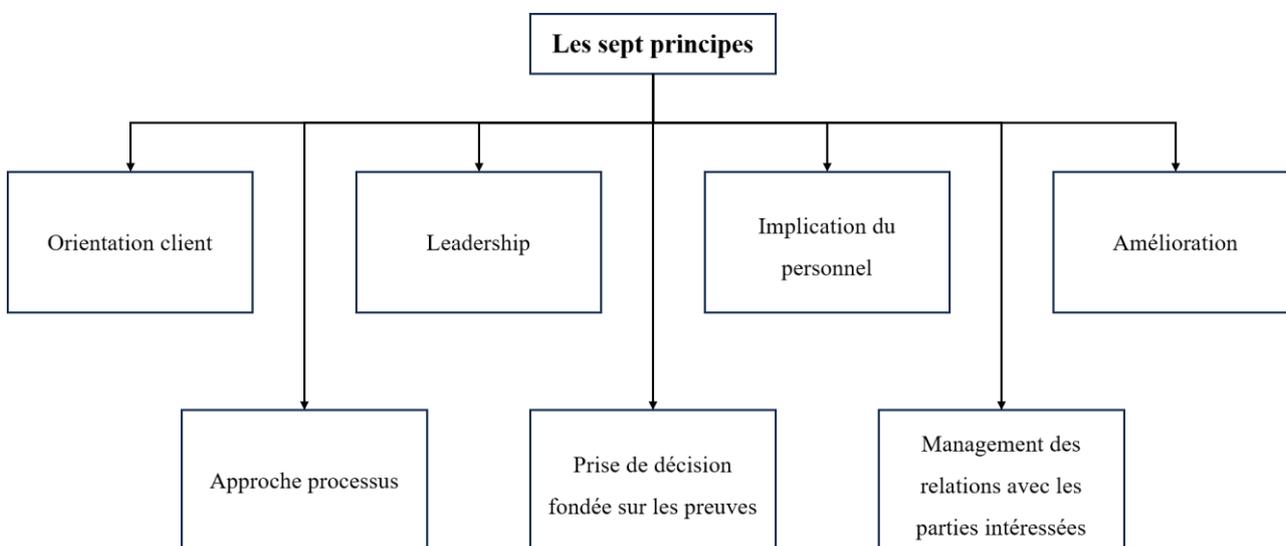


Figure (5) : Les sept principes de management de la qualité.

6. Les Bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) font partie intégrante de la gestion de la qualité, garantissant l'efficacité et la sécurité des produits ou des médicaments fabriqués et contrôlés de manière cohérente, conformément à leur utilisation et aux exigences des autorisations de mise sur le marché ainsi qu'aux autorisations d'essais cliniques ou aux spécifications du produit. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

- Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement révisés à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications.
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées.

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris.
- Un personnel qualifié et formé de façon appropriée.
- Des locaux convenables et suffisamment spacieux.
- Du matériel et des services adéquats.
- Des produits, récipients et étiquettes corrects.
- Des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique.
- Un stockage et des moyens de transport appropriés.
- Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations.
- Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens.
- Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications.
- Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées.
- Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles.
- La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution.
- Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit.
- Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées sont prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts. [20]

7. Les Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) sont un système de qualité couvrant le processus organisationnel et les conditions dans lesquelles les études non cliniques en laboratoire sont planifiées, réalisées et contrôlées. Les BPL assurent la garantie de la qualité et la fiabilité des données de tests de sécurité qui sont présentées au gouvernement pour obtenir des autorisations et des permissions pour la recherche. [21]

Les BPL ne sont pas nécessaires pendant les premières étapes du développement, telles que la découverte, le dépistage, la recherche fondamentale et l'évaluation du concept. Selon

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

l'Organisation mondiale de la santé, le respect des bonnes pratiques de laboratoire pharmaceutique ou BPL pharmaceutique, est généralement limité à l'étape 2 du processus de développement des médicaments. [21]

Voici quelques exemples généraux de bonnes pratiques de laboratoire :

- Portez en permanence des équipements de protection individuelle (EPI).
- Communiquer avec les autres membres du laboratoire de recherche.
- Participer à des formations de recyclage et à des exercices de sécurité.
- Soyez conscient de ce que vous faites à tout moment.
- Soyez attentif aux odeurs et les substances non familières.
- Utilisez du bon équipement de laboratoire pour la tâche ou l'activité et créez les conditions favorables pour garantir la qualité de médicament.
- Nettoyez et calibrez, et entretenez régulièrement les équipements. [21]

Les dix principes de bonne pratique de laboratoire (BPL) sont :

- Organisation et personnel de l'installation d'essai.
- Programme d'assurance qualité.
- Installations.
- Appareils, matériel, réactifs.
- Systèmes d'essai.
- Articles de test et de référence.
- Procédures opérationnelles standard.
- Performance de l'étude.
- Communication des résultats de l'étude.
- Stockage et conservation des dossiers et des documents. [21]

8. La pharmacopée

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments au sein des pays signataires de la Convention relative à son élaboration. Elle contient des monographies et des textes qui concernent la composition qualitative et quantitative ainsi que les essais effectués sur les médicaments, les matières premières utilisées dans leur fabrication et les intermédiaires de synthèse. Tous les producteurs de médicaments et/ou de substances à usage pharmaceutique doivent donc appliquer ces normes de qualité pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les États signataires de la Convention. [22]

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

Ces normes sont officiellement publiées avec une base juridique et scientifique pour le contrôle de la qualité au cours des étapes de développement, de production et de commercialisation. Elles répondent aux besoins :

- Des autorités réglementaires.
- Des services chargés du contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants.
- Des fabricants de médicaments et de leurs différents composants. [22]

9. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'AMM est demandée par un laboratoire pharmaceutique, pour sa spécialité, à partir d'un dossier contenant des informations et des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans la mention revendiquée. [23]

L'AMM est accompagnée :

- Du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui précise notamment : la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques validées, les contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables, ...
- De la notice pour le patient qui présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible.
- De l'étiquetage qui comprend notamment des informations nécessaires pour identifier le médicament (nom du médicament et de la substance active, dosage, forme pharmaceutique...), ainsi que d'autres informations concernant son utilisation (date de péremption, conditions de conservation, pictogrammes pour la conduite automobile, ...). [23]

10. Le contrôle de la qualité des médicaments

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante selon les normes de qualité, il comprend des tests physico-chimique et des tests microbiologiques. [20]

Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

- Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis.
- Le prélèvement des échantillons de matières premières, d'articles de conditionnement, de produits intermédiaires, vrac et finis est effectué selon des méthodes approuvées et par du personnel compétent.
- Les méthodes de contrôle sont validées.
- Des enregistrements sont effectués manuellement et/ou à l'aide d'appareils d'enregistrement afin de démontrer que les procédures nécessaires pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse ont été réalisées. Chaque anomalie est enregistrée de manière approfondie et analysée.
- Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes répondent aux normes et aux critères qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils possèdent la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés.
- L'analyse des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis est utilisée pour établir des relevés qui seront comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies.
- Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux critères des autorisations appropriées.
- Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final. [20]

11. Le contrôle physico- chimique

C'est l'ensemble de plusieurs techniques et méthodes permettant d'identifier et de quantifier les composants présents dans le produit (médicament), ainsi que de comprendre leurs interactions, leur stabilité et leur comportement sous différentes conditions. Il vise à garantir la pureté, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Par exemple, l'analyse par HPLC permet d'identifier et de quantifier précisément les principes actifs, assurant ainsi que chaque lot de médicament répond aux strictes normes et critères de qualité. [24]

Chapitre 1: Généralité sur les médicaments

12. Contrôle microbiologique

C'est l'ensemble des tests et des opérations spécifiques pour détecter les contaminants microbiologiques qui causée par un élément biologique (microorganisme) soit des bactéries mésophiles aérobies ou anaérobies, les levures, les moisissures, les virus...etc. Leur présence ou leur développement peut entraîner la formation de toxines ou altérer la qualité du produit, le rendre non conforme.

13. Stabilité du médicament

La stabilité d'un médicament est définie comme « Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité ». Ainsi, un médicament est considéré comme stable lorsque ses propriétés essentielles ne changent pas, ou changent dans proportions et des conditions tolérables jusqu'à sa date de péremption. Pour garantir cette stabilité un programme spécifique et continu de surveillance est nécessaire qui permettant afin de détecter tous les problèmes et les effets potentiellement indésirables du médicament.

14. Impureté

Les impuretés sont tous les composants présents dans un médicament autre que la substance médicamenteuse.

Il existe de nombreux types d'impuretés, classées en 3 grandes catégories :

- **Impuretés organiques** : Elles peuvent apparaître durant la fabrication et (où) l'entreposage de la nouvelle substance médicamenteuse (PA). Elles peuvent être connues (identifiés) ou non.
- **Impuretés inorganiques** : Elles peuvent provenir du procédé de fabrication. Généralement, elles sont connues et identifiées et comprennent des réactifs, des ligands et des catalyseurs qui accélèrent la réaction enzymatique, ... etc.
- **Solvants résiduels** : Ce sont des liquides organiques ou inorganiques utilisés comme véhicules dans la préparation de solutions ou de suspensions utilisées dans la synthèse d'une nouvelle substance pharmaceutique ; ils servent aussi à la recristallisation du produit.
- **Substances apparentées** : Ce sont des substances qui apparaissent pendant la synthèse du PA. Elles peuvent comprendre les produits de départ et leurs impuretés.
- **Produits de dégradation** : Sont des substances qui apparaissent après la synthèse du PA. Ils se produisent au cours de la fabrication ou durant le stockage du produit fini par suite de l'action de la lumière, de la température, du pH, de l'humidité...etc. [26]

Chapitre 2

Méthodes d'analyse

Chapitre 2: Méthodes d'analyses

1. Méthodes chimiques

1.1. Solubilité

• Principe

La solubilité d'un composé à une température donnée, est le nombre maximal de moles que l'on peut dissoudre dans un litre de solution. Elle peut être également exprimée comme étant la quantité maximale de substance que l'on peut dissoudre à une température donnée. [27]

Tableau (2): Solubilité des solvants.

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance (mm/g)			
Très soluble	Inférieure à	1		
Facilement insoluble	De	1	À	10
Soluble	de	10	À	30
Assez soluble	de	30	À	100
Peu soluble	de	100	À	1000
Très peu soluble	de	1000	À	10000
Pratiquement insoluble	Plus de			10000

1.2. Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est la perte de masse à chaud exprimés en pourcentage. Elle correspond à une perte d'eau libre contenue dans le produit après évaporation. [28]

1.3. Cendre sulfurique

Cette recherche met en évidence la quantité de matières premières minérales contenues dans une substance organique. [29]

Ce test résulte à la calcination de l'air après attaque par l'acide sulfurique.

2. Méthodes physico-chimiques

2.1. Test de dissolution

Ce test consiste à dissoudre un échantillon ou une préparation médicamenteuse solide dans un solvant. [30]

Il est possible de dissoudre différentes formes de médicament, par exemple : Les gélules, les capsules, les comprimés et les suspensions liquides injectables (**Figure 5**).

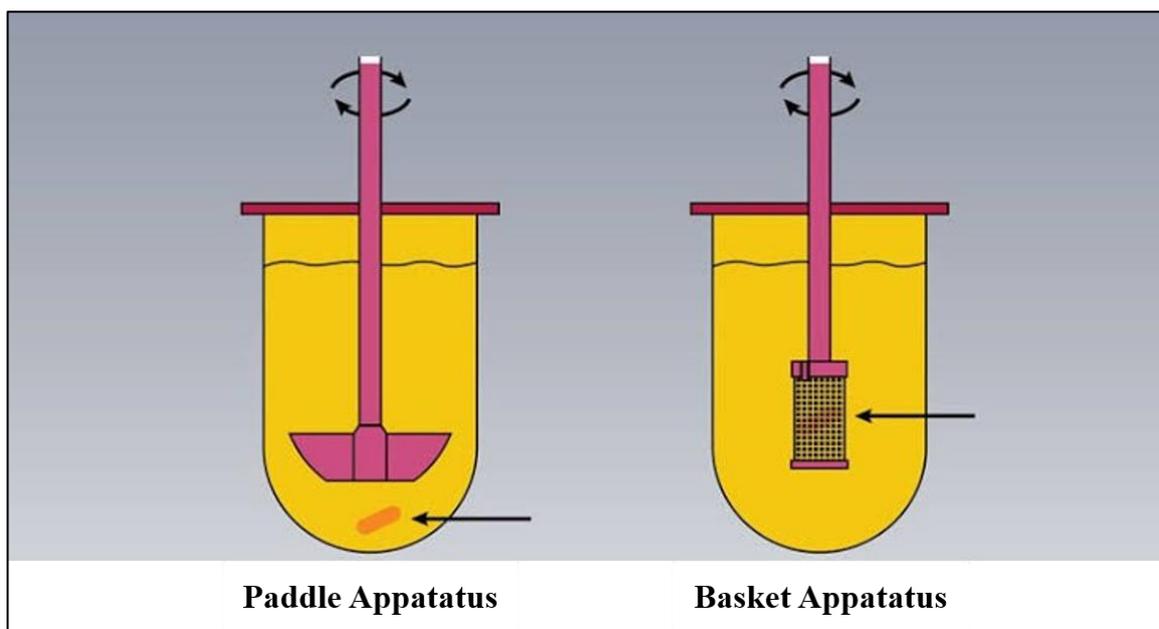


Figure (5) : Schéma des appareils à panier et à pales.

