



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة ١ الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Appliquée

قسم : البيولوجيا التطبيقية

**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**

---

**Processus de fabrication et contrôle qualité physico-chimique  
et microbiologique de MIBRAVAL®(Amlodipine  
+Valsartan) 5mg+160mg**

---

**Présenté par :**

**Le : 24/06/2025**

- Chaibi Lina Anfal
- Zair Mayar

**Jury d'évaluation :**

**Président : Dr. Djelid Hadjer**

**(MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri)**

**Rapporteur : Dr.Ghorri Sanaa**

**(MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri)**

**Examinateur(s): Dr. Azzouz Sarah**

**(MCA – U Constantine 1 Frères Mentouri)**

**Année Universitaire**

**2024/2025**



**Remerciement  
&  
Dédicace**



# Remerciements

Avant toute chose, **nous rendons grâce à Dieu, le Tout-Puissant**, pour nous avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre chère encadrante,

**Dr. Ghorri Sanaa**, Maître de Conférences A à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, pour son encadrement rigoureux, sa bienveillance, la qualité de son suivi et son professionnalisme du travail, qui ont grandement contribué à la réalisation de ce mémoire.

Nos sincères remerciements vont à **Pr. Kacem Chaouch**, Professeur et Chef du Département de Biologie Appliquée à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie à l'université Frères Mentouri -Constantine 1- pour son accompagnement, sa disponibilité et ses conseils précieux tout au long de notre parcours universitaire.

Nous remercions chaleureusement **toute l'équipe de l'entreprise LDM**, que nous avons eu le plaisir de côtoyer durant notre stage. Leur accueil chaleureux, leur esprit de collaboration ont créé un environnement de travail enrichissant et formateur.

Enfin, nous adressons nos vifs remerciements à **Monsieur El Ammouchi**, propriétaire du **LDM groupe**, pour nous avoir ouvert les portes de son établissement et permis d'effectuer ce stage dans d'excellentes conditions.

**Mayar & Lina**

# Dédicace

## **À mes Chers parents,**

Pour votre amour infini, votre soutien indéfectible et votre confiance en mes capacités. Vous êtes les piliers solides sur lesquels je me suis appuyé tout au long de ce parcours. Votre dévouement et votre encouragement ont été ma source de force et d'inspiration. Ce mémoire est dédié à vous, avec toute ma gratitude et mon amour éternel. Que dieu vous garde à mes côtés en plein de santé et de la joie !!

## **Aux meilleurs frères du monde,**

Ce mémoire est dédié à vous « Hamza, Haider, Amir, Wail » et bien sur ma seule et unique sœur « Ferdous », mes compagnons de vie, mes confidents et mes amis les plus proches. À travers les hauts et les bas de ce parcours, vous avez été mes sources de soutien inconditionnel, de réconfort et d'inspiration. Que cette dédicace soit un modeste témoignage de l'amour fraternel qui nous unit, et de la reconnaissance profonde que je ressens envers chacun de vous.

**Chaibi Lina Anfal**

# Dédicace

Il est des réussites qui ne se construisent jamais seul, des chemins que l'on ne peut emprunter sans des mains tendues, des voix rassurantes, et des cœurs aimants. En ce moment solennel où je dépose le fruit de mes efforts, il m'est impératif de rendre hommage à ceux qui ont été les fondations silencieuses de mon parcours.

Je dédie tout d'abord ce succès à **mon père**, homme de principes et de persévérance, dont les valeurs ont façonné ma vision du monde. Que cette réussite soit le reflet de son héritage.

À **ma mère**, je dois bien plus que des mots. Son amour, son dévouement sans faille, ses sacrifices souvent tus mais profondément ressentis, m'ont porté jusqu'ici. Chaque page de ce mémoire est empreinte de sa patience et de sa lumière.

À **mes frères**, compagnons de vie et d'enfance, je vous adresse ces mots simples mais essentiels « **je vous aime** ». Votre soutien discret a toujours été une force dans l'ombre.

À **ma sœur Amira**, douce étoile de ma vie, qui a marché à mes côtés à chaque étape, dans les jours de doute comme dans les moments d'accomplissement, je ne cesserai jamais de te remercier. Ton écoute, ta présence et ta constance m'ont offert la sérénité nécessaire pour persévérer.

Je remercie de tout cœur mon **frère Fares**, pour son appui sincère, son engagement silencieux mais profond à me voir réussir.

Un remerciement tout particulier va à mon **petit frère Abdul Rahman**, dont l'innocence, la tendresse et l'amour inconditionnel ont été pour moi une source immense de motivation. Par ses mots simples, ses gestes spontanés, et sa présence joyeuse, il m'a rappelé chaque jour ce pour quoi il valait la peine de continuer. Merci, mon petit frère, pour cette lumière que tu déposes dans ma vie.

Enfin, je dédie également cette réussite à la mémoire de ma chère **grand-mère** que Dieu lui fasse miséricorde. Son absence physique n'a jamais diminué la chaleur de son souvenir, ni l'impact profond qu'elle a laissé en moi.

À vous tous, je dois cette victoire. Ce certificat porte vos noms, vos cœurs, vos prières.

**Zair Mayar**

## **Table de matière**

**Remerciements et dédicaces**

**Table de matière**

**Résumé**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste des abréviations**

**Glossaire**

**Introduction générale .....** .....1

### **Partie théorique**

#### **Chapitre 01 : présentation de l'entreprise d'accueil**

1. Introduction .....	2
2. Définition & historique .....	2
3. Localisation .....	3
4. Coordonnés LDM groupe .....	4
5. Les gammes des médicaments de LDM selon la catégorie .....	5

#### **Chapitre 02 : Assurance Qualité**

1. La contribution de la qualité dans la production pharmaceutique .....	6
1.1. La qualité .....	6
1.1.1. La qualité pharmaceutique .....	6
1.2.L'assurance qualité .....	6
1.3.Le contrôle de la qualité .....	7
1.3.1. Le contrôle de la qualité pharmaceutique .....	7
1.4.La différence entre le contrôle et l'assurance qualité .....	7
1.5.Les monographies qui dirigent la qualité pharmaceutique .....	9
1.5.1. Les pharmacopées principales .....	9
1.5.2. Les pharmacopées secondaires .....	9
1.6.Les bonnes pratiques .....	9
1.6.1. Les bonnes pratiques de fabrication .....	10

## Table de matière

1.6.2. Les bonnes pratiques de laboratoire .....	10
1.6.3. Les bonnes pratiques d'hygiène .....	10
1.6.4. Les bonnes pratiques de distribution .....	10
1.7.Les normes et les réglementations à suivre dans une industrie pharmaceutique.....	10
1.7.1. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF/GMP) .....	11
1.7.2. Les normes ISO.....	11
1.7.3. Les lignes directrices de l'ICH .....	11
1.7.4. Les réglementations électroniques .....	11
2. Est-ce que le laboratoire LDM groupe applique ces normes ?.....	12
2.1.Le bâtiment administratif .....	12
2.2.Le service d'assurance qualité & le laboratoire de contrôle .....	12
2.3.Le Laboratoire de recherche et développement (R&D) .....	13
2.4.La ligne de production des médicaments .....	13
2.5.La ligne de production des compléments alimentaires .....	13
2.6.La zone technique de purification d'eau & contrôle de l'aire filtré .....	14
3. Comparaison entre le laboratoire NOVARTIS (Suisse) et LDM (Algérie ).....	15

### Chapitre 03 : généralités sur les médicaments

1. La pharmacologie .....	16
1.1. Définition .....	16
1.2. Les branches de la pharmacologie .....	16
1.2.1. La pharmacologie générale .....	16
1.2.1.1. La pharmacocinétique .....	16
1.2.1.2. La pharmacodynamie .....	16
1.2.1.3. La pharmacovigilance .....	16
1.2.1.4. La pharmacie galénique .....	17
1.2.2. La pharmacoéconomie .....	17
1.2.3. La pharmacologie spéciale .....	17
2. Le médicament .....	17
2.1.Définition du médicament .....	17
3. Types des médicaments .....	18
4. Origine des médicaments .....	18
4.1.Origine naturelle .....	18

## Table de matière

4.1.1. Origine végétale .....	18
4.1.2. Origine animale .....	18
4.1.3. Origine minérale .....	19
4.2. Origine synthétique .....	19
4.3. Origine biotechnologique .....	19
4.4. Origine microbiologique .....	19
5. Dénomination des médicaments .....	20
5.1.1. Dénomination scientifique ou chimique .....	20
5.1.2. Dénomination commune internationale (DCI) .....	20
5.1.3. Dénomination commerciale ou spéciale .....	20
6. Composition d'un médicament .....	21
6.1. Principe actif .....	21
6.2. Excipients .....	21
6.3. Les types des excipients .....	22
7. Les formes pharmaceutiques des médicaments .....	23
7.1. Les formes destinées à la voie orale .....	24
7.1.1. Solide .....	24
7.1.1.1. Les gélules .....	24
7.1.1.2. Les comprimés .....	24
7.1.1.3. Les capsules molles .....	25
7.1.1.4. Granulés .....	25
7.1.2. Forme liquide .....	26
7.1.2.1. Les sirops .....	26
7.2. Les formes destinées à la voie rectale .....	26
7.2.1. Les suppositoires .....	26
7.3. Les formes destinées à la voie cutanée .....	26
7.3.1. Les pommades .....	26
7.3.2. Les gels .....	26
7.4. Les formes destinées à la voie oculaire .....	27
7.4.1. Les collyres .....	27
7.5. Les formes destinées à la voie parentérale .....	27
7.5.1. Les préparations injectables .....	27
8. Les différentes voies d'administration des médicaments .....	27
8.1. Les voies entérales .....	27

## Table de matière

8.1.1. La voie orale .....	27
8.1.2. La voie sublinguale .....	28
8.1.3. La voie rectale .....	28
8.2.Les voies parentérales .....	29
8.2.1. La voie intraveineuse (IV) .....	29
8.2.2. La voie intramusculaire (IM) .....	29
8.2.3. La voie sous-cutanée (SC) .....	29
8.3.Les voies locales et alternatives .....	29
8.3.1. La voie cutanée et transdermique .....	29
8.3.2. La voie respiratoire (inhalation) .....	29
8.3.3. La voie nasale .....	30