2.2. La chromatographie en phase liquide (HPLC)

La chromatographie en HPLC est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécules présentes dans un mélange, elle permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification. [31]

• Principe

Il se repose sur la séparation de plusieurs composés dans un échantillon grâce à une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composant existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi une séparation du mélange. Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement. [32]

Le mécanisme de la séparation chromatographique s'explique par les différences de la répartition des molécules des composés d'un mélange entre deux phases non-miscibles ; l'une mobile et l'autre stationnaire. Ce principe est traduit par le schéma suivant (Figure 6) :

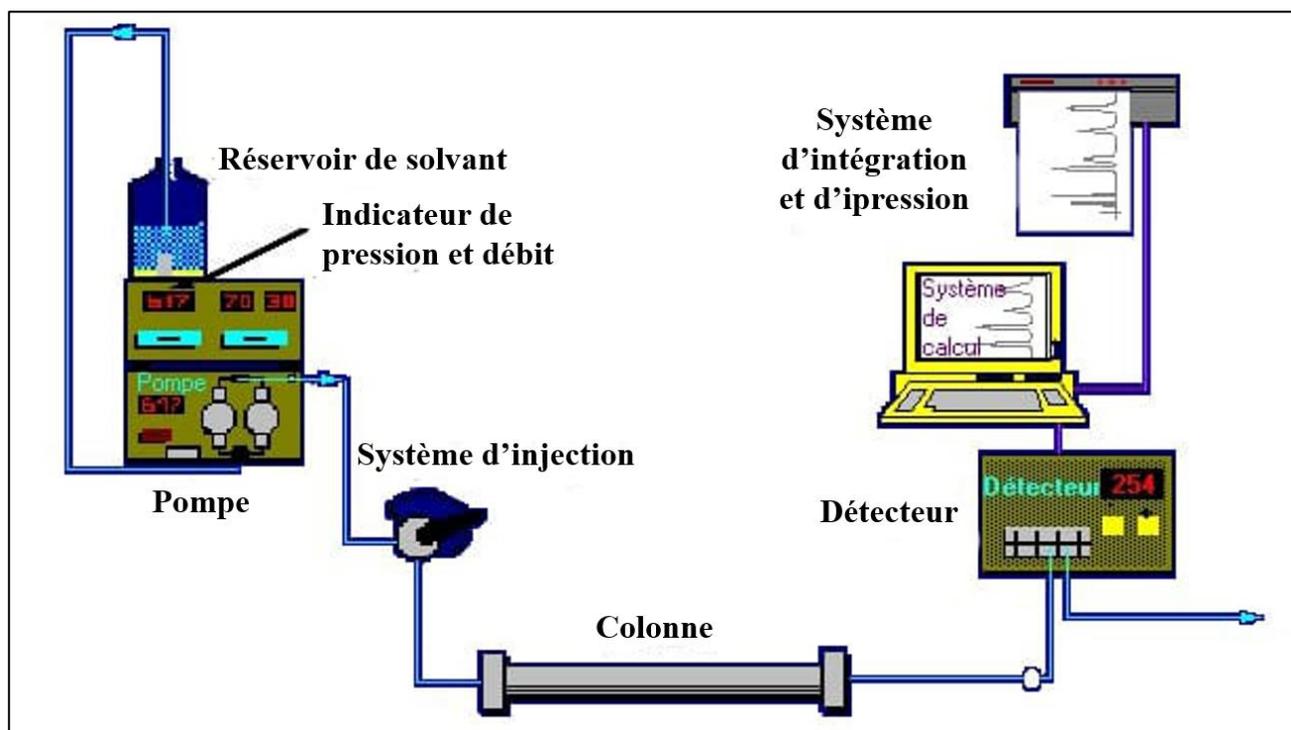


Figure (6) : Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC.

2.3. Spectromètre d'absorption UV visible

C'est une méthode analytique à la fois quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique (donnée en solution) dans le domaine ultraviolet (UV), allant de 185 à 380 nm environ, et visible (VIS), allant de 380 à 800 nm. Elle est basée sur la loi de Beer-Lambert qui indique que l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration et à l'épaisseur de l'échantillon (Figure 7) . [33]

$$A(\lambda) = [\varepsilon(\lambda) \cdot l \cdot c]$$

$A(\lambda)$: Est l'absorption de la solution considérée pour une lumière monochromatique de longueur d'onde λ Son unité.

$\varepsilon(\lambda)$: Coefficient d'extinction molaire, Son unité est $(L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1})$.

l : La longueur de trajet parcouru par le rayonnement dans la solution. Son unité est (cm) .

c : Concentration de l'espèce chimique dissoute responsable de l'absorption du rayonnement, elle s'exprime en $(mol \cdot L^{-1})$. [34]

Chapitre 2: Méthodes d'analyses

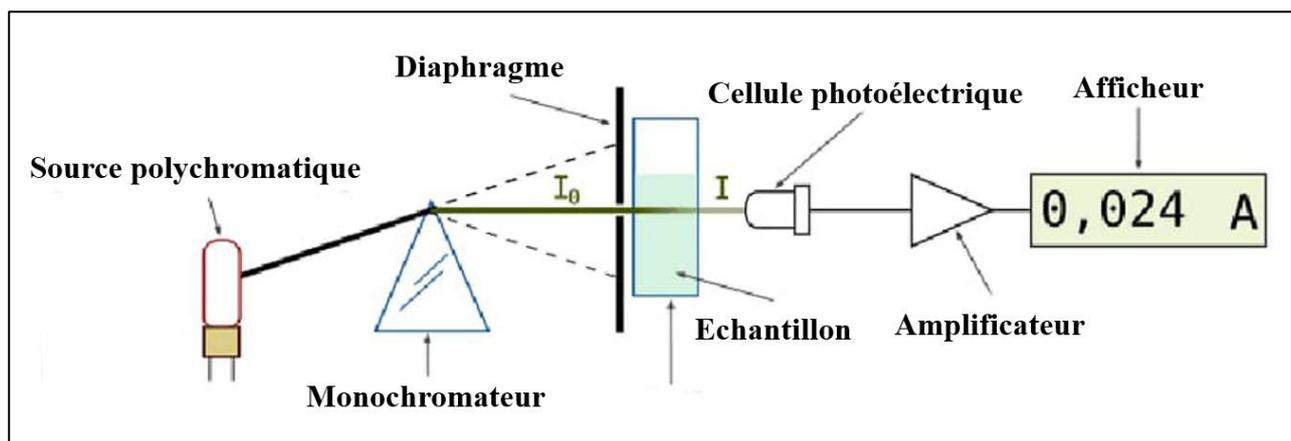


Figure (7) : Schéma du principe du spectrophotomètre UV-visible.

2.4. Spectrophotomètre infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse utilisée pour identifier les groupes fonctionnels des molécules organiques.

Les vibrations moléculaires sont à l'origine de l'absorption du rayonnement infrarouge (IR) par la matière, car les niveaux d'énergie moléculaires vibrationnels sont séparés par des énergies qui tombent dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique. La partie infrarouge du rayonnement électromagnétique est partagée en trois domaines : le proche infrarouge (le plus énergétique) qui s'étend de $14\,000$ à 4000 cm^{-1} ($0,7$ - $2,5 \mu\text{m}$ en longueurs d'onde) ; l'infrarouge moyen qui va de 4000 à 400 cm^{-1} ($2,5$ - $25 \mu\text{m}$) et enfin l'infrarouge lointain, qui couvre le domaine spectral de 400 à 10 cm^{-1} (25 - $1000 \mu\text{m}$). La mise en œuvre de l'interaction d'un rayonnement infrarouge avec un échantillon, puis la détection et l'analyse spectrale (par transmission ou par réflexion) de ce rayonnement après qu'il ait interagi avec la matière est l'objet de la spectroscopie infrarouge (Figure 8). [35]

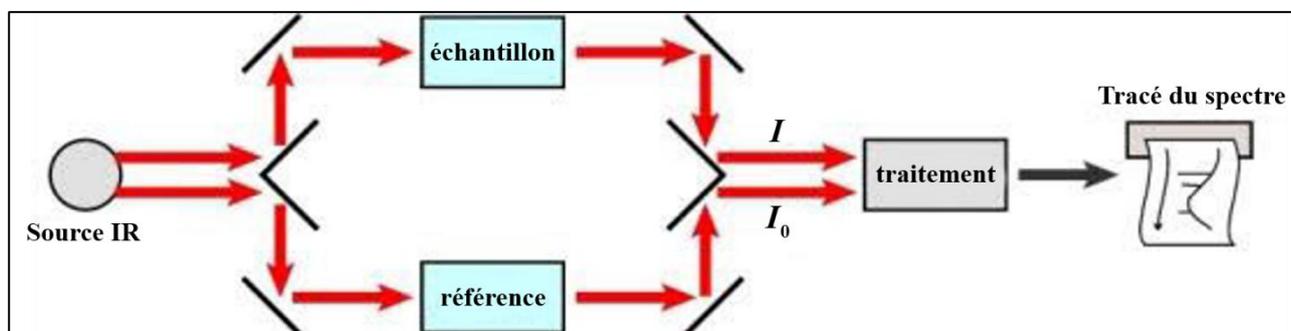


Figure (8) : Schéma du principe du spectrophotomètre UV-visible.

Chapitre 3

Présentation d'Amlodipine

LDM 5mg

Chapitre 3 : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg

1. Présentation d'Amlodipine LDM 5mg

L'Amlodipine LDM 5mg est un générique de la famille des inhibiteurs calciques sélectif à effet principalement vasculaire. Il agit en relâchant les vaisseaux sanguins. Il dilate également les artères coronaires, ce qui assure une augmentation des apports en oxygène au cœur.

Il est utilisé dans :

- Le traitement de l'hypertension artérielle.
- Le traitement préventif des crises d'angine de poitrine, notamment en cas d'angor de Prinzmetal.

[37]

Amlodipine LDM 5mg se présente sous forme de gélule contenant 5 mg de principe actif d'Amlodipine Bésilate.

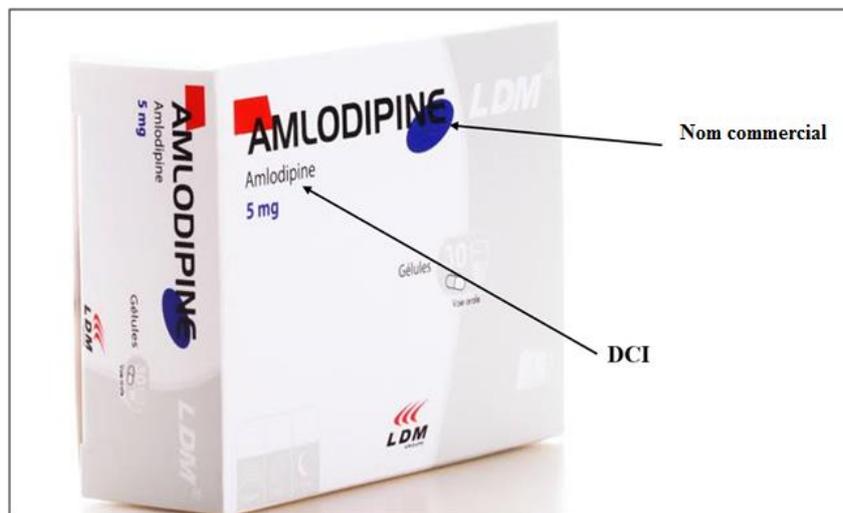


Figure (9) : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg.

2. Présentation de principe actif

La formule brute de l'Amlodipine Bésilate est : $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$, sa structure chimique est illustrée sur la **figure (10)**.

Chapitre 3 : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg

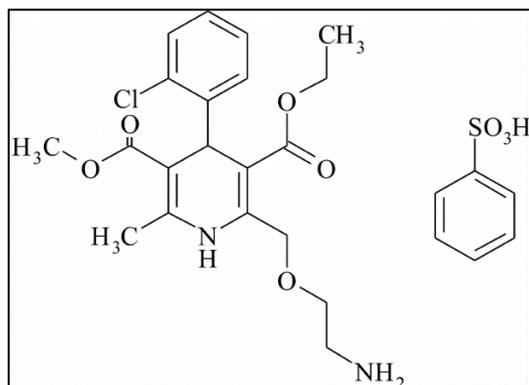


Figure (10) : Structure d'Amlodipine bésilate.

2.1. Propriété chimique

• **Nom IUPAC** : Benzenesulfonate de (4RS)-2-[(2-aminoéthoxy) méthyle]-4-(2-chlorophenyl)-6-méthyle-1,4- dihydropyridine-3,5-di carboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle.

2.2. Caractères

- **Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche.
- **Solubilité** : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol anhydre, peu soluble dans le 2-propanol.

3. Présentation des excipients

3.1. Cellulose microcristalline

La cellulose microcristalline est souvent utilisée comme agent de charge, liant, glissant, désintégrant et agent de suspension auxiliaire. Il est considéré comme l'un des excipients les plus polyvalents et est un excellent excipient pour remplir les gélules vides. La cellulose microcristalline aide à l'écoulement permettant aux formulations de se déplacer en douceur dans votre machine de remplissage de gélules assurant des poids de gélules constants. [38]

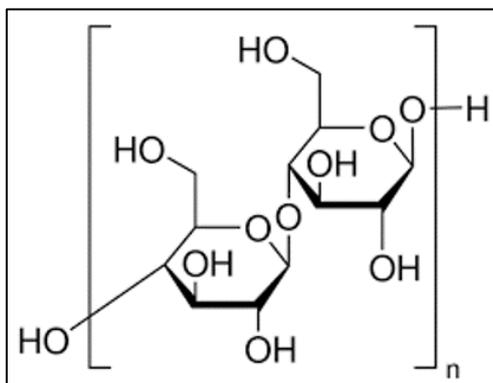


Figure (11) : Structure de cellulose microcristalline.

Chapitre 3 : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg

3.1.1. Définition

C'est une cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée. Elle est préparée par traitement avec des acides minéraux de l'alpha-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir d'une matière végétale fibreuse.

3.1.2. Propriété chimique

- **Nom IUPAC :** 2-{{[4,5-dihydroxy-2-(hydroxyméthyl)-6-méthoxyoxan-3-yl]oxy}}-6-(hydroxyméthyl)-5-méthoxyoxane-3,4-diol.

- **Formule brute :** $C_{6n}H_{10n+2}O_{5+1}$.

3.1.3. Caractères

- **Aspect :** Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse. Légèrement hygroscopique.
- **Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'eau.
- **Ph :** 5 - 7,5.

3.2. Stéarate de magnésium

Le stéarate de magnésium est une fine poudre blanche. Sa fonction principale est de fournir un lubrifiant pour les gélules. Il augmente la fluidité, qui assure une efficacité durant le processus de fabrication. [39]

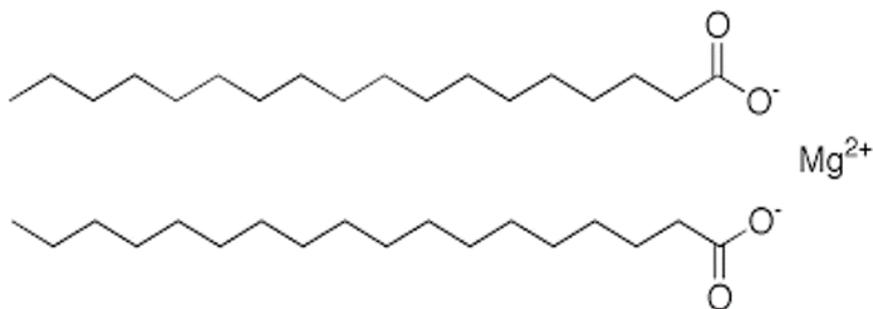


Figure (12) : Structure de stéarate de magnésium.

3.2.1. Définition

Il est composé du magnésium et d'un mélange d'acides organiques solide. Principalement il est constitué de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium en proportions variables, d'origine animale ou végétale.

3.2.2. Propriété chimique

- **Nom IUPAC :** Magnésium octadécanoate.
- **Formule brute :** $C_{36}H_{70}MgO_4$.

Chapitre 3 : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg

3.2.3. Caractères

- **Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher.
- **Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.

3.3. Amidon de maïs

L'amidon de maïs aide les gélules à se désintégrer en particules plus petites lorsqu'ils entrent en contact avec un liquide, facilitant ainsi une absorption plus rapide de l'ingrédient actif. [39]

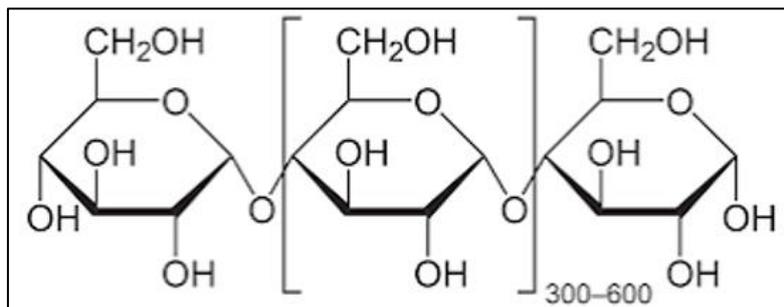


Figure (13) : Structure chimique d'amidon de maïs.

3.3.1. Définition

L'amidon de maïs est retiré du caryopse de *Zea mays L.*

3.3.2. Propriété chimique

- **Nom IUPAC** : (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(hydroxyméthyl)-6-[(2R,3S,4R,5R,6S)-4,5,6-trihydroxy-2-(hydroxyméthyl)oxan-3-yl]oxy-oxane-3,4,5-triol.
- **Formule** : $(C_6H_{10}O_5)_n$.

3.3.3. Caractères

- **Aspect** : Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.
- **Solubilité** : Pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96%.

4. Mécanisme d'action

Normalement, la contraction du muscle lisse vasculaire commence lorsque le calcium pénètre dans la cellule par l'intermédiaire des canaux calciques de type L dépendants du voltage. Le calcium se lie à la calmoduline intracellulaire, qui se lie à la kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK) et l'active. La MLCK est responsable de la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine, ce qui entraîne une contraction musculaire et une vasoconstriction. La contraction du muscle lisse vasculaire est encore amplifiée par la libération de calcium induite par le réticulum

Chapitre 3 : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg

sarcoplasmique. Cette séquence d'événements entraîne une diminution de la section transversale vasculaire, une augmentation de la résistance vasculaire et une augmentation de la pression artérielle. [40]

L'Amlodipine agit en bloquant les canaux calciques de type L dépendants du voltage, inhibant ainsi l'influx initial de calcium. La réduction du calcium intracellulaire entraîne une diminution de la contractilité des muscles lisses vasculaires, une augmentation de la relaxation des muscles lisses et une vasodilatation qui en résulte. En outre, l'Amlodipine a amélioré la fonction endothéliale vasculaire chez les patients hypertendus. L'Amlodipine diminue la pression artérielle en induisant une relaxation des muscles lisses et une vasodilatation. [41]

Le rôle de l'Amlodipine dans le soulagement de l'angor stable est dû à la réduction de la post charge secondaire à ses propriétés vasodilatatrices et anti hypertensives. La réduction de la post charge entraîne une diminution de la demande en oxygène du myocarde, quel que soit le niveau d'effort, car le cœur n'a pas besoin de travailler autant pour pomper le sang dans la circulation systémique. L'Amlodipine soulage également l'angor de Prinzmetal ou les variantes de l'angor en bloquant les spasmes coronariens et en rétablissant le flux sanguin dans les artères coronaires. [42]

4.1. Indication thérapeutique

Traitement de l'hypertension, angine de poitrine chronique stable, l'angor vasospastique (syndrome de Prinzmetal) (Voir annexe 2).

4.2. Contre-indications

L'Amlodipine est contre-indiquée chez les patients présentant:

- Une hypersensibilité à l'Amlodipine ou à l'un des excipients.
- Une hypotension sévère.
- Un choc (y compris choc cardiogénique)
- Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche du cœur (par exemple, sténose aortique de degré élevé).
- Une insuffisance cardiaque après un infarctus aigu du myocarde.

4.3. Posologie et mode d'administration

4.3.1. Posologie

Chapitre 3 : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg

La posologie initiale habituelle est de 5 mg d'Amlodipine une fois par jour, qui peut être augmentée jusqu'à une posologie maximale de 10 mg en fonction de la réponse individuelle du patient.

Aucun ajustement posologique d'Amlodipine LDM 5mg n'est nécessaire lors de l'administration concomitante avec d'autres anti-hypertenseurs.

Une augmentation de la posologie chez les sujets âgés doit être effectuée avec précaution. La dose doit être choisie avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, l'Amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

La posologie anti hypertensive orale recommandée chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est de 2.5 mg une fois par jour comme dose initiale, qui peut être augmentée jusqu'à 5 mg une fois par jour si la pression artérielle souhaitée n'est pas atteinte après quatre semaines.

Une posologie de 2.5 mg n'est pas disponible pour ces médicaments. (Voir Annexe 2)

4.3.2. Mode et voie d'administration

Voie orale, les gélules doivent être avalées avec de l'eau. (Voir Annexe 2)

4.3.3. Effets indésirables

Les effets indésirables d'Amlodipine LDM 5mg incluent :

- Somnolence.
- Sensations vertigineuses.
- Céphalées (en particulier au début du traitement).
- Palpitations.
- Douleurs abdominales.
- Nausées.
- Fatigue. (voir annexe 2)

5. Procédé de fabrication d'Amlodipine LDM 5mg

La fabrication d'une gélule est industrielle et s'effectue en plongeant des formes métalliques cylindriques aux extrémités arrondies servant de moules dans un mélange à base de gélatine et un peu de glycérine. Les moules ressortent de la solution couverte d'un film de gélatine formant les corps et les coiffes de la gélule qui sont ensuite séchées.

Chapitre 3 : Présentation d’Amlodipine LDM 5 mg

La fabrication de la gélule se poursuit en les coupant et les assemblant. Une fois les gélules vides fabriquées, elles peuvent être remplies de divers principe actifs sous forme de poudre (antibiotique, vitamines, complément alimentaire, ...) par plusieurs méthodes.

Une gélule est composée de deux demi-capsules de gélatine (le corps et la coiffe) imbriquées l'une dans l'autre de façon absolument hermétique afin d'éviter toute perte de contenu et protéger celui-ci de toute influence extérieure.

Chapitre 3 : Présentation d'Amlodipine LDM 5 mg

Tableau (3) : Diagramme de processus de fabrication d'Amlodipine LDM 5mg.

Opération	N° d'étape	Contrôle en cour
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Pesée</div>	1	Uniformité de masse Aspect Masse Désagrégation
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Tamissage de : <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine Bésilate. • Cellulose microcristallin. • Stéarate de magnésium. </div>	2	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Mélange à sec : <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine Bésilate. • Cellulose microcristalline. • Amidon de maïs. </div>	3	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Lubrification</div>	4	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Remplissage gélule</div>	5	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Conditionnement primaire</div>	6	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Conditionnement secondaire</div>	7	

Tamissage du stéarate de Mg (tamis de 0,8 mm)

Partie2

Partie expérimentale

Chapitre 1

Matériel et Méthodes

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

1. Lieu de réalisation du travail

Le travail expérimental de cette étude a été réalisé au sein de l'entreprise LDM (Laboratoires de Diagnostic Maghrébins). Domaine industrie pharmaceutique.

1.1. Présentation du laboratoire de Diagnostic Maghrébins (LDM)

1.1.1. Information générale

LDM est une entreprise de droit algérien et acteur majeur de l'industrie pharmaceutique et parapharmaceutique en Algérie.

Le laboratoire est situé au niveau de la zone industrielle d'Oued Hami mime à El kharroub, wilaya de Constantine. Un gros investissement qui date de 1977. L'unité de production répond aux normes internationales avec un strict respect des standards mondiaux.

Toutes les formes usuelles sont fabriquées à savoir les formes sèches (comprimés, capsules et sachets), les formes pâteuses (gels, crèmes et pommades) et les formes liquides.



Figure (14) : Logo du laboratoire LDM.

1.2. Les différents compartiments de l'industrie pharmaceutique LDM

Le laboratoire contient cinq départements :

- Département d'assurance qualité.
- Département de développement.
- Département de production.
- Département de contrôle qualité :
- Département des techniques de production.

1.3. Description du département de contrôle qualité de LDM

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

Ce département comporte deux laboratoires, Un dédié au contrôle qualité physico-chimique et l'autre au contrôle microbiologique, son organisation est schématisée comme suit :

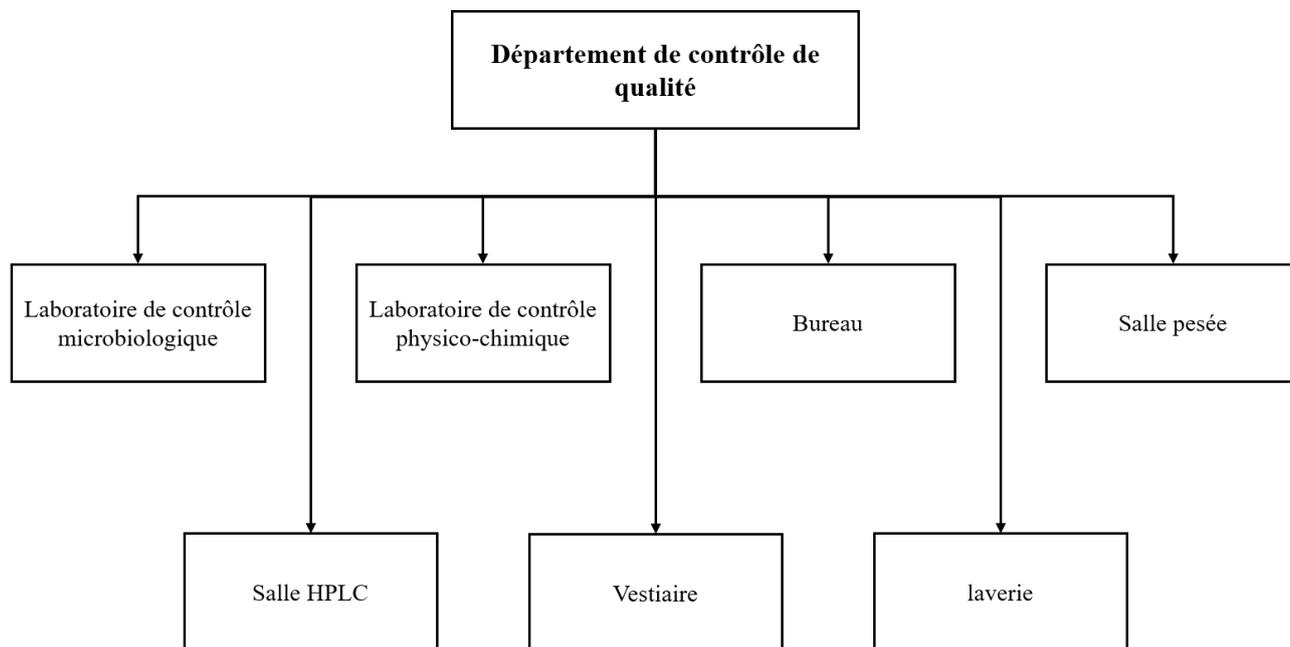


Figure (15) : Description du département de contrôle qualité de LDM.

2. Matériel du travail

Le médicament utilisé pour la réalisation de ce travail c'est Amlodipine LDM 5 mg (**Figure (16)**).

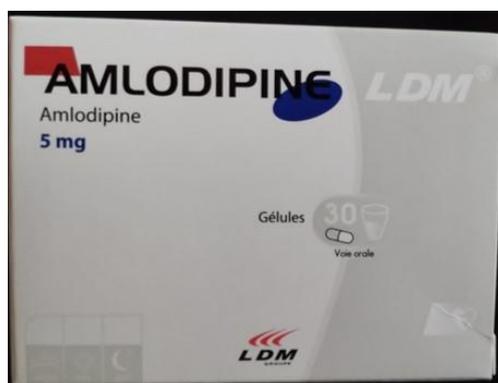


Figure (16) : Présentation d'Amlodipine LDM 5mg.

Le présent de travail ayant pour objet, le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique d'Amlodipine LDM 5mg, à partir de la matière première jusqu'au produit fini afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition. La partie expérimentale a été réalisée aux différents laboratoires de l'unité LDM ; à savoir, le laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique et le laboratoire de microbiologie, dans le but de contrôler la qualité du médicament testé et aussi de maîtriser le bon fonctionnement des appareils et leur fiabilité.

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

3. Contrôle physico-chimique d’Amlodipine LDM 5mg

Le contrôle de qualité physico-chimique d’Amlodipine LDM 5mg a été réalisé sur les matières premières et le produit fini afin de garantir la conformité réglementaire du produit aux normes décrites dans la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

3.1. Contrôle physico-chimique de la matière première

Le contrôle physico-chimique de la matière première a été effectué en utilisant des tests d’identifications (Spectroscopie IR), des tests du PH, conductivité, ...etc.

3.1.1. Principe actif

3.1.1.1. Caractères

L’aspect du principe actif a été vérifié visuellement à l’œil nu, ainsi que la solubilité du principe actif a été testé dans différents solvants (**Tableau 4**). La lecture est faite après quelques minutes.

Tableau (4) : Les Différents solvants pour tester la solubilité du principe actif.

Masse (g)	Solvants	Quantité (ml)
1	Eau purifier	100
1	Méthanol	10
1	Ethanol anhydre	30
0,5	2-propanol	50

3.1.1.2. Identification par spectrophotométrie IR

L’identification du principe actif a été réalisée à l’aide d’un Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) de type Perkin Elmer (**Figure (17)**). Pour ce faire, une quantité suffisante de l’excipient a été placée dans le compartiment d’échantillon pour la mesurer, puis une pression a été appliquée afin d’enregistrer les spectres infrarouges. La pureté du principe actif a été comparée avec une substance chimique de Référence (SCR) fournie par la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

Norme : Le spectre IR de l’essai correspond à celui du standard.



Figure (17) : Spectrophotomètre Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).

3.2. Excipients

L'Amlodipine LDM 5mg comporte trois excipients dont : la cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon de maïs, en effet, seulement un seul excipient est présenté dans le présent de travail.

3.2.1. Cellulose microcristalline

3.2.1.1. Caractères

L'aspect de cellulose microcristalline a été vérifié à l'œil nu : une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse. Légèrement hygroscopique.

Tableau (5) : Les Différents solvants utilisés pour tester la cellulose microcristalline.

Masse (mg)	Solvants	Quantité (ml)
5	Eau purifier	50
5	Acétone	50
5	Ethanol anhydre	50
5	Toluéne	50
5	HCL dilué	50
5	Hydroxyde de sodium	50

3.2.1.2. Identification

L'identification de cellulose microcristalline a été réalisée par un test colorimétrique. 10mg de cellulose microcristalline ont été placée et dispersés dans 2ml de solution de chlorure de zinc iodée. Le test est considéré conforme si le mélange obtenu se colore en bleu-violet.

• Préparation des solutions

– Solution chlorure de zinc iodé

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

Dissolvez 6,5g d'iodure de potassium et 20g de chlorure de zinc dans 10,5ml d'eau purifié, ajoutez 0,5g D'iodure et ajoutez pendant 15min.

3.2.1.3. Essai

Différents essais exigés par la pharmacopée européenne 10^{ème} édition été effectués afin d'évaluer le degré de la pureté de la cellulose microcristalline, à savoir ; la solubilité, le PH, la conductivité, les substances solubles dans l'eau, la perte à la dessiccation et la cendre-sulfuriques.