### Chapitre 04 : Présentation du Mibraval LDM®

1. Introduction .....	31
2. Présentation du Médicament Mibraval® de LDM groupe .....	31
3. La composition chimique du Mibraval® .....	32
3.1. Les principes actifs .....	32
3.1.1. Amlodipine (sous formes de bésilate ) .....	32
3.1.2. Valsartan .....	33
3.2. Les excipients .....	33
4. Le mode d'action du médicament Mibraval ® .....	35
4.1. Pharmacodynamie d'Amlodipine .....	35
4.2. Pharmacocinétique d'Amlodipine .....	35
4.3. L'élimination d'Amlodipine .....	35
4.4. Pharmacodynamie du Valsartan .....	35
4.5. Pharmacocinétique du Valsartan .....	36
4.6. Élimination .....	36
5. La posologie .....	36
6. Les indications .....	36
7. Les contres indications .....	37
8. Les effets indésirables .....	37
9. LA bioéquivalence d'EXFORGE et MIBRAVAL.....	37

### La partie pratique

#### Chapitre 01 : matériels et méthodes

## Table de matière

1. La phase industrielle du Mibraval® .....	38
1.1.La pesé .....	38
1.2. La granulation sèche .....	39
1.2.1. Tamisage et prémélange .....	39
1.2.2. Briquetage .....	40
1.2.3. Broyage et calibrage .....	41
1.3.Tamisage .....	42
1.4. Le mélange .....	42
1.5._La compression .....	42
1.6.Le pelliculage .....	43
1.7._Conditionnement primaire .....	43
1.8. Conditionnement secondaire .....	44
2. La phase analytique du Mibraval® .....	45
2.1. Les analyses physicochimiques .....	45
2.1.1. Au cours de production (IPC) .....	45
2.1.2. Le produit fini .....	52
2.2. Les analyses microbiologiques .....	62
2.2.1. Préparation de l'échantillon .....	62
2.2.2. Dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT).....	62
2.2.3. Dénombrement des levures et les moisissures (DMLT) .....	63
2.2.4. Recherche des pathogènes .....	64
<b>Chapitre 02 : Résultat et discussion</b>	
1. Analyses physico-chimiques au cours de production (IPC) .....	67
2. Les résultats des analyses physico -chimiques du produit fini (PF).....	69
3. Les résultats des analyses microbiologique (PF) .....	81
Conclusion .....	87
Référence bibliographique .....	88
Annex .....	9



# Résumé



## **Résumé**

Dans le cadre de notre projet de fin d'études, nous avons effectué un stage au sein du Laboratoire de Diagnostic Maghrébin (LDM), une entreprise spécialisée dans la fabrication de médicaments génériques et princeps. Ce stage s'est déroulé dans un environnement industriel conforme aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et a porté principalement sur la fabrication et le contrôle de qualité du médicament MIBRAVAL, une association de deux principes actifs : Amlodipine (5 mg) et Valsartan (160 mg). Il fait partie de la gamme de la cardiologie comme un antihypertenseur.

Nous avons parlé largement dans ce mémoire sur les différentes phases de la fabrication de ce médicament qui comporte la granulation sèche, compression, le pelliculage, conditionnement primaire et secondaire. Par ailleurs, nous avons noté aussi les différentes analyses de contrôle qualité effectué dans le laboratoire du contrôle qualité comme les analyses physico-chimique au cours de production et ceux du produit fini tels que les tests de dissolution, de dureté, de friabilité, de teneur en principe actif.

Aussi on a essayé d'englober les analyses microbiologiques visant à garantir la conformité du produit aux normes pharmaceutiques en vigueur comme la recherche des pathogènes et le dénombrement des FTAM, les moisissures et les levures.

Ce stage nous a permis d'acquérir une expérience pratique précieuse dans un environnement industriel réel et de consolider nos connaissances théoriques en technologies pharmaceutiques, en contrôle qualité et en assurance qualité. Il constitue un apport essentiel à notre formation en biotechnologie appliquée à l'industrie pharmaceutique.

### **Mots clés :**

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), MIBRAVAL, Amlodipine, Valsartan, fabrication pharmaceutique, contrôle qualité, Analyse physico-chimique, Analyse microbiologique.

## Abstract

As part of our final year project, we completed an internship at the Laboratoires de Diagnostic Maghrébins (LDM), a company specialized in the manufacturing of generic and branded pharmaceutical products. This internship took place in an industrial environment that complies with Good Manufacturing Practices (GMP) and focused primarily on the manufacturing and quality control of the drug MIBRAVAL, a combination of two active pharmaceutical ingredients: Amlodipine (5 mg) and Valsartan (160 mg). It is part of the cardiology range as an antihypertensive.

In this thesis, we extensively discussed the various manufacturing steps of this medication, including dry granulation, compression, film coating, and primary and secondary packaging. We also outlined the different quality control analyses carried out in the quality control laboratory, such as in-process and finished product physicochemical analyses, including dissolution tests, hardness, friability, and assay of active ingredients.

Additionally, we addressed the microbiological analyses performed to ensure the product's compliance with current pharmaceutical standards, such as pathogen detection and the enumeration of TAMF (Total Aerobic Microbial Flora), Molds, and yeasts.

This internship allowed us to gain valuable hands-on experience in a real industrial setting and to consolidate our theoretical knowledge in pharmaceutical technologies, quality control, and quality assurance. It represents a significant contribution to our training in biotechnology applied to the pharmaceutical industry.

### Keywords:

Pharmaceutical industry, Good Manufacturing Practices (GMP), MIBRAVAL, Amlodipine, Valsartan, pharmaceutical manufacturing, quality control, physicochemical analysis, microbiological analysis.

## الملخص

في إطار مشروع نهاية الدراسة، أجرينا تدريباً ميدانياً داخل مخبر التشخيص المغربي (L D M)، وهو مؤسسة متخصصة في تصنيع الأدوية الأصلية و الجنيسة . تم هذا التدريب في بيئة صناعية مطابقة لمتطلبات ممارسات التصنيع الجيدة و ركز بشكل أساسي على عمليات تصنيع و مراقبة الجودة لدواء ميرافال، الذي يجمع بين مادتين فعاليتين: أملوديبين (5 ملغ) و فالسارتان (160 ملغ). ينتهي إلى مجموعة أدوية أمراض القلب، ويُستخدم كدواء خافض لضغط الدم.

تحدثنا في هذا بشكل مفصل عن مختلف مراحل تصنيع هذا الدواء، والتي تشمل التحبيب الجاف، الضغط، التغليف بالغشاء، والتعبئة الأولية والثانوية . كما تطرقنا إلى التحاليل التي تجرى داخل مخبر مراقبة الجودة، مثل التحاليل الفيزيائية- الكيميائية أثناء الإنتاج وعلى المنتج النهائي، بما في ذلك اختبارات الذوبان، الصلابة، القابلية للتفتت، ونسبة المادة الفعالة.

كما حاولنا التطرق إلى التحاليل الميكروبولوجيـة التي تهدف إلى ضمان مطابقة المنتج للمعايير الصيدلانية المعتمدة، مثل البحث عن الكائنات الممرضة و عد الكائنات الهوائية الإجمالية و الفطريات و الخمائر. لقد أتاح لنا هذا التدريب فرصة لاكتساب خبرة عملية قيمة في بيئة صناعية حقيقية، وعزز من معارفنا النظرية في التقنيات الصيدلانية و مراقبة الجودة و ضمان الجودة و يُعتبر هذا التدريب مساهمة أساسية في تكويننا في مجال التكنولوجيا الحيوية المطبقة على الصناعة الصيدلانية.

### الكلمات المفتاحية:

الصناعة الصيدلانية، ممارسات التصنيع الجيدة، ميرافال، املوديبين، فالسارتان، تصنيع الأدوية، مراقبة الجودة، التحليل الفيزيائي- الكيميائي، التحليل الميكروبولوجي.



# Les listes



## Liste des figures

<b>Figure 01 :</b> Le logo d'entreprise LDM.....	2
<b>Figure 02 :</b> Localisation de LDM sur Google Earth.....	3
<b>Figure 03 :</b> Localisation de LDM sur Google Map.....	4
<b>Figure 04 :</b> Exemple d'apparition des dénominations sur la boite d'ibuprofène.....	22
<b>Figure 05 :</b> Formes pharmaceutiques à libération conventionnelles et à libération modifiés (retard, prolongée) .....	26
<b>Figure 06 :</b> Les différentes voies d'administration des médicaments.....	29
<b>Figure 07 :</b> La boite de Mibraval ® Amlodipine / Valsartan 5 mg/ 160mg.....	31
<b>Figure 08 :</b> la structure chimique d'amlo dipine C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O.....	32
<b>Figure 09 :</b> La structure chimique du Valsartan C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> .....	33
<b>Figure 10 :</b> La boite du médicament princeps exforge .....	37
<b>Figure 11 :</b> La balance utilisée pour la pesé de la MP.....	39
<b>Figure 12 :</b> Le calibreur CPS Line .....	40
<b>Figure 13 :</b> La comprimeuse FETTE 1200 i.....	40
<b>Figure 14 :</b> Le broyeur Kevin super mill.....	41
<b>Figure 15 :</b> La pelliculeuse Labortechnic .....	43
<b>Figure 16 :</b> La conditionneuse (Blistereuse) en PVC.....	44
<b>Figure 17 :</b> Encartonneuse de conditionnement secondaire.....	45
<b>Figure 18 :</b> Le dessiccateur /balance pour le test de la perte à la dessiccation.....	46
<b>Figure 19 :</b> L'appareil de duromètre.....	47
<b>Figure 20 :</b> L'appareil de friabilité.....	47
<b>Figure 21 :</b> test de l'étanchéité.....	48
<b>Figure 22 :</b> Appareil de désagrégation.....	49

<b>Figure 23 : Le pied à coulisse .....</b>	49
<b>Figure 24 : La balance analytique.....</b>	50
<b>Figure 25 : Le diagramme de la production du mibraval +les tests IPC + les équipements utilisés.....</b>	51
<b>Figure 26 : l'appareil de HPLC .....</b>	52
<b>Figure 27 : un schéma du principe du fonctionnement d'HPLC.....</b>	53
<b>Figure 28 : Schéma récapitulatif du protocole des tests microbiologiques.....</b>	66
<b>Figure 29 : Chromatogramme du standard de test de dissolution .....</b>	70
<b>Figure 30 : Chromatogramme d'essai de test de dissolution .....</b>	70
<b>Figure 31 : Le chromatogramme de standard du dosage d'Amlodipine et Valsartan .....</b>	73
<b>Figure 32 : Le chromatogramme d'essai du dosage d'Amlodipine et Valsartan .....</b>	73
<b>Figure 33 : le chromatogramme du standard du test Impureté A .....</b>	78
<b>Figure 34 : Le chromatogramme d'essai du test impureté A .....</b>	78

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01 :</b> Tableau récapitulatif de la différence entre l'assurance et le contrôle de la qualité .....	8
<b>Tableau 02 :</b> Tableau récapitulatif des différents excipients.....	23
<b>Tableau 03 :</b> Les excipients utilisés pour la production du Mibraval®.....	34
<b>Tableau 04 :</b> La bioéquivalence du princeps Exforge ® et le générique Mibraval® .....	39
<b>Tableau 05 :</b> Les conditions chromatographiques du test de dosage.....	54
<b>Tableau 06 :</b> nombre d'injection du test de dosage.....	55
<b>Tableau 07 :</b> Les conditions chromatographiques du test de dissolution.....	57
<b>Tableau 08 :</b> Nombre d'injection de blanc et STD et E du test de dissolution.....	57
<b>Tableau 09 :</b> Conditions chromatographiques du test impureté A.....	59
<b>Tableau 10 :</b> Séquence d'injection du test d'impureté A.....	60
<b>Tableau 11 :</b> Temps de rétention relatif d'amlodipine et valsartan du test impureté A.....	61
<b>Tableau 12 :</b> Résultats des tests physico-chimiques après compactage.....	67
<b>Tableau 13 :</b> Résultats des tests physico-chimiques après compression.....	68
<b>Tableau 14 :</b> Résultats des tests physico-chimiques après pelliculage.....	68
<b>Tableau 15 :</b> Masse individuelles et masse moyenne des comprimés .....	69
<b>Tableau 16 :</b> Les airs et les RSD du standard composé d'amlodipine et Valsartan du test de dissolution.....	71
<b>Tableau 17 :</b> Les temps de rétention du standard composé d'amlo et Val de dissolution.....	71
<b>Tableau 18 :</b> Tableau récapitulatif des résultats collectés du dossier de lot de test de dissolution .....	72
<b>Tableau 19 :</b> résultat dosage d'amlodipine (PF).....	73
<b>Tableau 20 :</b> résultat dosage du valsartan (PF) .....	74

<b>Tableau 21 :</b> Tableau récapitulatif des résultats collectés du dossier de lot de test de dosage .....	74
<b>Tableau 22 :</b> Affichage des résultats d'uniformité de la teneur d'amlodipine .....	75
<b>Tableau 23 :</b> Affichage des résultats du test uniformité de teneur du Valsartan .....	76
<b>Tableau 24 :</b> Affichage des résultats du test uniformité de teneur à interpréter .....	77
<b>Tableau 25 :</b> Affichage des résultats du test substance apparentée (Impureté A) à interpréter .....	78
<b>Tableau 26 :</b> Bulletin de bioéquivalence analytique .....	80
<b>Tableau 27 :</b> Résultats du contrôle microbiologique du MIBRAVAL LDM® .....	81

## Liste des abréviations

**ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination

**Amlo** : amlodipine

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

**AQ** : Assurance Qualité

**ARA II** : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

**AT<sub>1</sub>** : Récepteur de type 1 de l'Angiotensine II

**AUC** : Air sous la courbe ( area under the curve )

**BCQ** : Bioindustries/Biotechnologie et Contrôle de la Qualité

**BHT**: Butylhydroxytoluène

**BMS**: Building Management System

**BP** : Bonnes Pratiques

**BPD / GDP** : Bonnes Pratiques de Distribution / Good Distribution Practices

**BPF / GMP** : Bonnes Pratiques de Fabrication / Good Manufacturing Practices

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication (Good Manufacturing Practices - GMP)

**BPH** : Bonnes Pratiques d'Hygiène

**BPL / GLP** : Bonnes Pratiques de Laboratoire / Good Laboratory Practices

°C : degré Celsius

**CAPA** : Corrective and Preventive Actions (Actions Correctives et Préventives)

**CFR**: Code of Federal Regulations

**ChP** : Pharmacopée Chinoise (Chinese Pharmacopoeia)

**CIP/SIP**: Cleaning In Place / Sterilization In Place

**CPV** : Continued Process Verification (Vérification continue du procédé)

**CQ** : Contrôle Qualité

**CRBt** : Centre de Recherche en Biotechnologie

**CRSP** : Centre de Recherche en Sciences Pharmaceutiques

**CYP2C9** : Cytochrome P450 2C9

**CYP3A4**: Cytochrome P450 3A4

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DGAT** : Dénombrement des Germes Aérobiques Totaux

**DMLT** : Dénombrement des Moisissures et des Levures Totales

**EDI**: Electrode ionization

**EDQM**: European Directorate for the Quality of Medicines

**EDTA** : Acide éthylènediaminetétraacétique

**EMA** : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

**FDA** : Food and Drug Administration

**FDA** : Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

**FTAM**: Flore Totale Aérobie Mésophile

**GMP**: Good Manufacturing Practices (équivalent anglais de BPF)

**HACCP**: Hazard Analysis and Critical Control Points

**HEPA**: High Efficiency Particulate Air

**HPLC**: High Performance Liquid Chromatography

**HPMC**: Hypromellose (Hydroxypropyl methylcellulose)

**HVAC**: Heating, Ventilation and Air Conditioning

**ICH Q8 à Q11** : Lignes directrices de l'ICH sur le développement pharmaceutique et la qualité

**ID** : intradermique

**IM** : intramusculaire

**IP** : Pharmacopée Indienne (Indian Pharmacopoeia)

**IQ/OQ/PQ** : Installation Qualification / Operational Qualification / Performance Qualification

**ISO** : International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)

**ISO** : Organisation internationale de normalisation

**IV** : intraveineuse

**JP** : Pharmacopée Japonaise (Japanese Pharmacopoeia)

**L** : Litre

**LP** : Libération Prolongée

**MCA** : milieu gélose de MacConkey Agar

**MCB**: milieu liquide de MacConkey

**MES**: Manufacturing Execution System

**mg**: Milligramme

**MHLW**: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japon)

**NSF/ANSI**: National Sanitation Foundation / American National Standards Institute

**OMS**: Organisation mondiale de la Santé (World Health Organization)

**PA**: principe actif

**Ph** : potentiel hydrogène

**Ph. Eur.** : Pharmacopée Européenne

**PVP**: Polyvinylpyrrolidone

**Q (8,9,10,11)**: Quality

**Q Val** : Quantité libérée de

**Q Amlo** : Quantité libérée d'amiodipine

**QRM**: Quality Risk Management

**R&D** : Recherche et Développement

**RVB** : milieu liquide Rappaport-Vassiliadis

**SC** : sous-cutanée

**SDA** : milieu sabouraud dextrosé gélose

**Sol E** : Solution Essai

**Sol SS** : Solution de la conformité du système

**Sol STD** : Solution Standard

**SOP** : Standard Operating Procedure (Procédure Opératoire Standardisée)

**STD** : Standard

**TAMF** : Total Aerobic Microbial Flora (traduction anglaise de FTAM)

**T<sub>max</sub>** : Temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale

**TOC** : Total Organic Carbon

**Tr Amlo** : temps de rétention d'amlodipine

**Tr Val** : temps de rétention du Valsartan

**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.

**UFMC1** : Université Frères Mentouri - Constantine 1

**UICPA** : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

**USP-NF**: United States Pharmacopeia – National Formulary

**Val** : valsartan

**XLD** : milieu gélose Xylose Lysine Deoxycholate

## Glossaire

**Angiotensine II :** Hormone active du système rénine-angiotensine, elle provoque une vasoconstriction et stimule la sécrétion d'aldostérone, augmentant ainsi la pression artérielle. Elle joue un rôle clé dans la régulation de la tension artérielle et de l'équilibre hydrosodé.

**ARA II :** Classe de médicaments utilisés principalement dans le traitement de l'hypertension artérielle. Ils bloquent l'action de l'angiotensine II sur ses récepteurs, entraînant une vasodilatation et une baisse de la pression artérielle. Exemples : le valsartan.

**Audit :** Un audit est un examen systématique, indépendant et documenté visant à évaluer si les activités, les processus et les résultats d'un système sont conformes aux exigences réglementaires, aux normes internes ou aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

**Étude de phase III multicentriques :** Essai clinique réalisé dans plusieurs centres hospitaliers ou cliniques, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament sur un large nombre de patients, avant sa mise sur le marché.

**La biodisponibilité :** Pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée. Elle reflète la quantité et la vitesse d'absorption d'un médicament.

**La bioéquivalence :** C'est la démonstration que le médicament générique présente une biodisponibilité équivalente à celle du princeps. Cela garantit une efficacité et une sécurité comparables. Elle est établie par des études pharmacocinétiques et analyses physicochimiques.

**RSD :** Écart-type relatif exprimé en %, utilisé pour mesurer la répétabilité d'une méthode analytique comme HPLC. Une valeur  $\leq 5\%$  est généralement acceptable.

**TRR :** Le Temps de Rétention Relatif (TRR) est un paramètre chromatographique utilisé pour identifier une substance dans un échantillon en comparant son temps de rétention à celui d'une substance de référence (généralement un standard).