• Solubilité

Dissolvez 50mg de cellulose microcristalline dans 10ml d'une solution ammoniacale de tétra mine du cuivre, le test est considéré conforme si la substance se dissout complètement sans laisser un résidu.

• Préparation des solutions

– Solution ammoniacale de tétra mine cuivre

Dissolvez 34,5 g de sulfate de cuivre dans 100 ml d'eau purifiée. Ajoutez ensuite, goutte à goutte et en agitant, de l'ammoniaque concentrée jusqu'à dissolution complète du précipité formé. En maintenant une température inférieure à 20 °C, ajoutez, goutte à goutte et en agitant, 30 ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium. Filtrez le précipité à l'aide d'un filtre de verre fritté [40]. Lavez-le avec de l'eau purifiée jusqu'à obtention d'un filtrat limpide. Reprenez le précipité avec 200 ml d'ammoniaque concentrée. Filtrez à nouveau sur un filtre de verre fritté et répétez la filtration pour dissoudre le résidu au maximum.

– Solution concentrée d'hydroxyde de sodium

Dissolvez 42g d'hydroxyde de sodium dans de l'eau purifiée et complétez à 100 ml avec le même solvant.

• PH

Agiter 5g de cellulose microcristalline dans 40ml d'eau exempte de dioxyde de carbone pendant 20min puis centrifuger le mélange à 4000 rpm pendant 10min, le PH de surnageant a été mesuré à l'aide d'un PH mètre (SEVENCOMPAT)(Figure (18)).



Figure (18) : PH mètre (SEVENCOMPAT).

Norme : Le PH de surnageant varie de 5 à 7.

• Conductivité

La conductivité de la cellulose microcristalline a été mesurée par le conductivimètre (WTW/COND7310) (**figure 19**). L'électrode de conductivimètre a été plongée dans un bécher contenant le même surnageant obtenu dans l'essai du PH et dans l'eau utilisée pour préparer la solution de la cellulose microcristalline. La lecture se fait directement sur l'afficheur du conductivimètre à 25°C. Le test considéré conforme si la conductivité de la cellulose microcristalline n'excède pas la conductivité de l'eau de plus de 75 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.



Figure (19) : Conductivimètre (WTW/COND7310).

• Les substances solubles dans l'eau

5g de cellulose microcristalline avec 80ml d'eau purifiée pendant 10min, le mélange obtenu a été filtré sur papier filtre, puis le filtrat a été recueilli dans un bécher, et desséché dans une étuve de la marque (NUVE / FN500) (**figure (20)**) à 105°C pendant 1heure. Ensuite mettre le filtrat dans un dessiccateur et on termine par la pesé ; un essai à blanc (eau purifiée) a été effectué. Les substances solubles dans l'eau ont été déterminées en calculant la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes



Figure (20) : Etuve chimique ventile (NUVE/FN500).

Norme : au maximum 0,25% (12,5 mg) pour la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

• Perte à la dessiccation

L'essai de perte à la dessiccation permet de contrôler l'humidité résiduelle définie dans la matière analysée. Pour ce faire, un creuset vide a été séché dans l'étuve à 105°C pendant 15min et pesé ($W1$), ensuite, 1g de cellulose microcristalline a été introduit dans le creuset et pesé ($W2$), puis séché dans l'étuve à 105°C pendant 3h, après le creuset a été refroidit dans un dessiccateur et pesé à nouveau ($W3$) (figure (21)). La perte à la dessiccation est calculée selon la formule suivante :

$$LOD(\%) = \left[\frac{W2 - W3}{W2 - W1} \right] \times 100$$

Norme : Au maximum 7,0%.

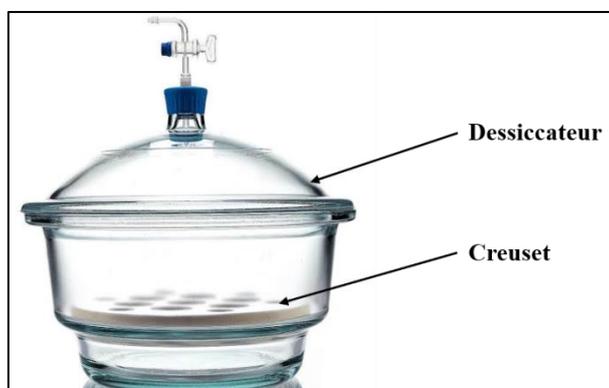


Figure (21) : Dessiccateur de silice.

• Cendres sulfuriques

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

Un creuset vide a été séché dans un four à moufle de la marque (NUVE) à 600°C pendant 30min, après le refroidissement dans un dessiccateur, le creuset a été pesé (W_1), ensuite 1g de cellulose microcristalline a été introduit dans le creuset et pesé (W_2), la substance a été humectée par 1ml d'acide sulfurique, le creuset a été transféré sur une plaque chauffante jusqu'à leur carbonisation, puis transféré dans un four à moufle pendant 2heures, après ce temps le creuset a été refroidit et pesé pour la troisième fois (W_3). Le pourcentage des cendres Sulfuriques est calculé selon la formule suivante :

$$C_s(\%) = 100 - \left(\frac{W_3 - W_2}{W_3 - W_1} \times 100 \right)$$

Norme : Au maximum 0,1%.

4. Contrôle physico-chimique de l'Amlodipine LDM 5mg (produit fini)

Suite à la production, une série de test a été réalisée sur le produit Amlodipine LDM 5mg pour évaluer certaines qualités essentielles, à savoir :

4.1. Aspect

Ce test est effectué visuellement à l'œil nu pour confirmer que ; la Gélule de gélatine dure de taille 3 et d'une couleur jaune blanche et corps blanc opaque, et le contenu c'est une poudre blanche.

4.2. Masse moyenne

20 gélules ont été pesées séparément (remplies et vides) à l'aide d'une balance de précision en suite le contenu moyen a été calculé.

Norme : 100mg \pm 10% [90mg–110mg].

4.3. Uniformité de masse

Ce test assure que la répartition de chaque dose unitaire dans un échantillon d'une forme pharmaceutique est uniforme et conforme à la limite d'acceptation. Pour ce faire, 20 gélules ont été pesées séparément.

Norme :

- Deux gélules au maximum peuvent s'écarter de contenu moyen \pm 10%.
- Aucune gélule ne doit s'écarter de contenu moyen \pm 20%.

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

4.4. Dosage

Le dosage du principe actif présent dans les gélules de l'Amlodipine LDM 5mg a été réalisé par la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) de la marque (Waters e2695). Les différentes solutions préparées ont été filtrées, introduites dans les vials et placées dans le carrousel d'HPLC. Les conditions chromatographiques sont illustrées dans le **tableau (6)**.

Tableau (6) : Les conditions chromatographiques.

Colonne	C18 (150 x 3.9) mm
Phase mobile	Méthanol ; Acétonitrile ; Tampon PH 3.0 (35 ; 15 ; 50) V
Débit	1.0mL /min
Longueur d'onde	237nm
Volume d'injections	50 µl
Temps d'analyse	3 fois le temps de rétention du pic principal d'Amlodipine



(A)



(B)

Figure (22) :(A) HPLC de la marque (Waters e2695) ; (B) : La colonne d'HPLC (C18 (150 x 3.9) mm).

- Préparation des solutions pour le dosage
- Solution Tampon

Dans une fiole vous mettez 7ml de triméthylamine sur 900ml d'eau purifié. Puis ajuster le PH à 3 en ajoutant quelques gouttes de l'acide phosphorique.

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

• Solution standard mère

27.5mg de standard de l'Amlodipine bésilate a été pesé et dissous dans 5ml du diluant, après la dissolution complète de la poudre dans le bain ultrason pendant 5min, la solution a été complétée à 10ml avec le diluant.

• Solution impureté A

5 mg de standard de l'Impureté A d'Amlodipine a été pesé et dissous dans 10ml du diluant, après la dissolution complète la solution a été complétée à 20ml avec le diluant.

• Solution standard (STD)

1ml de la solution standard mère et 1 ml de la solution impureté A ont été dilués dans 10 ml de la phase mobile (le diluant).

• Solution mère essai (E)

Dans une fiole jaugée de 25 ml, mesurez le volume de 5 gélules contenant l'équivalent de 25 mg d'Amlodipine. Ajoutez ensuite 25 ml de la phase mobile. Placez la fiole dans un bain à ultrasons pendant 5 minutes. Agitez ensuite la solution magnétiquement pendant 15 minutes, puis laissez-la refroidir pendant 30 minutes. Complétez le volume avec la phase mobile, puis filtrez la solution à l'aide d'un filtre seringue de 0,45 µm..

• Solution essai diluée

On dilue 1.0ml de la solution essai mère dans 25ml de la phase mobile.

Le nombre d'injection de la solution standard, solution essai et le Blanc est montré au niveau du **tableau (7)**.

Tableau (7) : Nombre d'injection de blanc et STD et E.

Injection	Nombre d'injection
Blanc	1
Solution de standard	6
Solution essai (E)	2

Le teneur (%) d'Amlodipine LDM 5mg est donné selon la formule suivante :

$$\text{D'amlodipine(\%)} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Pe}{10} \times \frac{25}{1} \times P_m \times \frac{T_s}{100} \times \frac{100}{L_c} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{408,88}{567,05}$$

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

Dans laquelle :

A_e : Aire du pic d'Amlodipine LDM 5mg dans la solution Essai.

A_s : Aire moyenne du pic d'Amlodipine LDM 5mg dans la solution standard.

P_s : Prise d'Amlodipine bésilate dans la solution standard.

P_e : Prise Essai.

LOD : Teneur en Eau d'Amlodipine LDM 5mg.

T_s : Titre d'Amlodipine LDM 5mg sur sa base anhydre.

L_c : Teneur du principe actif dans la gélule.

P_m : Contenu moyen des 20 gélules.

408,88 : Masse moléculaire d'Amlodipine LDM 5mg.

567,05 : Masse moléculaire d'Amlodipine bésilate.

Norme : [90.0% -110.0%]

4.5. Dissolution

Ce test a été réalisé par un dissolutest de la marque (Trust-14) à palette composé de six paniers (**figure (23)**), dont le but d'évaluer la quantité de principe actif libre dans des instants précieux. Pour ce faire, 6 gélules de l'Amlodipine LDM 5mg ont été placés dans des paniers remplis avec 500 ml de HCL (0,01M) à PH 6.8, la température du milieu aqueux a été équilibré à $37,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, les gélules ont été soumis à la dissolution pendant 30 min avec une vitesse de rotation des palettes de 75 rpm. Après 30min un prélèvement de 10 ml a été effectué à partir de chaque récipient, puis filtrés sur des filtres de $0,45\mu\text{m}$ dans les vials puis placées dans le carrousel d'HPLC afin de les analyser.

La détermination du pourcentage du principe actif libéré a été réalisée par la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) (Waters e2695), couplée avec la Spectrophotométrie UV visible (Waters e2489). Les solutions préparées ont été filtrées puis ont été placées dans le carrousel d'HPLC. Les conditions chromatographiques sont illustrées dans le **tableau (8)**.

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes



Figure (23) : Dissolutest (Trust-14).

Tableau (8) : Conditions chromatographiques pour le test de dissolution.

Colonne	C18 (150×4,6) mm, 5µm.
Phase mobile	Acétonitrile : Tampon A (30 : 70 V/V)
Débit	1,5ml/min.
L'ongueur d'onde	273 nm.
Volume	20 µl .
Temps d'analyse	1,7 fois le temps de rétention du pic principal de l'Amlodipine.
Température de l'échantillon	5° C
Température de la colonne	35° C

• Préparation des solutions

– Solution tampon A

Dans 1000ml d'eau on dissout 1.36g KH₂PO₄ puis on ajoute 5ml triméthylamine. Enfin, on ajuste le PH à 2.0 avec l'acide phosphorique.

– Solution tampon B

Dans 1000ml d'eau on fait la dilution de 7ml de triméthylamine puis on ajuste le PH à 3.0 avec l'acide phosphorique.

– Diluant

On utilise l'Acétonitrile ; Méthanol ; tampon B (15 ; 35 ; 50) V.

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

– Solution standard mère

Dans une fiole jaugée de 100 ml, on a mis 69,3 mg d’Amlodipine standard, puis on a ajouté 50 ml de diluant. Ensuite, le mélange a été placé dans un bain à ultrasons pendant 15 minutes. Après cela, on a complété le volume à 100 ml avec le même diluant.

– Solution standard (STD)

Faire la dilution de 1.0 ml de la solution standard mère dans 50 ml de diluant.

Le nombre d’injection de solution standard, la solution d’essai et le Blanc est illustrées dans le **tableau (9)**.

Tableau (9) : Nombre d’injection de blanc et STD et E.

Injection	Nombre d’injection
Blanc	1
Standard	6
Essai	1

Le pourcentage de la dissolution de du principe actif libéré est déterminé selon la formule suivante :

$$D'amlodipine(\%) = \frac{Ae}{As} \times \frac{P_s}{100} \times \frac{1}{50} \times 500 \times \frac{T_s}{100} \times \frac{100}{L_c} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{408,88}{567,05}$$

Norme : $Q = 80\%$; $Q + 5 \geq 85\%$.

4.6. Uniformité des préparations unidoses par uniformité du teneur

Cet essai exigé afin de vérifier de la quantité de substance actif sur l’ensemble des gélules de l’Amlodipine LDM 5mg d’un même lot. Ce test a été effectué dans des conditions chromatographiques et dans une solution mère identique à celle décrites dans le test du dosage.

• Préparations des solutions

– Solution standard (STD)

Dans un 100 ml de la phase mobile on a dilué 1.0 ml de la solution standard mère.

– Solution essai (E)

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

Ce test est réalisé sur 10 gélules. Dans une fiole jaugée de 50 ml, on a mis le contenu de chaque gélule, puis ajouté 25 ml de phase mobile. Ensuite, la préparation a été placée dans un bain à ultrasons (Fischer Brand) pendant 5 minutes. Après cela, on a agité magnétiquement pendant 15 minutes, puis laissé le mélange refroidir pendant 30 minutes. Enfin, on a complété le volume à 50 ml avec la phase mobile.



Figure (24) : Préparation de solution essai (E).

10 ml de la solution préparée sont dilués dans 50 ml de phase mobile, puis filtrés à travers un filtre seringue de 0,45 μm . Ensuite, on procède au remplissage des vials avant de les placer dans l'HPLC. Le nombre d'injections de la solution standard, la solution d'essai et du Blanc est illustré dans le tableau suivant :

Tableau (10) : Nombre d'injection Blanc, STD, E.

Injection	Nombre d'injection
Blanc	1
Standard	6
Essai	1

La teneur d'Amlodipine LDM 5mg en pourcentage de la valeur déclarée dans chaque gélule selon la formule suivante :

$$D'amlodipine(\%) = \frac{Ae}{As} \times \frac{P_s}{10} \times \frac{1}{1000} \times 50 \times \frac{T_s}{100} \times \frac{100}{L_c} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{408,88}{567,05}$$

4.7. Substance apparentée

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

Les substances apparentées du principe actif présentes dans les gélules d'Amlodipine LDM 5 mg ont été déterminées par HPLC. La solution tampon, la phase mobile, la solution standard et les conditions chromatographiques sont identiques à celles utilisées pour le test de dosage.