**Tween 80% :** Le Tween 80 est un tensioactif non ionique utilisé comme émulsifiant, solubilisant et stabilisant dans les formulations pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires.

**USP tailing :** Le facteur de trainée c'est une valeur qui mesure la symétrie d'un pic chromatographique. Une valeur proche de 1 indique un pic symétrique ;  $\leq 2$  est considéré comme acceptable.



# Introduction Générale



Le secteur pharmaceutique constitue un pilier stratégique pour la souveraineté sanitaire de toute nation. En Algérie, le développement de la production pharmaceutique locale représente un enjeu majeur à la fois sur le plan économique, sanitaire et social. Face à une dépendance prolongée aux importations de médicaments, l'Algérie a amorcé, au cours des dernières décennies, une dynamique de valorisation de l'industrie pharmaceutique nationale, avec pour objectif de garantir l'accessibilité aux traitements, de réduire la facture d'importation, et de renforcer la sécurité sanitaire du pays (**Boudjemaa & Benali ,2019**).

La production pharmaceutique n'est crédible que si elle respecte strictement les normes internationales de qualité, de sécurité et d'efficacité, telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ces exigences assurent la conformité réglementaire et renforcent la confiance des professionnels de santé et des patients (**Haddad & Khelil, 2020**).

Dans ce contexte, de nombreux laboratoires algériens ont entrepris la modernisation de leurs unités de production, en intégrant des systèmes de management de la qualité, des dispositifs de contrôle rigoureux, ainsi qu'un environnement conforme aux standards internationaux. Cette transition vers une industrie pharmaceutique plus compétitive et plus conforme est également soutenue par des politiques publiques encourageant l'investissement local et les partenariats technologiques avec des acteurs étrangers (**Khalil & Bouziane, 2021**).

Ce mémoire s'inscrit dans cette dynamique et vise à analyser un exemple concret de production locale conforme aux exigences internationales dans un laboratoire bien connu dans ce domaine. Il s'intéresse en particulier au processus de fabrication d'un médicament cardiovasculaire couramment utilisé, tout en mettant en lumière les dispositifs de contrôle qualité microbiologique et physicochimique mis en œuvre, témoignant ainsi de l'engagement de l'industrie algérienne vers l'excellence pharmaceutique.

Ce mémoire est divisé en deux parties : Une partie théorique comprend trois chapitres ; une présentation du groupe LDM incluant les normes appliquées dans l'usine, des notions générales sur les médicaments, et une fiche technique du médicament Amlodipine/Valsartan (5 mg/160 mg). La partie pratique décrit d'abord le matériel et méthodes, notamment le processus de fabrication de ce médicament, les analyses de contrôle physico-chimique et microbiologique, puis présente les résultats obtenus et leur interprétation.



# Partie Théorique





# **CHAPITRE 01**

## **Présentation de**

## **l'entreprise d'accueil**

---

## 1. Introduction

Constantine, forte de son riche héritage historique, s'impose aujourd'hui comme un centre stratégique dans le domaine de la production pharmaceutique en Algérie. Grâce à des investissements soutenus et à la mise en place d'infrastructures modernes, la ville a su attirer des entreprises spécialisées respectant les normes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), représentant environ 10 % (18 usines) des 198 industries pharmaceutiques du pays. Parmi elles figurent les Laboratoires de Diagnostic Maghrébin (LDM), où nous avons effectué notre stage pratique. Les initiatives gouvernementales et locales, en synergie avec des partenariats solides entre les universités — notamment l'Université Frères Mentouri - Constantine 1 (UFMC1), qui a lancé un master en Bioindustries/Biotechnologie et Contrôle de la Qualité (BCQ) —, les centres de recherche tels que le Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt) et le Centre de Recherche en Sciences Pharmaceutiques (CRSP), ainsi que les acteurs industriels, favorisent l'innovation et le transfert technologique. Cette dynamique assure une production de haute qualité conforme aux standards internationaux, renforçant ainsi l'économie régionale et positionnant Constantine comme un acteur clé du secteur pharmaceutique moderne (**Anonyme 01**).

## 2. Définition & historique

Laboratoires de Diagnostic Maghrébins (LDM) est un groupe pharmaceutique algérien privé, fondé en 1997 par les frères Elammouchi et implanté dans la Zone Industrielle Oued Hamimime à El Khroub, près de Constantine. Fort de plus de 700 collaborateurs répartis au sein d'une équipe pluridisciplinaire.



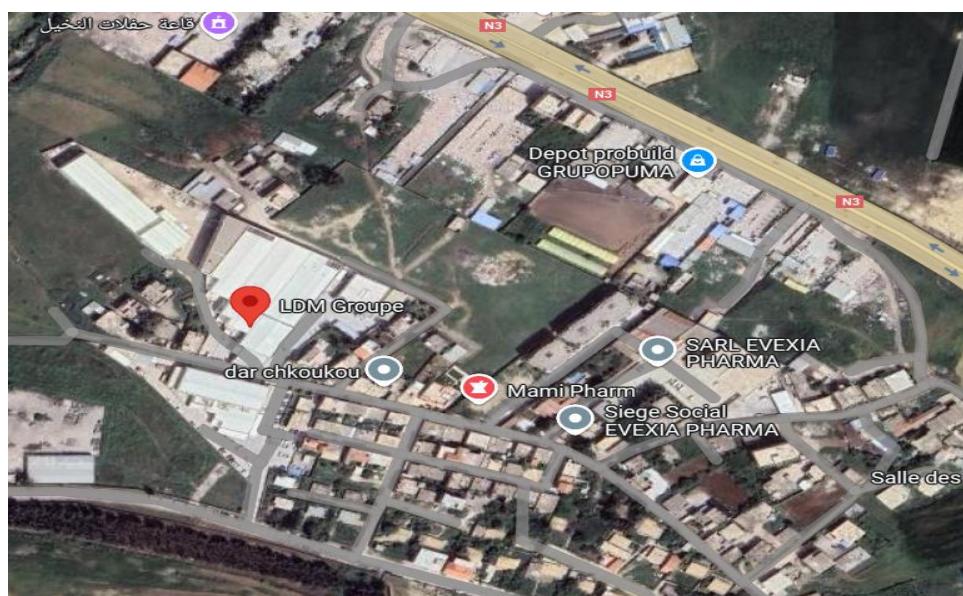
**Figure 01 :** Le logo d'entreprise LDM (**Anonyme 02**) .

LDM s'affirme comme l'un des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique et parapharmaceutique en Algérie. L'entreprise prend en charge l'ensemble de la chaîne de valeur du médicament — de l'importation à la fabrication locale — avec un portefeuille d'environ 39 spécialités, toutes produites selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les normes internationales. Disposant d'installations de pointe pour la production, le conditionnement et la logistique, LDM développe également des partenariats de recherche (notamment avec le Centre de Recherche en Sciences Pharmaceutiques) pour optimiser l'évaluation de la similarité générique/princeps et assurer la bioéquivalence de ses produits, témoignant de son engagement en faveur de la qualité, de l'innovation et de la santé publique (**Anonyme 03**).

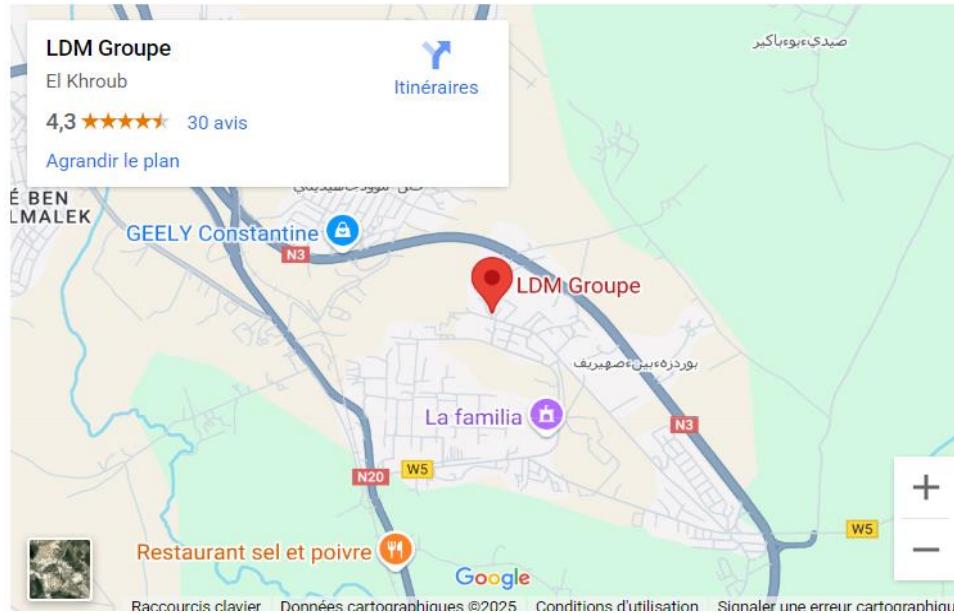
### 3. Localisation

Le Laboratoire de Diagnostic Maghrébins (LDM) est implanté au cœur de la Zone Industrielle Oued Hamimime, à El Khroub, à environ 15 km à l'est de Constantine, ce qui lui confère un accès privilégié aux axes routiers majeurs reliant la wilaya aux grands centres économiques d'Algérie. Cette localisation stratégique, à proximité de l'aéroport Mohamed Boudiaf et de la gare ferroviaire, optimise l'approvisionnement en matières premières et la distribution des produits finis (**Anonyme 04**).

Voici les cartes géographiques ci-dessous pour la localisation du LDM par google :



**Figure 02 : Localisation de LDM sur Google Earth (Anonyme 04).**



**Figure 03 : Localisation de LDM sur Google Map (Anonyme 04).**

## 4. Coordonnés LDM groupe

LDM groupe nous a fourni la disponibilité de leurs coordonnées sur leur site pour faciliter le contact et l'accès, voici leurs coordonnées (Anonyme 05) :

- **Le site industriel :** ZI Oued Hamimime 25015. El Khroub – Constantine.
- **Bureau d'Alger :** 275 lotissements Alioua Fodil, groupe de propriété N° 1562, Chéraga-Alger.
- **Numéro de téléphone :**

+213 (0) 31 95 51 53

+213 (0) 31 95 51 79

+213 (0) 31 95 51 99

- **Fax :** +213 (0) 31 95 51 82
- **Email :** [contact@ldmgroupe.com](mailto:contact@ldmgroupe.com)

## 5. Les gammes des médicaments de LDM selon la catégorie

Dans le cadre de sa mission dans l'industrie pharmaceutique, le Laboratoire de Diagnostic Maghrébin (LDM) développe plusieurs gammes de médicaments destinées à répondre aux besoins thérapeutiques majeurs. Conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ces produits couvrent diverses classes thérapeutiques et contribuent à la prise en charge de pathologies chroniques et aiguës. On compte 12 catégories des médicaments produits par LDM groupe et voici quelques exemples (**Anonyme 06**):

### ❖ La catégorie de la cardiologie

- MIBRAVAL® (Amlodipine bésilate exprimé en Amlodipine +Valsartan) 5mg+160mg -Boite de 30 comprimés.
- MIBRAVAL® (Amlodipine bésilate exprimé en Amlodipine +Valsartan) 10mg+160mg -Boite de 30 comprimés.

### ❖ La catégorie de métabolisme & nutrition

- DIAMICRON® (Gliclazide) 30mg – Boite de 60 comprimés.

### ❖ La catégorie de gastro-entéro-hépatologie

- DICETEL® (Pinavérium Bromure) 50 mg-Boite de 20 comprimés.
- SPACINOL® (Phloroglucinol dihydraté) 160mg- Boite de comprimés orodispersibles.

### ❖ La catégorie de Analgésiques

- PANADOL® (Paracétamol, Caféine, Phénylephrine chlohydrate) RHUME+ GRIPPE 500mg/25mg/5mg-Boite de 16 comprimés.
- PANADOL ®(Paracétamol) 1G- Boite de 08 comprimés.
- PANADOL ®EXTRA (Paracétamol+Caféine) 500mg/65mg- Boite de 16 comprimés.

### ❖ La catégorie de pneumologie

- MONTEKAST® (Montelukast sodique )5 mg – Boite de comprimés à croquer.

- ❖ Avec l'exitance des autres médicaments qui font partie des autres catégories comme d'infectiologie-parasitologie, dermatologie, neurologie & psychiatrie, Les anti-inflammatoires, allergologie, endocrinologie, rhumatologie (**Anonyme 06**).
- ❖ Cette variété des gammes et des catégories prouve le pouvoir et l'expérience de LDM groupe dans le domaine de la production pharmaceutique.



## CHAPITRE 02

# Assurance Qualité

---

## 1. La contribution de la qualité dans la production pharmaceutique

### 1.1. La qualité

La qualité est une notion essentielle dans les domaines de la santé et de l'industrie. Elle est définie par plusieurs organisations comme l'OMS et l'Organisation internationale de normalisation (ISO). Chaque définition reflète des exigences propres à leur champ d'intervention :

- **La qualité selon la norme ISO 9000 :2015 (système de management de la qualité)**

« *La qualité est le degré auquel un ensemble de caractéristiques intrinsèques satisfait aux exigences.* (ISO, 2015). »

#### 1.1.1. La qualité pharmaceutique

La qualité pharmaceutique est définie selon les approches de différents organismes internationaux. Chaque définition met en avant des critères spécifiques liés à la sécurité, l'efficacité et la conformité des médicaments :

- **La qualité pharmaceutique selon l'organisation mondiale de la Santé (OMS)**

« *La qualité d'un médicament est définie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit pharmaceutique qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les exigences spécifiées, y compris celles relatives à l'identité, à la pureté, à la puissance et à la sécurité* (OMS, 2014). »

- **La qualité pharmaceutique selon l'agence européenne des médicaments (EMA)**

« *La qualité d'un médicament est garantie par le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF), qui assurent la cohérence, la sécurité, l'efficacité et la conformité du produit fini aux spécifications établies* (EMA, 2015). »

### 1.2. L'assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est un concept clé dans l'industrie pharmaceutique, encadré par plusieurs organismes. Ses définitions varient selon les référentiels, mais convergent vers l'objectif de garantir des produits sûrs, efficaces et conformes aux normes établies :

- **Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)**

*« L'assurance de la qualité englobe tous les éléments susceptibles, individuellement ou collectivement, d'influencer la qualité d'un produit. Elle comprend les bonnes pratiques de fabrication, les contrôles internes, la qualification du personnel, la validation des procédés, ainsi que les systèmes de documentation (OMS,2014). »*

- **Selon la norme ISO 9000 :2015**

*« L'assurance qualité est une composante du management de la qualité axée sur la fourniture d'une confiance que les exigences en matière de qualité seront satisfaites (ISO,2015). »*

- **Selon l'agence européenne des médicaments (EMA)**

*« Le système d'assurance de la qualité doit garantir que les médicaments sont conçus et fabriqués de manière cohérente, en conformité avec les spécifications de qualité appropriées, et qu'ils satisfont aux exigences des autorités compétentes (EMA,2013). »*

- **Selon Food and Drug Administration (FDA)**

*« L'assurance qualité comprend un système complet de politiques, procédures et pratiques destinées à garantir que les médicaments répondent de manière constante aux exigences de qualité, depuis leur développement jusqu'à leur distribution (FDA,2006). »*

### **1.3. Le contrôle de la qualité (CQ)**

Le contrôle de la qualité est un pilier fondamental de l'industrie pharmaceutique pour garantir et assurer la qualité. Il permet de vérifier la conformité des produits aux normes établies, voici quelques définitions de CQ des différentes organisations :

- **Selon l'Agence européenne des médicaments (EMA)**

*« Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux tests de laboratoire, mais comprend également des procédures organisées permettant d'assurer que les produits sont fabriqués et contrôlés conformément aux exigences de qualité spécifiées (EMA,2014). »*

- **Selon la norme ISO 9000 :2015** « *Le contrôle qualité est une composante du management de la qualité axée sur la satisfaction des exigences qualité. Il comprend des techniques opérationnelles et des activités utilisées pour remplir les exigences relatives à la qualité (ISO, 2015).* »

### 1.3.1. Le contrôle de la qualité pharmaceutique

*« Le contrôle de la qualité fait référence à l'ensemble des mesures prises pour garantir que les produits pharmaceutiques répondent aux critères de qualité établis. Il comprend l'échantillonnage, les spécifications, les essais, ainsi que l'organisation, la documentation et les procédures de libération, assurant qu'aucun produit n'est distribué sans évaluation préalable appropriée (OMS,2014). »*

### 1.4. La différence entre Le contrôle et l'assurance qualité

La qualité des médicaments repose sur deux piliers fondamentaux : le contrôle qualité (CQ) et l'assurance qualité (AQ). Bien que complémentaires, ces deux fonctions ont des rôles distincts au sein du système pharmaceutique (Paine & Halls, 2012).

**Tableau 01 :** Tableau récapitulatif de la différence entre l'assurance et le contrôle de la qualité (Paine & Halls, 2012).

Critère	Assurance Qualité (AQ)	Contrôle Qualité (CQ)
<b>Définition</b>	Ensemble des activités planifiées et systématiques visant à garantir la qualité du produit final.	Ensemble des techniques et activités opérationnelles de vérification de la qualité.
<b>Objectif principal</b>	Prévenir les défauts.	Déetecter les défauts.
<b>Nature</b>	Proactive (préventive).	Réactive (déTECTIVE).
<b>Moment d'intervention</b>	Tout au long du cycle de production.	À des étapes spécifiques (matières premières, en-cours, produits finis).
<b>Activités typiques</b>	Rédaction des procédures opératoires standardisées (SOP), audits, validation, formation du personnel.	Prélèvements, essais analytiques, inspection visuelle, libération de lots.
<b>Responsabilité</b>	S'assurer que le système de qualité fonctionne correctement.	S'assurer que les produits sont conformes aux spécifications.

<b>Documentation</b>	Systèmes qualité, manuels qualité, audits internes, Actions Correctives et Préventives (CAPA).	Fiches de résultats d'analyse, certificats d'analyse, journaux de laboratoire.
<b>Normes concernées</b>	BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), ISO 9001.	Pharmacopées, spécifications techniques, méthodes validées.

## 1.5. Les monographies qui dirigent la qualité pharmaceutique (les pharmacopées)

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la pharmacopée est un : « *ensemble reconnu de spécifications et de méthodes analytiques qui garantissent la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques (OMS, 2020)* »

### 1.5.1. Les pharmacopées principales

- La **Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.)** gérée par l'EDQM (La direction européenne de la qualité des médicaments), fixe les normes de qualité des médicaments dans les pays membres du Conseil de l'Europe. Elle a une valeur légale dans l'Union européenne (**EDQM, 2023**).
- La **Pharmacopée Américaine (USP)** publiée par la Convention pharmaceutique des États-Unis, est la norme officielle aux États-Unis, reconnue par la FDA. Elle définit les critères de pureté, d'identité et d'efficacité des médicaments (**USP, 2022**).
- La **Pharmacopée Japonaise (JP)** éditée par le ministère japonais de la Santé, régit les standards pharmaceutiques au Japon et assure la qualité des produits mis sur le marché (**MHLW, 2021**).

### 1.5.2. Les pharmacopées secondaires

Outre les pharmacopées européenne, américaine et japonaise, d'autres références normatives importantes incluent la Pharmacopée Chinoise (ChP), qui régule la qualité des médicaments en Chine (**ChP, 2022**), la Pharmacopée Indienne (IP), publiée par la Commission indienne pour assurer les standards pharmaceutiques nationaux (**IP, 2021**), ainsi que la Pharmacopée Internationale de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), utilisée principalement dans les

pays en développement pour harmoniser les normes de qualité des médicaments essentiels (**OMS, 2019**).