• Préparations des solutions

– Solution essai

Le test a été effectué sur 8 gélules. Leurs contenus ont été pesés et placés dans une fiole jaugée de 25 ml avec de la phase mobile. Ensuite, le mélange a été placé dans un bain à ultrasons pendant 5 minutes pour achever la dissolution. Après cela, on a ajouté le volume nécessaire de phase mobile et agité pendant 15 minutes. Enfin, la solution a été filtrée à l'aide d'un filtre à seringue.

– Dilution

2.5 ml de la solution préparée dans 10 ml de la phase mobile.

Le nombre d'injection de solution blanc, Standard, essai sont illustrée dans le **tableau (11)**.

Tableau (11) : Nombre d'injection Blanc, STD, E.

Injection	Nombre d'injection
Blanc	1
Standard	6
Essai	2

Le pourcentage de l'impureté A est calculé selon la formule suivante ;

$$\text{Impureté}(\%) = \frac{Ae}{As} \times \frac{P_s}{20} \times \frac{1}{100} \times \frac{25}{P_e} \times \frac{10}{2,5} \times 100 \times \frac{406,86}{522,94}$$

Le pourcentage d'Amlodipine glucose /galactose /lactose et les autres impuretés inconnues est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Impureté inconnues}(\%) = \frac{Ae}{As} \times \frac{P_s}{20} \times \frac{1}{100} \times \frac{25}{P_e} \times \frac{10}{2,5} \times 100 \times \frac{408,88}{567,05}$$

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

Norme :

- Amlodipine impureté A : $\leq 1.0 \%$.
- Amlodipine lactose : $\leq 0.5 \%$.
- Amlodipine glucose : $\leq 0.5 \%$.
- Impuretés non spécifiées : $\leq 0.2 \%$.
- Totales des impuretés : $\leq 1.5 \%$.

5. Contrôle microbiologique de l'Amlodipine LDM 5 mg

Le contrôle microbiologique de l'Amlodipine LDM 5mg a été effectué sur les matières premières et le produit fini. Ce contrôle a pour but de dénombrer les germes aérobies totaux ainsi que la recherche des germes spécifique afin d'assurer une bonne qualité hygiénique et éviter le danger des contaminations microbiennes.

5.1. Préparation de l'échantillon

Lors de l'analyse de chaque lot de produit d'Amlodipine LDM 5mg, il est nécessaire de prélever les échantillons au hasard et à différents niveaux de production.

Le blister a été brièvement chauffé avec une chaleur élevée de la flamme du bec bunsen, puis 68 gélules soit 10g d'Amlodipine LDM 5mg ont été délibérées : ensuite les gélules ont été dissoutes dans 90ml de la solution tampon peptonée au chlorure sodium avec 1% twee 80 et 0.3% Lécithine à PH =7.0 stérile pour obtenir un rapport de dilution 1/10, enfin nous avons mélangé soigneusement au vortex de temps en temps.

5.2. Dénombrement des germes aérobies viables totaux, les levures et les moisissures (DGAT et DMLT)

Le dénombrement est effectuée par la technique : d'ensemencement en profondeur : En transférant 10 ml de la première dilution dans 90 ml du même diluant , nous effectuons une deuxième dilution décimale et ont préparé deux boites de pétri ,Ensuite on ajoute 1 ml de la deuxième dilution dans chaque boite après on ajoute 15 ml du milieu liquéfié et maintenu en surfusion à une température de 45°C le TSA pour les bactéries et le SDA pour les levures et les moisissures), puis on mélangé soigneusement les boites en effectuant des mouvement de forme 8 et à la fin on incube les cultures. Le TSA à 30°-35°C pendant 3-5 jours et le SDA à 20-25°C pendant 5-7 jours.

Norme : Germes Aérobie viables Totaux, Pas plus de 10^3 UFC/g.

Chapitre 1 : Matériels et Méthodes

5.3. Recherche d'*Escherichia coli*

Préparation des échantillons et pré-incubation : ensemencer 100 ml de milieu liquide avec 10 ml de dilution, homogénéiser et incuber à 30-35°C pendant 24 heures. Ensuite, agiter le récipient et transférer 1 ml du contenu dans 100 ml de milieu MCB, puis incuber les échantillons pendant 24-48 heures. Enfin, procéder au repiquage sur le milieu gélosé MCA et incuber à 30-35°C (médiane 33°C) pendant 18-72 heures.

Norme : *Escherichia coli*, Pas plus de 10^2 UFC/g.

Les différentes étapes établies pour l'analyse microbiologique de l'Amlodipine LDM 5mg ont été résumés dans la **figure (25)**.

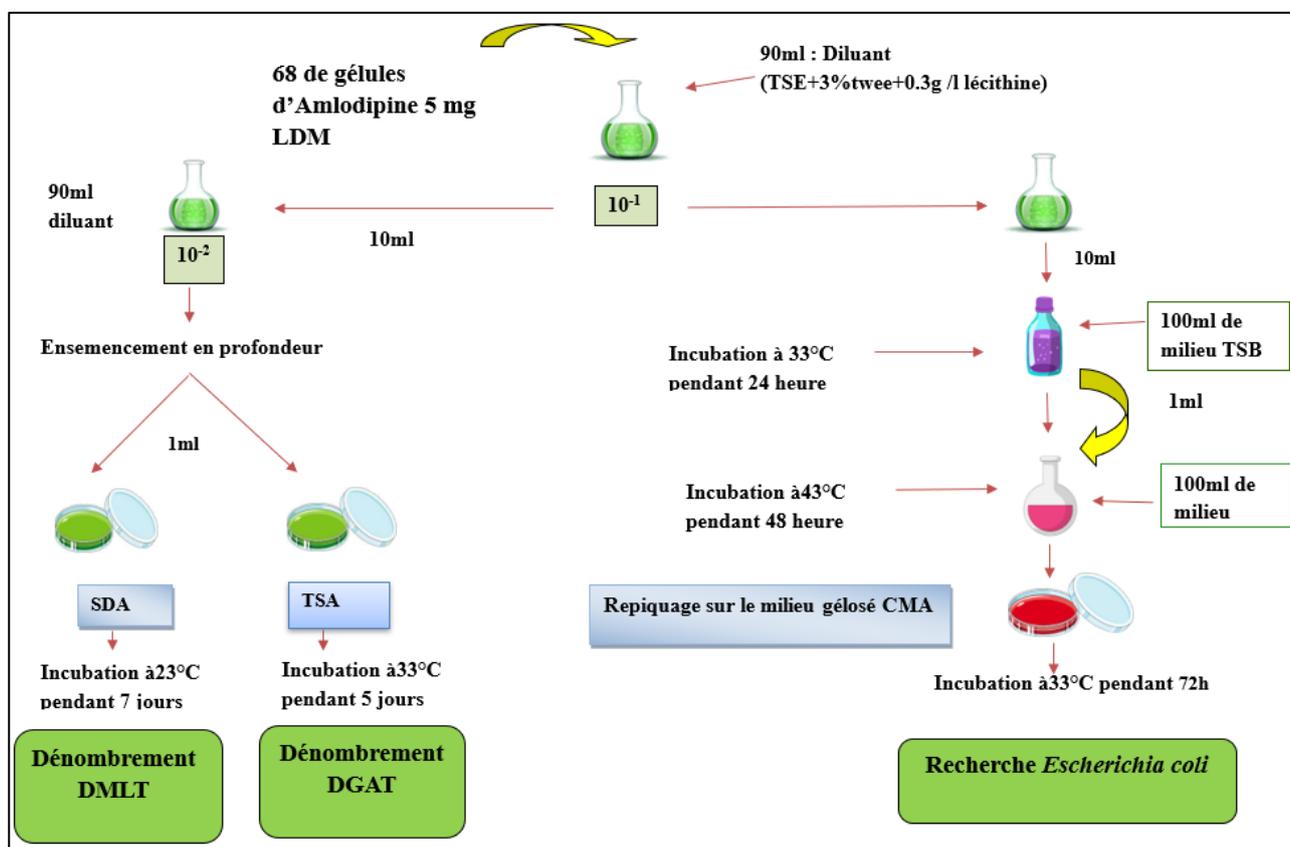


Figure (25) : Les différentes étapes établies pour l'analyse microbiologique de l'Amlodipine LDM 5 mg.

Chapitre 2

Résultats et discussion

Chapitre 2 : Résultats et discussion

Le présent de travail porte sur le suivi de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la matière première jusqu'au produit fini de ce médicament, dans le but de confirmer sa qualité aux normes de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

1. Contrôle physico-chimique de l'Amlodipine LDM 5mg

Tous les résultats obtenus ont été comparés avec la norme de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition, afin de déterminer la conformité de l'Amlodipine LDM 5mg.

1.1. Contrôle physico-chimique de la matière première

1.1.1. Principe actif

• Caractères

Les résultats de l'aspect ainsi que la solubilité de l'Amlodipine Bésilate sont présentés dans le **tableau (12)** :

Tableau (12) : Caractéristique du principe actif (Amlodipine Bésilate).

Contrôle	Résultats	Conformité
Aspect	• Poudre blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
Solubilité	• Peu soluble dans l'eau. • Facilement soluble dans le méthanol. • Assez soluble dans l'éthanol anhydre. • Peu soluble dans le 2-propanol.	Conforme

Le **tableau (12)** montre que l'Amlodipine Bésilate se présente sous forme d'une poudre blanche, peu soluble dans l'eau et le 2-propanol, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol anhydre. Le principe actif présente un aspect et un caractère de solubilité conforme aux normes de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

• Identification par spectrophotomètre d'absorption dans l'Infrarouge (IR)

Les spectres infrarouges relatifs au principe actif (**figure 26**) présentent des allures similaires avec celui de la substance chimique de référence (SCR).

Chapitre 2 : Résultats et discussion

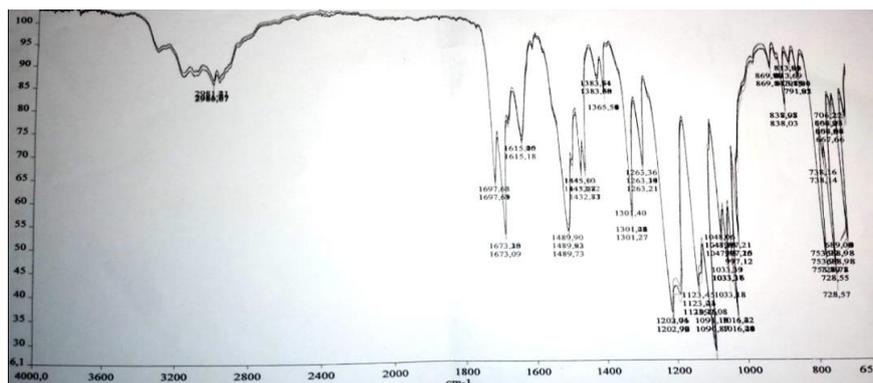


Figure (26) : Spectre infrarouge (IR) du principe actif.

1.1.2. Excipients : Cellulose microcristalline

• Caractères

Le résultat de l'aspect et de la solubilité de la cellulose microcristalline sont présentés dans le **tableau (13)** :

Tableau (13) : Aspect et solubilité de cellulose microcristalline.

Contrôle	Résultats	Conformité
Aspect	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre blanche ou sensiblement. • Légèrement hygroscopique. 	Conforme
Solubilité	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le toluène, dans les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50g /l. 	Conforme

D'après le tableau, la cellulose microcristalline se présente sous forme d'une poudre blanche, fine, légèrement hygroscopique et pratiquement insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques ainsi que dans les acides dilués et les solutions alcalines. La cellulose microcristalline présentant un aspect et caractère de solubilité conforme aux normes de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

• Identification

Le résultat d'identification colorimétrique de la cellulose microcristalline est illustré dans la **figure (27)**.

Chapitre 2 : Résultats et discussion

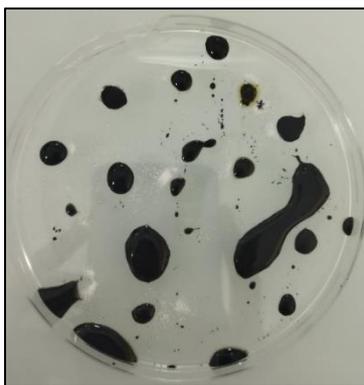


Figure (27) : Test d'identification colorimétrique de cellulose microcristalline.

La coloration bleu-violet obtenue, montre la présence de la cellulose microcristalline ce qui confirme que le test d'identification est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

• Essais

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur la cellulose microcristalline sont illustrés dans le tableau (13)

Test	Norme	Essais	Résultats
Solubilité	La substance se dissout complètement dans la solution ammoniacale de tétrammine cuivre.	La substance se dissout complètement dans la solution ammoniacale de tétrammine cuivre.	Conforme
PH	5,0 à 7,5	6,2	
Conductivité	$\leq 75 \mu\text{S.cm}^{-1}$	$21,3 \mu\text{S.cm}^{-1}$	
Substance soluble dans l'eau	$\leq 0,25\%$	0,10%	
Perte à la dessiccation	$\leq 7 \%$	1,8%	
Cendre sulfurique	$\leq 0.1 \%$	0,0%	

Les résultats obtenus montrent que le PH de la solution de l'excipient (cellulose microcristalline) se trouve dans l'intervalle exigé par la pharmacopée Européenne 10^{ème}

Chapitre 2 : Résultats et discussion

édition [5 - 7.5], ce qui indique l'absence d'impuretés alcalines ou acides au niveau de la substance.

La conductivité électrique de la solution est $21,3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, cette valeur se situe dans l'intervalle de la norme citée dans la pharmacopée Européenne 10^{ème} édition ($75 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$), ce qui signifie que la pollution minérale (ions) présente dans la cellulose microcristalline est négligeable.

La cellulose microcristalline se dissout complètement dans la solution ammoniacale conformément à la norme de la Pharmacopée européenne 10^{ème} édition, ce qui indique l'absence des impuretés insolubles. Le taux de la perte à la dissipation obtenu (1,8%) est inférieur à 7%, cette faible teneur en eau permet à la cellulose microcristalline d'avoir une qualité et une stabilité durant le stockage.

Pour la cendre sulfurique de cellulose microcristalline, le taux obtenu est inférieur à la limite tolérée qui est 0,1%. Le faible taux des cendres sulfurique met en évidence la quantité des matières minérales contenues dans une substance organique. Il nous permet de déduire que l'excipient ne contient pas d'impuretés minérales et de s'assurer de l'absence d'effet toxique.

Il ressort de notre étude que les résultats obtenus du contrôle physico-chimique des matières premières satisfont aux normes exigées par la pharmacopée Européenne 10^{ème} édition, ce qui traduit sa bonne qualité physico-chimique.

2. Contrôle physico -chimique d'Amlodipine LDM 5 mg (produit fini)

2.1. Aspect

On peut consulter les résultats des tests de l'aspect de l'Amlodipine LDM 5mg dans le **tableau (14)**

Tableau (14) : Aspect des gélules de l'Amlodipine LDM 5 mg.