## 1.6. Les Bonnes pratiques

Les bonnes pratiques (BP) constituent un ensemble de principes et de lignes directrices reconnues au niveau international, destinées à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments tout au long de leur cycle de vie — de la fabrication à la distribution. Elles sont encadrées par des organismes de réglementation tels que l'OMS, la FDA, l'EMA et le conseil international d'harmonisation (ICH) :

### 1.6.1. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les BPF (Good Manufacturing Practices – GMP) sont des normes qui encadrent le processus de production pharmaceutique. Elles visent à assurer que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente, selon des standards de qualité prédéfinis, pour minimiser les risques liés à la fabrication (contaminations croisées, erreurs humaines, défauts de traçabilité, etc.) (**ANSM,2024**).

Selon l'Organisation mondiale de la Santé :  
« *Les BPF garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés selon des normes de qualité appropriées pour leur usage prévu (OMS,2014)*. »

### 1.6.2. Les bonnes pratiques de laboratoires (BPL)

Les BPL (Good Laboratory Practices – GLP) sont des principes de qualité applicables aux laboratoires effectuant des études non cliniques. Elles garantissent la fiabilité, l'intégrité et la traçabilité des données générées lors des essais de sécurité des produits chimiques (**OCDE,2021**).

### 1.6.3. Les bonnes pratiques d'hygiène (BPH)

Les BPH englobent les mesures d'hygiène nécessaires pour prévenir toute contamination dans les installations pharmaceutiques. Elles concernent notamment l'hygiène du personnel, la propreté des locaux, la désinfection des équipements et la gestion des déchets (**EMA,2020**).

### 1.6.4. Les bonnes pratiques de distribution (BPD)

Les BPD (Good Distribution Practices – GDP) garantissent que les médicaments sont stockés et transportés dans des conditions assurant leur qualité et leur intégrité. Elles couvrent la chaîne

d'approvisionnement, du fabricant au distributeur, en passant par les entrepôts et les transporteurs (**EMA, 2013**).

## 1.7. Les normes et les réglementations à suivre dans une industrie pharmaceutique

Le respect des normes et réglementations est essentiel dans l'industrie pharmaceutique afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits. Ces exigences couvrent tous les aspects de la chaîne pharmaceutique, de la conception des locaux jusqu'à la distribution finale (**OMS, 2014**).

### 6.7.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP)

Les BPF sont un ensemble de lignes directrices imposées aux fabricants pour assurer que les produits sont constamment fabriqués et contrôlés selon des standards de qualité appropriés. Elles sont définies par :

- L'EMA à travers *EudraLex Volume 4* (**EMA, 2020**).
- La FDA via 21 CFR (le code de la régulation fédérale) Partie 210/211 (**FDA, 2023**).
- L'OMS, dans son guide des BPF (**OMS, 2022**).

### 6.7.2. Les normes ISO

L'industrie pharmaceutique applique plusieurs normes de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) (**Anonyme 07**).

- **ISO 14644** : spécifie les exigences pour la classification des zones propres selon la concentration particulière.
- **ISO/IEC 17025** : encadre la compétence des laboratoires d'analyse.
- **ISO 9001** : établit les bases d'un système de management de la qualité pharmaceutique (**Anonyme 07**).

### 6.7.3. Les lignes directrices de l'ICH

Le Conseil international pour l'harmonisation (ICH) +des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) établit des lignes directrices communes pour les pays membres (UE, États-Unis, Japon), parmi lesquelles (**ICH,2024**) :

- **ICH Q8** : développement pharmaceutique,

- **ICH Q9** : gestion des risques qualité,
- **ICH Q10** : système de management de la qualité pharmaceutique,
- **ICH Q11** : développement de substances actives (**ICH,2024**).

#### 6.7.4. Les réglementations électroniques

Les systèmes informatiques doivent respecter les exigences de sécurité et de traçabilité des données (**FDA,2023**) :

- **21 CFR Part 11 (FDA)** : encadre les enregistrements et signatures électroniques.
- Systèmes conformes à l'intégrité des données (**FDA,2023**).

## 2. Est-ce que le laboratoire LDM groupe applique ces normes ?

L'usine LDM groupe de la production pharmaceutique a été conçue selon les normes les plus strictes de l'industrie, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP), aux standards de l'ISO 14644 pour les environnements contrôlés, et aux recommandations des pharmacopées internationales (USP/Jp /Eur.ph). Sa structure est compartimentée en zones fonctionnelles distinctes et interconnectées, assurant un flux de personnel, de matières et de déchets maîtrisé, dans le respect total des principes de séparation et de traçabilité (**Anonyme 08**).

### 2.1. Le bâtiment administratif

Le bâtiment administratif est dédié aux activités de gestion, de planification et de documentation. Il est physiquement séparé des zones de production pour éviter toute interférence. Il est conforme aux normes de sécurité, d'accessibilité. Les zones sensibles sont dotées de systèmes de contrôle d'accès et de gestion électronique documentaire (GED) (**Anonyme 08**).

### 2.2. Le service d'assurance qualité & le laboratoire de contrôle qualité

Le service d'assurance qualité est intégré à proximité des zones de production pour assurer le contrôle continu de la conformité des processus. Il comprend :

- Un laboratoire de contrôle qualité équipé pour les analyses physico-chimiques et microbiologiques des matières premières (MP) et des produits finis (PF), conforme à la norme ISO/IEC 17025.
- Des zones de stockage des échantillons de référence (Échantillothèque).
- Un petit laboratoire in process control (IPC) intégré au sein de la ligne de production médicamenteuse et un autre pour la ligne de production des compléments alimentaires (conformes ICH Q1A), pour assurer le suivi analytique pendant la production.
- Un système de documentation qualité numérique conforme à la 21 CFR Part 11.

Toutes les activités sont réalisées dans un environnement contrôlé avec des procédures validées, des équipements qualifiés Qualification de l'installation (IQ) Qualification opérationnelle (OQ) Qualification de performance (PQ), et une traçabilité complète des données analytiques (**Anonyme 08**).

### 2.3. Le Laboratoire de recherche et développement (R&D)

Le laboratoire R&D est structuré pour permettre le développement de nouvelles formulations, l'optimisation des procédés et la mise au point de nouveaux produits. Il est doté d'une zone de développement galénique, d'un mini-pilot pour essais à petite échelle, et de zones analytiques. L'environnement suit des normes de biosécurité adaptées, et les activités sont pilotées selon les lignes directrices ICH Q8 à Q11 (développement pharmaceutique, validation de procédé, Gestion des Risques Qualité (QRM) (**Anonyme 08**).

### 2.4. La ligne de production des médicaments

Cette ligne est soumise aux exigences les plus strictes des BPF. Elle comprend :

- Des zones de fabrication classées (zones propres classées ISO 8 à ISO 5 selon les étapes).
- Un système HVAC de chauffage, ventilation et climatisation (Heating, Ventilation and Air Conditioning) avec pression différentielle, contrôle de température, humidité, particules, et microbiologie.
- Des sas de transfert avec interverrouillage.
- Des équipements de production en acier inoxydable, le nettoyage et la stérilisation CIP/SIP (Cleaning In Place / Sterilization In Place) automatisés.

- Des lignes de conditionnement avec contrôle en ligne.

Le flux du personnel et des matières est conçu de manière unidirectionnelle, minimisant tout risque de contamination croisée. La production est suivie électroniquement par un système d'exécution système (MES) et respecte les étapes de vérification continue du procédé (CPV) (**Anonyme 08**).

## 2.5. La ligne de production des compléments alimentaires

Cette ligne est conçue selon les GMP pour produits de santé non médicamenteux (normes NSF/ANSI, ISO 22000, HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point)). Les zones sont séparées physiquement des zones de fabrication médicamenteuse pour éviter toute contamination croisée. Les matières premières et emballages sont stockés dans des zones dédiées. L'environnement est contrôlé mais selon des exigences légèrement moins strictes que celles des médicaments, tout en respectant les normes d'hygiène, de traçabilité, et de contrôle qualité (**Anonyme 08**).

## 2.6. La zone technique de purification d'eau & contrôle de l'aire filtré

Cette zone regroupe :

- Un système complet de purification d'eau (prétraitement, osmose inverse, EDI ou distillation, boucle de distribution en inox).
- Des capteurs en ligne pour pH, le carbone organique totale (TOC), conductivité, température, avec enregistrement automatique.
- Un système de contrôle de l'air (HVAC) équipé de filtres à particules aériennes à haute efficacité (HEPA), gérant les pressions différentielles et les flux d'air laminaires.
- Une gestion intelligente des alertes et écarts via un Building Management System (BMS).
- Les paramètres environnementaux sont enregistrés en continu avec un système de traçabilité certifié (21 CFR Part 11) (**Anonyme 08**).

On termine par conclure que cette infrastructure est pleinement conforme aux standards internationaux et permet la production sécurisée et contrôlée de médicaments et de compléments alimentaires de haute qualité.

### 3. Comparaison entre le laboratoire NOVARTI (Suisse) et le laboratoire LDM (Algérie)

La comparaison entre les normes appliquées par Novartis (Suisse) et celles mises en œuvre par le Laboratoire de Diagnostic Maghrébin (LDM) en Algérie met en évidence des différences liées principalement aux contextes réglementaires et aux moyens techniques disponibles. Novartis, en tant que laboratoire international, est soumis aux exigences strictes des agences telles que l'EMA (Agence européenne des médicaments), la FDA (États-Unis) et les directives de l'ICH, ce qui implique un haut niveau de rigueur en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF), de contrôle qualité et d'études cliniques. En revanche, LDM suit les normes imposées par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) en Algérie, qui s'inspirent des standards internationaux tels que ceux de l'OMS, mais avec un niveau de surveillance et d'investissements généralement plus modéré. Bien que les deux laboratoires respectent les fondements des BPF, les processus de validation, de bioéquivalence, d'audits et de recherche-développement sont plus poussés et systématisés chez Novartis. Néanmoins, pour garantir la qualité de ses produits, notamment les génériques comme le Mibraval®, LDM se conforme aux exigences locales nécessaires à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), assurant ainsi une sécurité et une efficacité conformes aux standards pharmaceutiques nationaux (**ANPP, 2020**).



## **CHAPITRE 03**

### **Généralités sur**

### **Les médicaments**

---

## 1. La pharmacologie

### 1.1. Définition

La pharmacologie est la discipline scientifique qui examine les composés chimiques employés pour la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies, ainsi que leurs impacts sur les organismes vivants (**Rang et al., 2015**).

La pharmacologie consiste en l'analyse des interactions entre les composés chimiques et les systèmes biologiques, englobant les mécanismes d'action des médicaments ainsi que leur application thérapeutique (**Katzung et al., 2017**).

### 1.2. Les branches de la pharmacologie

#### 1.2.1. La pharmacologie générale

La pharmacologie est une science vaste et multidimensionnelle qui englobe un ensemble de domaines d'étude ayant pour objectif commun de comprendre l'action des substances chimiques sur les organismes vivants. Elle explore aussi bien les interactions bénéfiques que les effets indésirables, en tenant compte des multiples facteurs biologiques, chimiques et physiologiques, voici les sous-disciplines de la pharmacologie :

##### 1.2.1.1. La pharmacocinétique

La pharmacocinétique est une discipline de la pharmacologie qui s'intéresse au devenir d'un médicament au sein de l'organisme, depuis son administration jusqu'à son excrétion. Elle étudie les quatre étapes fondamentales (absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME)) qui conditionnent la concentration du médicament dans le sang et les tissus, impactant ainsi son efficacité thérapeutique et son profil de sécurité (**Rang et al., 2015**).

##### 1.2.1.2. La pharmacodynamie

La pharmacodynamie est la discipline qui examine les effets des médicaments sur l'organisme ainsi que les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de ces effets, en lien avec leur concentration (**F. H. et al., 2020**).

##### 1.2.1.3. La pharmacovigilance

La pharmacovigilance est la discipline qui surveille les effets indésirables des médicaments après leur commercialisation. Elle a pour objectif de détecter, analyser et prévenir les risques

liés à leur usage, afin de garantir la sécurité des patients dans les conditions réelles d'utilisation (**OMS,2022**).

#### 1.2.1.4. La pharmacie galénique

La pharmacie galénique est la branche de la pharmacie qui transforme les substances actives en formes pharmaceutiques adaptées à l'administration, à la conservation et à l'efficacité thérapeutique des médicaments. Elle assure la stabilité, la biodisponibilité et l'acceptabilité du produit final par le patient (**Bourgeois et al., 2021**).

#### 1.2.2. La pharmacoéconomie

La pharmacoéconomie est la discipline qui évalue les coûts et les conséquences des traitements médicamenteux afin d'optimiser l'allocation des ressources en santé. Elle analyse le rapport coût-efficacité, coût-utilité et coût-bénéfice des interventions thérapeutiques pour améliorer la prise de décision en santé publique et clinique (**Drummond et al., 2015**).

#### 1.2.3. La pharmacologie spéciale

La pharmacologie spéciale se concentre sur l'étude des effets des médicaments ciblant des organes, systèmes ou pathologies particuliers, en prenant en considération les caractéristiques physiopathologiques et les exigences thérapeutiques propres à chaque cas clinique (**Rang et al. 2015**).

## 2. Le médicament

### 2.1. Définition du médicament

« *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que 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* »(**OMS ,2008**).

### 3. Types des médicaments

Les médicaments se répartissent en plusieurs catégories, selon leur provenance ainsi que leur méthode de fabrication ou bien la préparation :

- **Médicaments officinaux** : des médicaments préparés en pharmacie d'officine (officine de ville), inscrits à la pharmacopée ou au formulaire national, et destinés à être dispensés directement aux patients de cette pharmacie.
- **Médicaments magistraux** : sont les préparations pharmaceutiques à usage intérieur sont élaborées à l'avance, généralement en petites quantités, par la pharmacie d'un établissement de santé. Elles sont dispensées à un ou plusieurs patients sur prescription médicale, lorsque aucune spécialité pharmaceutique commerciale adaptée ou disponible ne répond aux besoins thérapeutiques.
- **Préparations hospitalières** : Ces médicaments sont préparés à l'avance, en petites quantités, par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par l'établissement pharmaceutique de celui-ci, et sont délivrés à un ou plusieurs patients sur prescription médicale, en raison de l'indisponibilité ou de l'inadaptation d'une spécialité pharmaceutique commerciale (**Anonyme 09**).

### 4. Origine des médicaments

#### 4.1. Origine naturelle

Dans ce cas, les substances actives sont extraites à partir de sources naturelles, qu'elles proviennent du règne animal, végétal ou minéral :

##### 4.1.1. Origine Végétale

La source naturelle est la plus ancienne en principes actifs et reste toujours importante. La recherche explore encore les remèdes traditionnels et les extraits végétaux pour découvrir de nouvelles molécules. Les produits végétaux sont souvent classés en alcaloïdes, gommes et autres composés (**Dupont et Martin, 2018**).

##### 4.1.2. Origine animale

L'opothérapie, méthode ancienne, traitait les déficiences physiologiques par des substances animales. Elle s'est développée au XXe siècle grâce à la conservation frigorifique. Cependant,

à la fin du siècle, les risques de transmission virale ont entraîné son abandon au profit de produits plus sûrs et mieux contrôlés (**Martin et Leroy, 2017**).

#### 4.1.3. Origine minérale

Les minéraux, utilisés depuis longtemps avant la chimie organique, servent encore aujourd'hui comme principes actifs ou excipients dans les médicaments. Exemples courants : eau, talc, argiles, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium, chlorures de sodium et calcium (**Lemoine & Girard, 2016**).

### 4.2. Origine synthétique

La majorité des médicaments disponibles sur le marché aujourd'hui sont d'origine synthétique. Ils sont produits de deux manières principales :

- La synthèse organique, qui permet de créer de nouvelles molécules inexistantes dans la nature, comme l'acide acétylsalicylique.
- L'hémi-synthèse, qui combine des substances naturelles et des composés chimiques, comme c'est le cas pour certaines pénicillines (**Vouk et Škalko-Basnet, 2020**).

### 4.3. Origine biotechnologique

Les techniques de génie génétique représentent les méthodes les plus récentes utilisées pour la production de médicaments. Elles permettent de produire, à l'aide de cellules vivantes procaryotes ou eucaryotes, des substances naturelles de type polypeptidique qui reproduisent fidèlement les caractéristiques des molécules humaines. Parmi ces produits, on retrouve notamment certaines hormones, comme l'insuline ou l'hormone de croissance, ainsi que des facteurs de croissance hématopoïétiques (**Walsh, 2018**).

### 4.4. Origine microbiologique

Certains micro-organismes, lorsqu'ils sont exploités de manière appropriée, produisent diverses substances ayant une utilité thérapeutique. Parmi celles-ci, les antibiotiques occupent une place essentielle, notamment dans la lutte contre les infections bactériennes et certaines maladies virales. Ces micro-organismes peuvent inclure des levures, des bactéries ou même des virus. Des exemples notables incluent le vaccin BCG, utilisé contre la tuberculose, ainsi que le vaccin antigrippal (**Lachman et al., 2011**).

## 5. Dénomination des médicaments

Les médicaments peuvent être identifiés selon trois types de dénominations : chimique, commune internationale (DCI), et commerciale. Ce système vise à faciliter la reconnaissance des médicaments et à éviter les confusions lors de la prescription et de la dispensation (**Girard & Lafont, 2013**).

### 5.1. Dénomination scientifique ou chimique

La dénomination chimique d'un médicament décrit sa structure moléculaire exacte selon les règles de la nomenclature de l'UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée). Cette dénomination est principalement utilisée par les chercheurs et les professionnels lors du développement des molécules en laboratoire. Elle est souvent complexe, longue et difficile à retenir, ce qui limite son utilisation en pratique clinique. En revanche, elle permet une identification sans ambiguïté de la molécule active (**Cazalbou & Vigneron, 2020**).

### 5.2. Dénomination commune internationale (DCI)

La dénomination commune internationale (DCI) est le nom générique attribué à une substance active par l'Organisation mondiale de la Santé. Elle vise à standardiser la désignation des médicaments à l'échelle mondiale, facilitant ainsi leur identification et réduisant les risques d'erreurs médicamenteuses. La DCI est utilisée dans les prescriptions médicales, les publications scientifiques et les réglementations pharmaceutiques (**Landry & Rivail, 2013**).

**Exemple :** Doliprane® est un nom commercial dont la DCI est paracétamol (**Anonyme 09**).

### 5.3. Dénomination commerciale ou spéciale

La dénomination commerciale correspond au nom donné par le fabricant pour distinguer un médicament. Ce nom facilite la commercialisation et la prescription, mais peut varier selon les pays et les laboratoires (**Müller & Pletscher, 2015**).



**Figure.04 :** Exemple d'apparition des dénominations sur la boîte d'ibuprofène (**Anonyme 10**).

## 6. Composition d'un médicament

### 6.1. Principe actif

Le principe actif désigne la substance chimique ou biologique présente dans un médicament, qui est à l'origine de l'effet thérapeutique souhaité. Il s'agit de l'ingrédient responsable de l'action pharmacologique, c'est-à-dire capable de modifier les fonctions biologiques de l'organisme afin de traiter ou prévenir une maladie (**Garnier et al., 2009**).

### 6.2. Excipients

Les excipients constituent des composants indispensables dans la conception des médicaments, remplissant des fonctions essentielles au-delà de celles du principe actif. Même s'ils sont généralement perçus comme des substances inertes (**Goel et al., 2024**), ils contribuent à améliorer la stabilité du médicament, sa biodisponibilité ainsi que son acceptation par les patients. On distingue plusieurs catégories d'excipients, notamment les diluants, les liants, les désintégrants et les lubrifiants, chacun jouant un rôle spécifique dans la qualité et l'efficacité du produit final (**VADAGA, 2024**).

Même si les excipients sont souvent perçus comme inertes, des recherches récentes montrent qu'ils peuvent interagir avec les principes actifs, influençant ainsi l'efficacité et la biodisponibilité des médicaments (**Kalász & Antal, 2006**). Cette réalité souligne l'importance d'une sélection minutieuse des excipients lors du développement des formulations pharmaceutiques.