Contrôle	Résultats	Conformité
Aspect	Gélule de gélatine dure de taille 03 et d'une couleur : Tête : jaune opaque. Corps : blanc opaque. Contenu : poudre de couleur blanche.	Conforme

Chapitre 2 : Résultats et discussion

Les résultats obtenus indiquent que l'aspect des gélules d'Amlodipine LDM 5mg réponds aux critères de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

2.2. Masse moyenne

Les résultats obtenus concernant la masse moyenne sont illustrés dans le **tableau (15)**. Ces résultats ont été obtenus après avoir pesé les 20 gélules.

Tableau (15) : La masse moyenne d'Amlodipine LDM 5 mg.

Masse Moyenne d'Amlodipine LDM 5 mg						
N° de gélule	G.remplis	G. vide	Contenu	Min	Max	Moy
01	150.3	48.5	102.1	101,8	99	106
02	149.1	48.2	101			
03	150.6	48	102.6			
04	153.2	48.3	104.9			
05	150.6	48.6	102			
06	149.3	46.7	102.6			
07	152.4	48.4	104			
08	152	48.8	104			
09	150.2	49	101.2			
10	150.4	47.9	102.5			
11	151.3	48.3	103			
12	153.8	48.9	105.5			
13	147.7	48.9	98.8			
14	147.8	48.3	99.5			
15	151.1	48.3	102.8			
16	149.4	48.1	101.2			
17	149.3	48.1	101.3			
18	147.6	48.7	98.9			
19	148.6	47.9	100.7			
20	148	49	99			

Les résultats obtenus montrent que la masse moyenne des comprimés, ainsi que la masse minimale et la masse maximale se trouvent dans l'intervalle exigé par la pharmacopée, ce qui assure l'homogénéité des gélules. Donc les résultats sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

2.3. Uniformité du contenu

Les résultats de l'uniformité de contenu de d'Amlodipine LDM 5mg sont regroupés dans le **tableau (16) :**

Chapitre 2 : Résultats et discussion

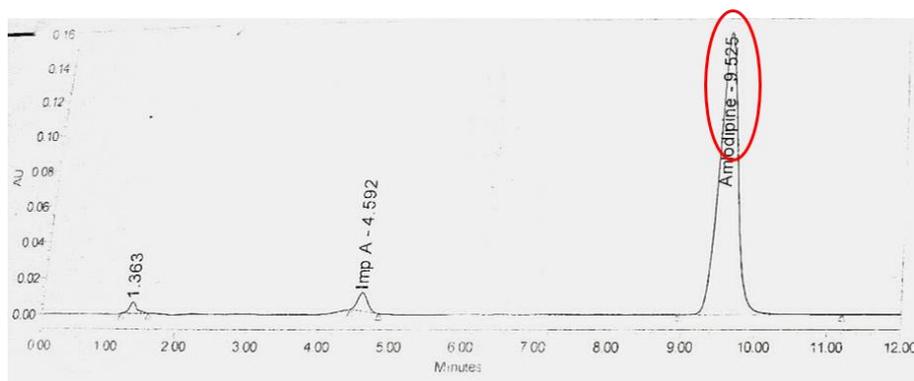
Tableau (16) : Résultats du test de l'Uniformité du contenu.

Test	Spécification	Norme	Résultats
Uniformité de contenu	$\pm 10\%$	$\pm 20\%$	Conforme
	20/20	20/20	
	91.62% 111.98%	81.4% 122.2%	

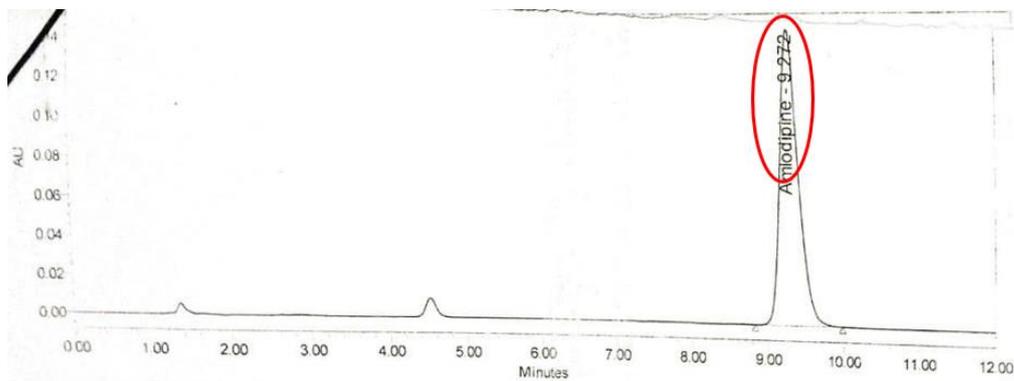
Les résultats obtenus indiquent que deux gélules au maximum peuvent s'écarter du contenu moyen de $\pm 10\%$, et aucune gélule ne doit dépasser un écart de $\pm 20\%$ par rapport au contenu moyen. Ces résultats confirment la conformité de l'identité de la poudre dans les gélules d'Amlodipine LDM 5 mg aux critères de la Pharmacopée Européenne, 10^{ème} édition.

2.4. Dosage

Les résultats du test de dosage d'Amlodipine LDM 5 mg sont résumés dans le **tableau (17)** et **figure (28)**.



(A) : Solution standard



(B) : Solution essai

Figure (28) : Chromatogramme de dosage du principe actif.

Chapitre 2 : Résultats et discussion

Tableau (17) : Résultats de dosage du principe actif.

Test	Spécification	Norme	Résultats
Dosage par HPLC	RSD : 0,2%	$\leq 2 \%$	Conforme
	Temps de rétention du pic principale de la solution essai (9.272)	Identique à celui de la solution standard (9,525)	
	Pourcentage d'Amlodipine:100%	[90 % - 110 %]	

Les résultats du **tableau (17)** affirment que le RSD (0,2%), s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition. Le système d'HPLC est donc conforme.

Le temps de rétention du pic principal de la solution essai (9.272 min) est proche à celui de la solution standard (9.525 min). Et ce résultat confirme l'identité de principe actif.

Le pourcentage d'Amlodipine LDM 5mg est 100.0% et cette valeur fait partie du cadre de la norme [90%-100%].

Les résultats obtenus indiquent que le teneur du principe actif est conforme aux critères de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

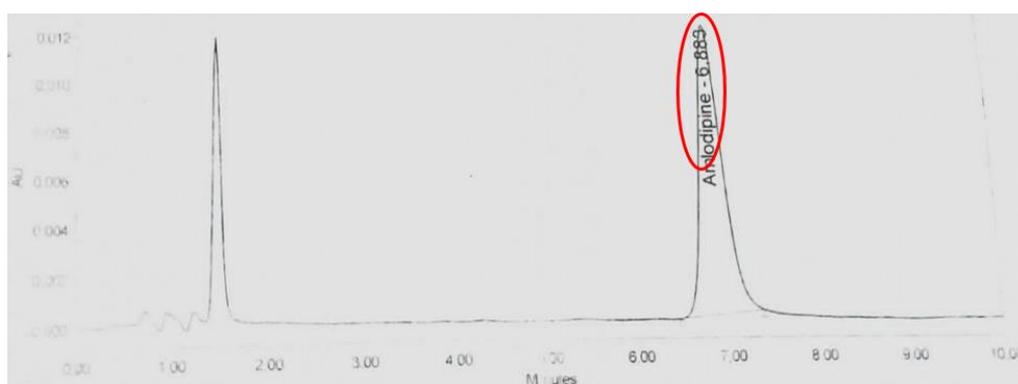
2.5. Test de dissolution

Les résultats de dissolution des principes actifs sont résumés dans le **tableau (18)**:

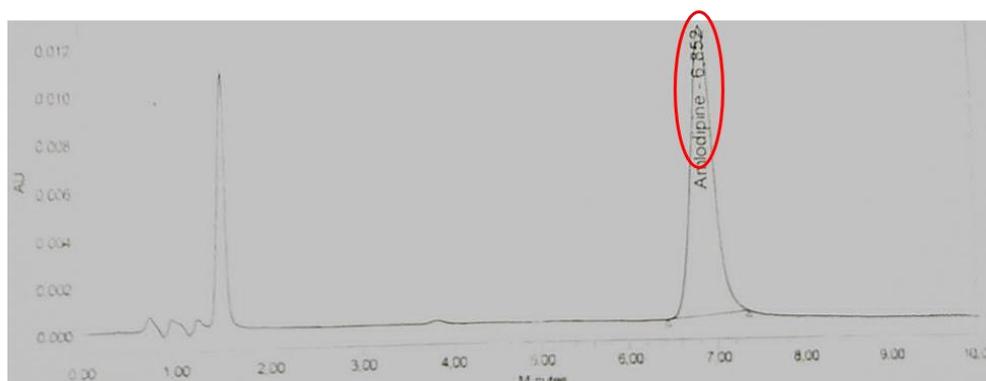
Tableau (18) : Résultats de test de dissolution d'Amlodipine LDM 5 mg.

Test	Spécification	Norme	Résultats
Dissolution	RSD : 0,4%	$\leq 2\%$	Conforme
	G 01 : 105.67% G 02 : 100.77% G 03 : 102.84% G 04 : 101.05% G 05 : 95.62% G 06 : 100.25% Min : 96% Max : 106% Moy : 101%	Q +5 \geq 85% Après 30 min	Conforme
	Tr pic principal de la solution essai d'Amlodipine LDM 5mg LDM :(6.883)	Identique à celui de la solution standard d'Amlodipine LDM 5mg :(6.852)	Conforme

Chapitre 2 : Résultats et discussion



(A) : Solution Standard



(B) : Solution essai

Figure (29) : Chromatogramme de dissolution de l'Amlodipine LDM 5 mg.

Le temps de rétention de la solution standard (6.883minutes) est proche à celui de la solution essai d'Amlodipine LDM 5mg (6.852 minutes), ce qui confirme de la pureté du principe actif.

Tous les résultats obtenus démontrent que le produit d'Amlodipine LDM 5mg est conforme, et répond aux critères de la pharmacopée européenne 10ème édition.

2.6. Test de l'uniformité de teneur

Les résultats de ce test sont présentés dans le **tableau (19) :**

Tableau (19) : Résultats de l'uniformité de teneur.

Chapitre 2 : Résultats et discussion

Test	Spécification	Norme	Résultats
Uniformité de teneur	G 01: 103.76%. G 02: 102.96%. G 03: 102.62%. G 04: 103.96%. G 05: 10.64%. G 06:106.73%. G 07:102.94%. G 08:100.10%. G 09:104.17%. G 10:102.68%. Min : 100.1%. Max : 106.6%. Moy : 103.5%. VA : 6	VA≤15	Conforme

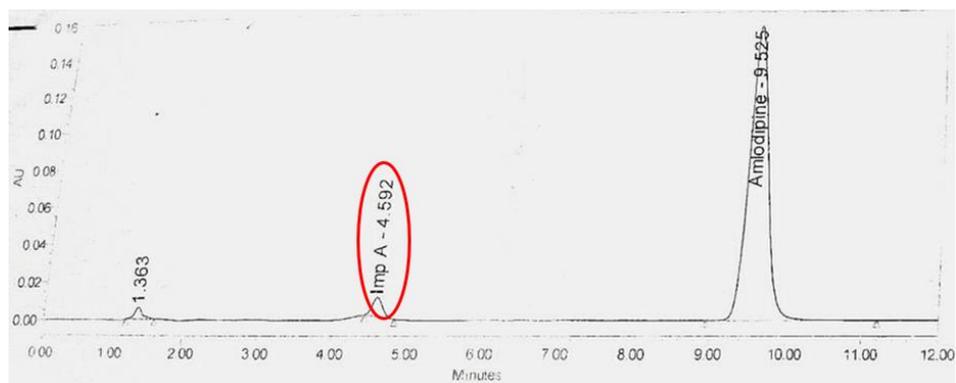
D'après le tableau la valeur d'acceptation (VA) est égale à 6 et cette valeur est inférieure à 15, cela indique que les gélules d'Amlodipine LDM 5mg satisfait aux critères de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

2.7. Test des substances apparentées

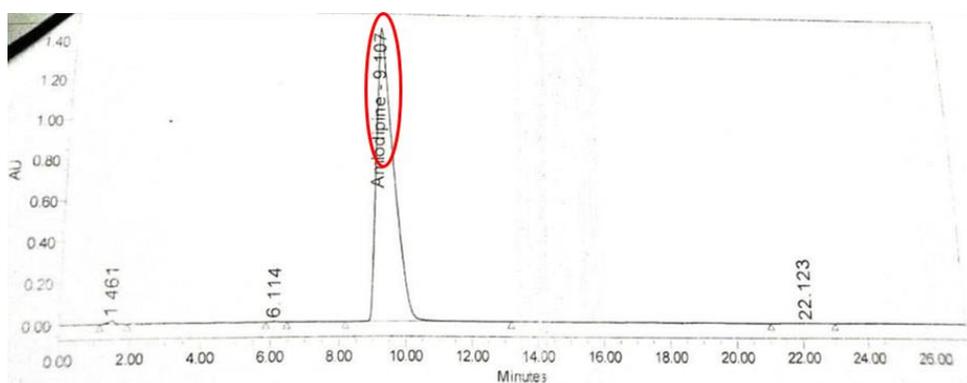
Les résultats du dosage des substances apparentées des gélules de l'Amlodipine LDM 5mg sont résumés dans ce tableau (**Tableau 20**)

Test	Spécification	Norme	Résultats
Substances apparentées	RSD : 0,8 %	≤ 2%	Conforme
	• Impureté A : ND	≤1.0 %	Conforme
	• Amlodipine lactose : ND	≤0.5 %	
	• Amlodipine glucose/galactose : ND	≤0.5 %	
• Impuretés non spécifiées : 0.004 %	≤0.2 %		
Total des impuretés : 0.004%	≤ 1.5 %		
	Le temps de rétention du pic principal de la solution essai d'Amlodipine : 9.107 min	Identique ou proche au temps de rétention du pic principal de la solution standard : 9.525 min	Conforme

Chapitre 2 : Résultats et discussion



(A) :Solution Standard



(B) :Solution essai

Figure (30) : Chromatogrammes des Substances apparentés de l'Amlodipine LDM 5 mg.

D'après le tableau, le RSD est de 0.2%, il est donc inférieur à 2%. Ce résultat affirme la conformité du système HPLC.

Le temps de rétention de la solution essai d'Amlodipine LDM 5mg (9.107) est proche au temps de rétention de la solution standard (9.525) ce qui confirme l'identité de principe actif.

Les chromatogrammes confirment l'absence des impuretés connues et le totale des impuretés non spécifiques est inférieur à 1.5 %, cela signifie qu'il n'y a pas une dégradation du principe actif (la détérioration du principe actif).

Les résultats obtenus montrent que l' Amlodipine LDM 5mg répond aux critères de la pharmacopée européenne 10ème édition.

3. Contrôle microbiologique d'Amlodipine LDM 5mg (produit fini)

Les résultats du contrôle microbiologique d'Amlodipine LDM 5mg sont résumés dans le **tableau (20) :**

Chapitre 2 : Résultats et discussion

Tableau (21) : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini d'Amlodipine LDM 5 mg.

Contrôles	Norme	Résultats
Dénombrement de germes aérobies mésophiles viables totaux	$\leq 10^3$ UFC/g	00 UFC/g
Dénombrement des levures et moisissures totales	$\leq 10^2$ UFC/g	00 UFC/g
Recherche <i>Escherichia coli</i>	Absence /g	Absence /g

Les résultats obtenus indiquent que les germes aérobies mésophile totaux, les levures, les moisissures et aussi le germe pathogène *Escherichia coli* sont absents ce qui prouve que l'Amlodipine LDM 5mg est conforme et répond aux exigences de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

Il est important de noter que la bonne qualité microbiologique des produits testés est justifiée par plusieurs facteurs, à savoir ; l'efficacité de la désinfection du matériel et des locaux; l'absence de contamination lors de la fabrication et du prélèvement des échantillons ; l'absence des impuretés dans les matières et le respect des bons pratiques d'hygiène.

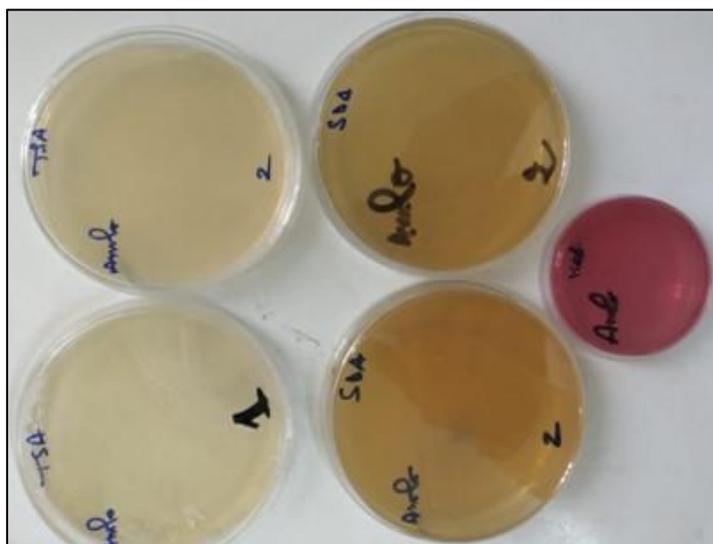


Figure (31) : Résultats d'analyse microbiologique d'Amlodipine LDM 5 mg.

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans un contexte où la sécurité et l'efficacité des médicaments sont primordiales, il est essentiel de garantir que chaque étape de la production pharmaceutique respecte des normes de qualité rigoureuses. Ce mémoire s'inscrit dans cette démarche en étudiant le processus de fabrication et de contrôle qualité du médicament Amlodipine 5 mg au sein de l'entreprise LDM Groupe.

Notre objectif est de documenter et d'analyser chaque étape, de la matière première au produit fini, afin de s'assurer que le médicament répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne, 10^{ème} édition.

Différentes analyses physico-chimiques et microbiologiques ont été réalisées au sein du laboratoire de contrôle de qualité ainsi que dans le laboratoire de production (In process) de l'unité LDM.

L'étude des caractéristiques physico-chimiques du principe actif et de l'excipient a montré que ces derniers possèdent un aspect et des propriétés de solubilité conformes aux normes. La vérification par spectrométrie IR et le dosage par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ont confirmé leur identité et l'absence totale d'impuretés.

La caractérisation de la cellulose microcristalline, réalisée à l'aide de divers tests (pH, conductivité, acidité ou alcalinité, perte à la dessiccation et cendres sulfuriques), a révélé que cet excipient est pur et exempt de toute contamination par des impuretés.

Le produit final issu de la matière première contrôlée présente des propriétés physico-chimiques de haute qualité. Il démontre une uniformité de masse et un temps de dissolution rapide, ce qui confirme une libération immédiate du principe actif. De plus, les résultats du dosage du principe actif et des substances apparentées indiquent que la teneur en Amlodipine LDM 5mg est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne, 10^{ème} édition, et confirment également l'absence totale d'impuretés.

Le contrôle microbiologique a démontré l'absence de toute contamination microbienne.

Les résultats obtenus confirment l'efficacité du contrôle du médicament, démontrant ainsi sa conformité aux normes établies et sa capacité à être commercialisé sur le marché pharmaceutique en toute confiance.

Conclusion générale

Cette étude met en lumière l'impératif de mettre en place des procédures de contrôle qualité robustes dans l'industrie pharmaceutique. Pour garantir la qualité et la sécurité des produits médicaux destinés aux patients, il est essentiel de poursuivre les efforts visant à améliorer continuellement les méthodes de contrôle qualité et de surveillance.

Résumé

Résumé

Les médicaments sont des substances bioactives d'origine naturelle (animale, végétale, minérale) ou synthétique, semi-synthétique, utilisées dans le traitement des maladies. Ils existent sous différentes formes et voies d'administration. Il est donc essentiel de confirmer et d'assurer leur qualité avant de les commercialiser et de les fournir aux patients. Cela nécessite une série de contrôles et de tests tout au long de leur fabrication.

L'objectif de notre travail, réalisé au sein du laboratoire de contrôle de qualité de l'unité LDM de Constantine, était d'effectuer le contrôle physico-chimique et microbiologique de l'Amlodipine LDM 5mg sous forme de gélule. L'étude portait sur les caractéristiques physico-chimiques du principe actif, qui présente un aspect et des propriétés de solubilité conformes aux normes, vérifiées par spectrométrie IR. L'excipient, la cellulose microcristalline, a été analysé à l'aide de divers tests (pH, conductivité, acidité ou alcalinité, perte à la dessiccation et cendres sulfuriques). Le contrôle physico-chimique du produit fini comprend plusieurs paramètres, chaque paramètre ayant une limite déterminée par la pharmacopée européenne (identification, masse moyenne, test de dissolution, dosage du principe actif, substances apparentées, uniformité de teneur).

Tous les résultats obtenus indiquent que l'Amlodipine LDM 5mg présente une uniformité de masse et un temps de dissolution rapide, ce qui confirme une libération immédiate du principe actif. De plus, les résultats du dosage du principe actif et des substances apparentées montrent que leur teneur est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne, 10^{ème} édition, confirmant ainsi l'absence totale d'impuretés.

Le contrôle microbiologique a également démontré l'absence de toute contamination microbienne (dénombrement des bactéries aérobies totales et des levures et moisissures totales, recherche des germes spécifiés, comme *Escherichia coli*) et répond aux exigences de la pharmacopée européenne de 10^{ème} édition, ce qui confirme la qualité microbiologique de notre produit.

En conclusion, l'Amlodipine LDM 5mg possède une bonne qualité et peut être commercialisée sur le marché pharmaceutique.

Les Mots clés : Gélule, l'Amlodipine LDM 5mg, pharmacopée européenne, contrôle physico-chimique, Contrôle microbiologique.

Abstract

Medicines are bioactive substances of Natural (animal, végétale, mineral) or synthetic, semi-synthetic origin, used in the treatment of diseases. They exist in different forms and routes of administration. It is therefore essential to confirm and ensure their quality before marketing them and supplying them to patients. This requires a series of checks and tests throughout the manufacturing process.

The aim of our work, carried out in the quality control laboratory of the LDM unit in Constantine, was to carry out physico-chemical and microbiological testing of Amlodipine LDM 5mg in capsule form. The study focused on the physico-chemical characteristics of the active ingredient, whose appearance and solubility properties complied with standards, verified by IR spectrometry. The excipient, microcrystalline cellulose, was analysed using various tests (pH, conductivity, acidity or alkalinity, loss on drying and sulphuric ash). The physico-chemical control of the finished product includes several parameters, each with a limit determined by the European Pharmacopoeia (identification, average mass, dissolution test, assay of the active ingredient, related substances, uniformity of content).

All the results obtained indicate that Amlodipine LDM 5mg has a uniform mass and a rapid dissolution time, confirming immediate release of the active ingredient. In addition, the results of the assay of the active ingredient and related substances show that their content complies with the standards of the European Pharmacopoeia, 10th edition, thus confirming the total absence of impurities.

The microbiological control also demonstrated the absence of any microbial contamination (enumeration of total aerobic bacteria and total yeasts and moulds, search for specified germs, such as *Escherichia coli*) and meets the requirements of the 10th edition of the European Pharmacopoeia, confirming the microbiological quality of our product.

In conclusion, Amlodipine LDM 5mg is of good quality and can be sold on the pharmaceutical market.

Key words: Capsule, Amlodipine LDM 5mg, European Pharmacopoeia, physico-chemical control, Microbiological control.

الملخص

الأدوية عبارة عن مواد نشطة بيولوجيًا من أصل طبيعي (حيواني أو نباتي أو معدني) أو اصطناعي أو شبه اصطناعي، وتستخدم في علاج الأمراض. وهي موجودة في أشكال وطرق مختلفة للإعطاء. لذلك من الضروري التأكد من جودتها وضمنان جودتها قبل تسويقها وتزويد المرضى بها. وهذا يتطلب سلسلة من الفحوصات والاختبارات خلال عملية التصنيع.

كان الهدف من عملنا، الذي تم إجراؤه في مختبر مراقبة الجودة بوحدة LDM في قسنطينة، هو إجراء اختبار فيزيائي كيميائي وميكروبيولوجي لمادة أملو ديبين LDM 5 ملغ في شكل كبسولات. وركزت الدراسة على الخصائص الفيزيائية الكيميائية للمادة الفعالة التي تتوافق خصائص مظهرها وقابليتها للذوبان مع المعايير، والتي تم التحقق منها بواسطة مطياف الأشعة تحت الحمراء. تم تحليل المادة السواعة، السليلوز الجريزوفولفولفين، باستخدام اختبارات مختلفة (الأس الهيدروجيني، والتوصيلية، والحموضة أو القلوية، والفقدان عند التجفيف والرماد الكبريتي). يشمل التحكم الفيزيائي الكيميائي للمنتج النهائي عدة معايير، لكل منها حد محدد من قبل دستور الأدوية الأوروبي (تحديد، متوسط الكتلة، اختبار الذوبان، اختبار الذوبان، فحص المادة الفعالة، المواد ذات الصلة، توحيد المحتوى).

تشير جميع النتائج التي تم الحصول عليها إلى أن أملو ديبين LDM 5 مجم له كتلة موحدة وزمن ذوبان سريع، مما يؤكد الإطلاق الفوري للمادة الفعالة. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت نتائج فحص المادة الفعالة والمواد ذات الصلة أن محتواها يتوافق مع معايير دستور الأدوية الأوروبي، الطبعة العاشرة، مما يؤكد الغياب التام للشوائب.

كما أثبتت الرقابة الميكروبيولوجية أيضًا عدم وجود أي تلوث ميكروبي (تعداد البكتيريا الهوائية الكلية والخمائر والعفن الكلي، والبحث عن جراثيم محددة، مثل الإشريكية القولونية) وتفي بمتطلبات الإصدار العاشر من دستور الأدوية الأوروبي، مما يؤكد الجودة الميكروبيولوجية لمنتجنا.

في الختام، يعتبر أملو ديبين LDM 5 مجم ذو نوعية جيدة ويمكن بيعه في سوق الأدوية.

الكلمات المفتاحية: كبسولة، أملو ديبين LDM 5 ملجم، دستور الأدوية الأوروبي، الرقابة الفيزيائية الكيميائية، الرقابة الميكروبيولوجية.

**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Ndzengue Amoa, S. (2022). Santé pour tous et problématique des brevets sur les médicaments.
- [2] Gauthier, G. (1913). L'opothérapie thyroïdienne (thyroïde, parathyroïdes, hypophyse). Baillière.
- [3] Gaignault, J. C., & Marchandeu, C. (1980). Faisons le point. L'actualité chimique, P 7.
- [4] Halmi Sihem.(2023). Chapitre 01 chimie pharmaceutique. Université les frères mentouri Constantine.
- [5] Brossard, D., Charrueau, C., Chaumeil, J. C., Crauste-Manciet, S., & Le Hir, A. (2016). Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier Health Sciences.
- [6] Dangoumau J. (2006). Pharmacologie générale, Département de pharmacologie. Université victorsegalen–Bordeaux 2.
- [7] Mansouri, D. (2012). Etude comparative du test de dissolution entre deux produits génériques et princeps à base de prednisolone présentés sous des comprimés orodispersible (Doctoral dissertation, Ummto).
- [8] Romain, M. B. (2023). Pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie (Doctoral dissertation, Université de Lille).
- [9] Toulisse, C. (1991). Thèse d'exercice (Doctoral dissertation, Université de Limoges).
- [10] Potier, A. (2017). Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques et initiatives récentes : illustration par la réalisation d'une solution de chlorhydrate de clonidine (Doctoral dissertation, University of Lorraine).
- [11] Fonteneau J.M et Klusiewicz P., (2008). Cahiers du préparateur en pharmacie, Travaux Pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments. Edition Wolters Kluwer, France, 2000, p264.
- [12] Anonyme01: www.ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps.
- [13] Groupe Sidal. Le médicament générique. Acte de séminaire international sur les procédures scientifiques et techniques pour le développement des médicaments génériques, Alger 18 ,19 ,20 février 2000.
- [14] Michael J. Neal. Pharmacologie médicale 7 édition.
- [15] Naboulet, J. P. (2021). La géométrie secrète du médicament : qu'est-ce qu'un médicament de qualité ? Actualité et dossier en santé publique, 3 édition. P 5-9.

Références bibliographiques

- [16] Lérat-Pytlak, J. (2002). Le passage d'une certification ISO 9001 à un management par la qualité totale (Doctoral dissertation, Université des Sciences Sociales-Toulouse I).
- [17] Baracchini, P. (2007). Guide à la mise en place du management environnemental en entreprise selon ISO 14001. PPUR presses polytechniques.
- [18] Anonyme02 : www.iso.org/fr/standard/62085.html consulter le 19/05/2024.
- [19] Anonyme 03 : www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/store/fr/PUB100373_fr.pdf consulter le 19/05/2024.
- [20] 2019-guide-bpf-mai-2019-3PDF (ansm.sante.fr).
- [21] Anonyme04 : www.safetyculture.com/fr/themes/bonnes-pratiques-de-laboratoire/ consulter le 19/05/2024.
- [22] Anonyme05 : www.edqm.eu/fr/background-and-mission (Direction européenne de la Qualité du médicament & soins de santé).
- [23] Anonyme 06 : www.sante.gouv.fr/ (Autorisation de mise sur le marché (AMM)), publié le 13.06.16 mise à jour 23.02.22. Consulter le 20/05/2024.
- [24] Anonyme07 : www.filab.fr/nos-prestations/analyse/analyses-chimiques/laboratoire-analyse-physico-chimique. consulter le 20/05/2024.
- [25] Ouedraogo, S., Yoda, J., Traore, T. K., Nitiema, M., Sombie, B. C., Diawara, H. Z., ... & Semde, R. (2021). Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 15(2). P 750-772.
- [26] Kerrich, L. (2022). Le contrôle physico chimique et microbiologique des médicaments.
- [27] Référence de chapitre méthode d'analyse :
- [28] Mathieu A, Fonteneau J. (2008). Pseudoephedrine ephedrine shows potents anti-inflammatory activity against TNF-a-mediated acute liver failure induced (27) Solubilité.
- [29] Aiache J.M, Aiache S, Cohen Y, Renoux R. (2001). Initiation à la connaissance du médicament. 4^{ème} éditions, Masson, Paris, France.
- [30] Pharmacopée Européenne. (2014). Textes généraux et analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques. Conseil de l'Europe.
- [31] Morrison B. (2014). Chromatography. Shimadzu's. LC world talk newsletter (31) HPLC.
- [32] Shen Y, Smith RD. (2008). Electrophoresis, Hight Performance Liquid Chromatography. Édition Wiles-Inter science, Canada.
- [33] Ben Bouabdellah, A., Saidi, M (2017). Validation du médicament venlafaxine par la méthode d'analyse UV visible par des calculs statistiques. Mémoire, Université M'hamed Bougara-Boumerdes, Algérie.

Références bibliographiques

- [34] Anonyme (8): webphysique.fr/loi-beer-Lambert/.
- [35] Servant, L., Le Bourdon, G., & Buffeteau, T. (2011). Comprendre la spectroscopie infrarouge: principes et mise en oeuvre. *Photoniques*, (53), P 68-73.
- [36] Anonyme09 : 3273.html#:~:text=Un%20test%20de%20dissolution%20dans%20un%20laboratoire%20est%20une%20op%C3%A9ration,un%20appareil%20de%20dissolution%20sp%C3%A9cialis%C3%A9.
- [37] Anonyme 09: www.vidal.fr/medicaments/gammes/amlodipine-eg-32599.html.
- [38] Anonyme10: www.atamanchemicals.com/microcrystalline-cellulose_u26612/?lang=FR.
- [39] Anonyme 11 : www.lfatabletpresses.com/fr/stearate-de-magnesium (Stéarate de mg).
- [40] Anonyme12: www.pharmaoffer.com/fr/blog/why-are-excipients-important-in-pharmaceutical-manufacturing/.
- [41] Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, Manolis A, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon J, Fox K. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J*. 2019 Jan 07;40(2). P 190-194.
- [42] Tang L, Gamal El-Din TM, Swanson TM, Pryde DC, Scheuer T, Zheng N, Catterall WA. Structural basis for inhibition of a voltage-gated Ca²⁺ channel by Ca²⁺ antagonist drugs. *Nature*. 2016 Sep 01;537(7618). P 117-121.
- [43] Anonyme13 : www.fourni-labo.fr/sous-rubrique/fabrication-de-gelule#:~:text=La%20fabrication%20d'une%20g%C3%A9lule,et%20un%20peu%20de%20glyc%C3%A9rine.

Annexes

Annexe 01

• **Appareillage** : voici les appareils qui sont utilisés au cours des contrôles physico-chimiques et microbiologiques de l'Amlodipine LDM 5 mg.

- Balance analytique.
- PH mètre.
- Centrifugeuse.
- Conductivimètre.
- Etuve.
- Un four à moufle.
- Dessiccateur de silice.
- HPLC.
- Bain ultrason.
- Dissolu test.
- Spectrophotomètre Infra rouge.
- Vortex.
- Incubateur.
- Haute chimique.
- Haute microbiologique.



Figure (32) : Un bain ultrason.

• **Les verriers** : les différents verriers utilisés au cours de processus de contrôle de qualité d'Amlodipine LDM 5mg sont :

Annexes

- Erlenmeyer.
- Béchers.
- Fiole jaugée.
- Eprouvette.
- Tubes à essai stérile.
- Des Flacons stériles.
- Des pipettes.
- Les différents milieux qui sont utilisée dans le contrôle microbiologique.
- Le milieu SDA.
- Le milieu TSA.
- Le milieu e MacConkey.

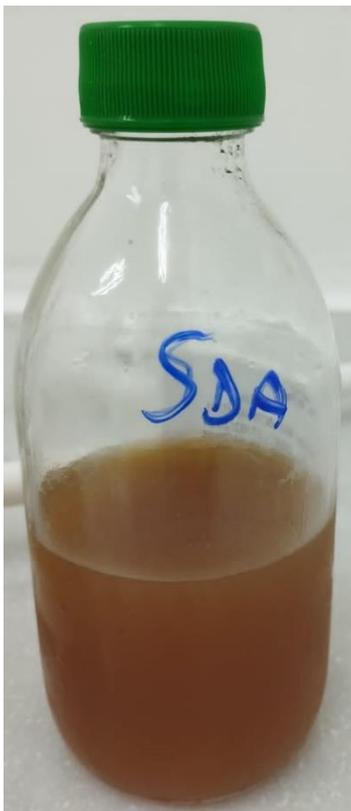


Figure (33) : Le milieu de culture SDA.

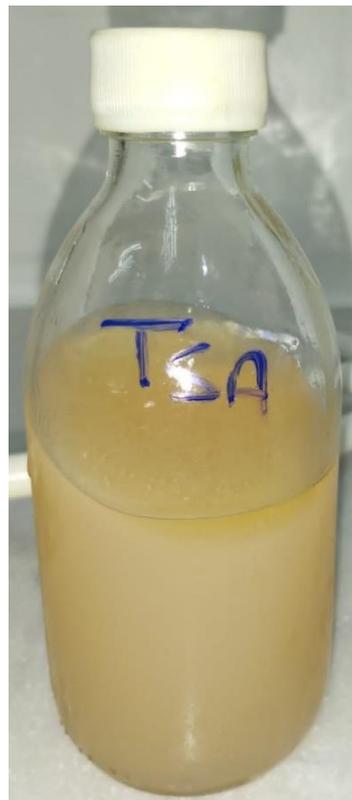


Figure (14) : Le milieu de culture TSA.

Annexe 2

AMLODIPINE LDM[®]

Amlodipine 5 mg
10 mg

FORME ET PRESENTATION :

AMLODIPINE LDM[®] 5 mg: Boîte de 30 gélules
AMLODIPINE LDM[®] 10 mg: Boîte de 30 gélules

COMPOSITION : 01 gélule

Amlodipine (DCI) (Besilate d'amlodipine correspondant à 5mg/10mg d'amlodipine).....5 mg/10 mg

Excipients (q.s.p 1 gélule) : Amidon de maïs desséché, Stéarate de Magnésium, Cellulose microcristalline

Composition de l'enveloppe de la gélule : Quinoline jaune, Titanium dioxyde, Gélatine Bovine.

NOM ET ADRESSE DU DETENTEUR DE LA D.E./FABRICANT/CONDITIONNEUR : LDM

Z.I Oued Hamimime - El Khroub, Constantine - Algérie.

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE :

Inhibiteur calcique sélectif à effet principalement vasculaire.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

-Traitement de l'Hypertension, angine de poitrine chronique stable, l'angor vasospastique (syndrome de Prinzmetal)

CONTRE-INDICATIONS :

CE MEDICAMENT NE DOIT JAMAIS ETRE PRESCRIT DANS LES CAS SUIVANTS :

L'amlodipine est contre-indiquée chez les patients présentant :

-Une hypersensibilité à l'amlodipine ou à l'un des excipients.

-Une hypotension sévère.

-Un choc (y compris choc cardiogénique)

-Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche du cœur (par exemple, sténose aortique de degré élevé).

-Une insuffisance cardiaque après un infarctus aigu du myocarde.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**Posologie :**

-La posologie initiale habituelle est de 5 mg d'AMLODIPINE LDM[®] une fois par jour, qui peut être augmentée jusqu'à une posologie maximale de 10 mg en fonction de la réponse individuelle du patient.

-Aucun ajustement posologique d'AMLODIPINE LDM[®] n'est nécessaire lors de l'administration concomitante avec d'autres anti-hypertenseurs.

-Une augmentation de la posologie chez les sujets âgés doit être effectuée avec précaution. La dose doit être choisie avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, l'amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

La posologie antihypertensive orale recommandée chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour comme dose initiale, qui peut être augmentée jusqu'à 5 mg une fois par jour si la pression artérielle souhaitée n'est pas atteinte après quatre semaines.

Une posologie de 2,5 mg n'est pas disponible pour ces médicaments.

Mode et voie d'administration : Voie orale. Les gélules doivent être avalées avec de l'eau.

En cas de surdosage :

Une hypotension avec palpitations marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale.

En cas d'oubli : Si vous avez oublié de prendre AMLODIPINE LDM[®] ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.
CONSULTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

UTILISEZ CE MEDICAMENT AVEC PRECAUTION DANS LES CAS SUIVANTS :

-Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

-Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

-Chez les sujets âgés.

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Grossesse :

L'utilisation de ce médicament au cours de la grossesse n'est pas recommandé que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

Allaitement :

Il n'a pas été établi si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel ; la décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par l'amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

Conduite de véhicules et utilisation des machines :

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS :**Effets des autres médicaments sur l'amlodipine :**

-Utiliser avec précaution l'amlodipine avec les inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem.

-La rifampicine, le millepertuis (*hypericum perforatum*), un ajustement de la dose peut être nécessaire.

-L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée.

-Éviter l'administration concomitante de dantrolène (perfusion) compte tenu du risque d'augmentation du taux de potassium dans le sang.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments :

-Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

-La dose quotidienne de Simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients sous amlodipine SI VOUS PRENEZ OU AVEZ PRIS RECENTMENT UN AUTRE MEDICAMENT, Y COMPRIS UN MEDICAMENT OBTENU SANS ORDONNANCE, PARLEZ-EN A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN

LES EFFETS INDESIRABLES :

COMME TOUTS LES MEDICAMENTS, AMLODIPINE LDM[®] EST SUSCEPTIBLE D'AVOIR DES EFFETS INDESIRABLES, BIEN QUE TOUT LE MONDE N'Y SOIT PAS SUJET.

Fréquent (≥1/100 à <1/10) : Somnolence, Sensations vertigineuses, Céphalées (en particulier au début du traitement), Palpitations, Bouffées vasomotrices, douleurs abdominales, Nausées, Œdèmes des chevilles, Edème, Fatigue

Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) : Insomnie, Changement de l'humeur (y compris anxiété), Dépression, Tremblements, Troubles du goût, Perte de connaissance, Baisse de l'intensité des sensations, Paresthésie, Troubles visuels (y compris diplopie), Acouphène, Hypotension, Dyspnée, Rhinite, Vomissements, Dyspepsie, Troubles du transit (y compris diarrhée et constipation), Sécheresse buccale, Alopécie, Purpura, Changement de coloration cutanée, Hyperhidrose, Prurit, éruption cutanée, Exanthèmes, Arthralgie, Myalgie, Crampes musculaires, Douleurs dorsales, Troubles de la miction, Nycturie, Augmentation de la fréquence urinaire, Impulsance, Gynécomastie, Douleurs thoraciques, Asthénie, Douleurs, Malaise, Augmentation du poids, Diminution du poids.

Rare (≥1/10000 à <1/1000) : Confusions.

Très rare (<1/10000) : Diminution du taux des globules blancs, Thrombocytopénie, Réaction allergique, Hyperglycémie, Infarctus du myocarde, Arythmie (troubles du rythme), Toux, Pancréatite, Gastrite, Hyperplasie gingivale, Hépatite (ictère, élévation des enzymes hépatiques), Choléstase, Angio-œdèmes, Erythèmes polymorphes, Urticaires, Dermite exfoliante, Syndrome de Stevens-Johnson, Œdème de Quincke, Photosensibilité.

CONSERVATION :

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

À conserver dans l'emballage d'origine.

Liste I

Décision d'enregistrement N°: 15/06 B 123/309 Amlodipine LDM[®] 5 mg

Décision d'enregistrement N°: 15/06 B 243/309 Amlodipine LDM[®] 10 mg

Date de la dernière révision : Juillet 2014

LDM

DETENTEUR DE LA D.E. / FABRICANT / CONDITIONNEUR
LDM, Z.I Oued Hamimime El Khroub Constantine - Algérie.

N3C85/86L

Présenté par : <ul style="list-style-type: none"> - Zenati Bouthaina - Taboub Hiba Malak 	Date de soutenance : 13/06/2024. Département : Biologie appliquée Spécialité : Biotechnologie et Contrôle qualité
Thème Contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de l’Amlodipine LDM 5 mg	
Résumé : <p>Les médicaments sont des substances bioactives d'origine naturelle (animale, végétale, minérale) ou synthétique, semi-synthétique, utilisées dans le traitement des maladies. Ils existent sous différentes formes et voies d'administration. Il est donc essentiel de confirmer et d'assurer leur qualité avant de les commercialiser et de les fournir aux patients. Cela nécessite une série de contrôles et de tests tout au long de leur fabrication.</p> <p>L'objectif de notre travail, réalisé au sein du laboratoire de contrôle de qualité de l'unité LDM de Constantine, était d'effectuer le contrôle physico-chimique et microbiologique de l'Amlodipine LDM 5mg sous forme de gélule. L'étude portait sur les caractéristiques physico-chimiques du principe actif, qui présente un aspect et des propriétés de solubilité conformes aux normes, vérifiées par spectrométrie IR. L'excipient, la cellulose microcristalline, a été analysé à l'aide de divers tests (pH, conductivité, acidité ou alcalinité, perte à la dessiccation et cendres sulfuriques). Le contrôle physico-chimique du produit fini comprend plusieurs paramètres, chaque paramètre ayant une limite déterminée par la pharmacopée européenne (identification, masse moyenne, test de dissolution, dosage du principe actif, substances apparentées, uniformité de teneur).</p> <p>Tous les résultats obtenus indiquent que l'Amlodipine LDM 5mg présente une uniformité de masse et un temps de dissolution rapide, ce qui confirme une libération immédiate du principe actif. De plus, les résultats du dosage du principe actif et des substances apparentées montrent que leur teneur est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne, 10ème édition, confirmant ainsi l'absence totale d'impuretés.</p> <p>Le contrôle microbiologique a également démontré l'absence de toute contamination microbienne (dénombrement des bactéries aérobies totales et des levures et moisissures totales, recherche des germes spécifiés, comme Escherichia coli) et répond aux exigences de la pharmacopée européenne de 10ème édition, ce qui confirme la qualité microbiologique de notre produit.</p> <p>En conclusion, l'Amlodipine 5 mg LDM possède une bonne qualité et peut être commercialisée sur le marché pharmaceutique.</p>	
Les Mots clés : Gélule, l’Amlodipine 5mg LDM, pharmacopée européenne, contrôle physico-chimique, Contrôle microbiologique.	
Industrie pharmaceutique : Groupe LDM Constantine.	
Jury d’évaluation : Président : Dr.GHORRI Sanaa (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri). Encadrant : Dr HALMI Sihem (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri). Examineur(s) : Mme BELLOUM Zahia (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).	
Année universitaire :2023 -2024	