### 6.3. Les types des excipients

Les excipients utilisés en formulation pharmaceutique se répartissent en plusieurs catégories selon leur rôle fonctionnel dans le médicament. Chaque type d'excipient remplit une fonction spécifique, allant de la facilitation de la fabrication à l'amélioration de la stabilité ou de la libération du principe actif (**Rowe et al., 2009**) et voici les plus célèbres :

**Tableau 02 :** Tableau récapitulatif des différents excipients (VADAGA, 2024).

Type d'excipient	Fonction principale	Exemples
<b>Diluants (agents de charge)</b>	Augmenter le volume de la formulation	Lactose, cellulose microcristalline, mannitol
<b>Liants</b>	Favoriser la cohésion des poudres	Gomme arabique, PVP, gélatine
<b>Désintégrant</b>	Faciliter la décomposition du comprimé	Amidon, NaCMC, crospovidone
<b>Lubrifiants</b>	Réduire la friction durant la compression	Stéarate de magnésium, talc, acide stéarique
<b>Agents d'écoulement</b>	Améliorer l'écoulement des poudres	Dioxyde de silicium colloïdal, talc
<b>Agents d'enrobage</b>	Masquer le goût, protéger, moduler la libération	Hypromellose (HPMC), shellac, Eudragit®
<b>Excipients à libération modifiée</b>	Contrôler le lieu ou le rythme de libération	Polymères hydrophiles, entérosolubles, matrices lipidiques
<b>Édulcorants / Arômes</b>	Améliorer le goût et l'acceptabilité	Aspartame, saccharine, menthe, vanille
<b>Colorants</b>	Identifier visuellement, différencier les dosages	Dioxyde de titane, tartrazine
<b>Conservateurs</b>	Prévenir la croissance microbienne	Parabènes, chlorure de benzalkonium, acide sorbique
<b>Antioxydants</b>	Empêcher l'oxydation du principe actif	BHT, acide ascorbique, sulfites
<b>Agents chélatants</b>	Neutraliser les ions métalliques	EDTA, acide citrique

## 7. Les formes pharmaceutiques des médicaments

### 7.1. Les formes destinées à la voie orale

#### 7.1.1. Solide

Ces formes sont élaborées à partir de poudres pouvant être utilisées telles quelles, fractionnées en doses unitaires ou regroupées sous forme agglomérée (**Charpentier et al., 2004**). Les formes solides représentent la majorité des médicaments disponibles sur le marché, avec près de 80 % des spécialités pharmaceutiques formulées sous cette forme. Elles sont principalement destinées à une administration par voie orale (**Wehrlé, 2012**).

Le terme (sèche) revient à toute substance asséchée et non humide, les médicaments solides sont alors des préparations de consistance compacte obtenue par différents procédés (**Jézégou, 2001**).

##### 7.1.1.1. Les gélules

Les gélules se présentent sous la forme d'une enveloppe préformée composée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité, avec un fond en forme de demi-sphère. Les substances actives, le plus souvent sous forme solide, sont introduites dans l'un des deux cylindres, puis l'autre moitié vient s'emboîter par-dessus pour former la gélule complète (**Dash, 2024**).

##### 7.1.1.2. Les comprimés

Il s'agit de préparations solides contenant une dose précise d'une ou plusieurs substances actives. Elles sont obtenues par compression de particules en un volume constant ou par d'autres techniques adaptées telles que l'extrusion, le moulage ou la lyophilisation. Conçues pour une administration orale, certaines sont destinées à être avalées, croquées, dissoutes ou désagrégées dans l'eau avant usage, tandis que d'autres doivent rester en bouche afin de libérer progressivement leur principe actif (**Conway, 2010**).

###### ▪ Les différents types des comprimés :

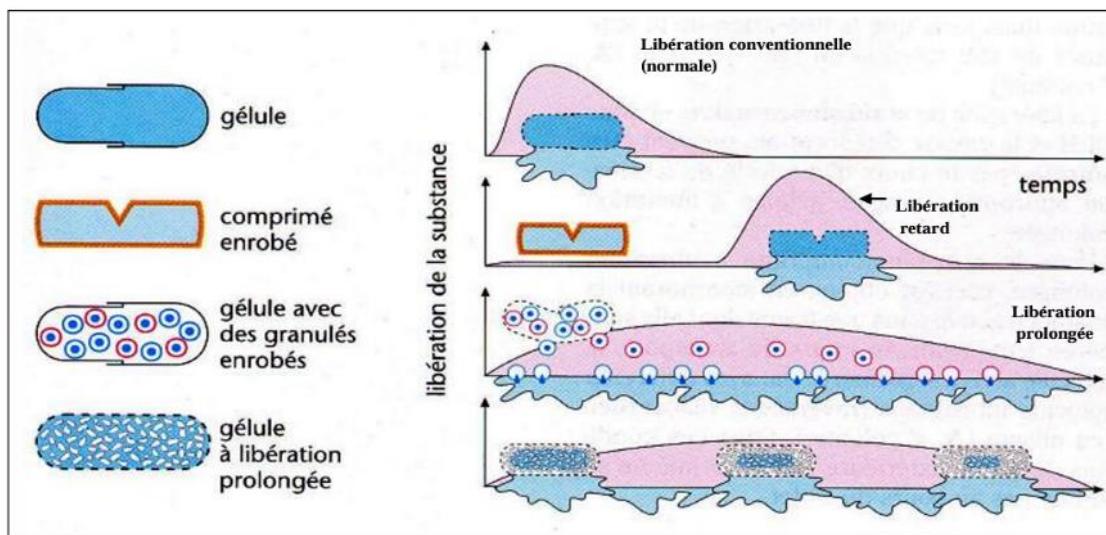
- ✓ **Comprimés enrobés** : Un comprimé enrobé est une forme pharmaceutique recouverte d'une ou plusieurs couches composées de différents types de substances, telles que des résines (d'origine naturelle ou synthétique), des gommes, de la gélatine ou encore des agents sucrants (**Alderborn & Nystrom, 1996**).
- ✓ **Comprimés non enrobés** : On distingue les comprimés à une seule couche et ceux à couches multiples, disposées de manière similaire ou en couches concentriques. Étant

donné que peu de principes actifs peuvent être compressés tels quels, l'ajout d'agents liants ou le recours à la granulation est souvent indispensable. Ces procédés assurent une bonne cohésion entre les particules et facilitent la désintégration du comprimé une fois administré (**Delamare et al., 2009**).

- ✓ **Comprimés effervescents** : Ces formes pharmaceutiques sont conçues pour être dissoutes dans l'eau avant leur utilisation. Elles contiennent généralement des composants acides associés à des carbonates ou bicarbonates, qui réagissent au contact de l'eau en produisant du dioxyde de carbone. Cette effervescence facilite leur administration, et comme le principe actif est déjà en solution, son absorption par l'organisme est plus rapide, les étapes de libération et de dissolution ayant été anticipées) (**Gibaldi & Perrier, 1982**).
- ✓ **Comprimés soluble ou dispensable** : Similaires aux formes effervescentes mais sans produire de gaz, ces comprimés enrobés ou non, se dissolvent ou se dispersent facilement dans l'eau avant leur administration (**Rowe et al., 2009**).
- ✓ **Comprimés gastro-résistants** : Selon la pharmacopée européenne « *les comprimés gastro - résistant sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'action du suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal* » (**EDQM,2020**). Ces comprimés sont conçus pour traverser l'estomac sans se dégrader et libérer leur principe actif uniquement dans l'intestin. Ils sont particulièrement indiqués pour les substances sensibles à l'acidité gastrique (**Rowe et al., 2009**).
- ✓ **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale** : Les comprimés conçus pour être utilisés dans la cavité buccale ont diverses fonctions, notamment pour nettoyer, rafraîchir et soulager l'inconfort. Ces formulations utilisent une gamme d'ingrédients naturels et synthétiques pour améliorer l'hygiène bucco-dentaire et apporter des avantages thérapeutiques (**Wehrlé, 2012**).
- ✓ **Comprimés à libération modifiée** : Dans ce type de formulation, l'absorption du principe actif est influencée par la manière dont le comprimé se libère et se dissout dans l'environnement biologique spécifique à la voie d'administration. Pour maîtriser cette libération, on utilise des excipients spécifiques ainsi que des techniques de fabrication adaptées permettant de moduler la vitesse à laquelle le principe actif est délivré dans l'organisme (**Le Hir, 2001**).

On compte parmi ces comprimés :

- **Les comprimés à libération rapide**, conçus pour accélérer la désintégration du principe actif afin de procurer un soulagement rapide au patient et d'optimiser son absorption.
- **Les comprimés à libération séquentielle**, qui permettent une libération progressive et ordonnée du principe actif.
- **Les comprimés à libération localisée**, destinés soit à agir directement sur une zone ciblée, soit à protéger le principe actif des sucs gastriques.
- **Les comprimés à libération prolongée (formes LP)**, élaborés pour libérer le principe actif de manière contrôlée, réduisant ainsi la fréquence des prises (Dekyndt, 2015).



**Figure 05 :** Formes pharmaceutiques à libération conventionnelles et à libération modifiées (retard, prolongée) (Böhm et al., 2011).

#### 7.1.1.3.Les Capsules molles

Sont formées d'une enveloppe épaisse, souple et d'un seul tenant, dont la forme peut varier. Elles contiennent une dose unique de médicament, généralement sous forme liquide ou semi-solide (Delattre et al., 2014).

#### 7.1.1.4.Granulés

Il s'agit de préparations composées de grains solides et secs, obtenus par l'agglomération de particules de poudre. Elles peuvent être avalées directement, croquées, dissoutes ou désintégrées dans l'eau, notamment sous forme effervescente. Ces formes sont proposées soit en vrac dans des boîtes multidoses à prélever à la cuillère, soit en doses unitaires prêtées à l'emploi (Chowhan, 2014).

### 7.1.2. Forme Liquide

Les formes liquides sont des préparations pharmaceutiques où le médicament est dissous ou dispersé dans un liquide approprié, facilitant ainsi l'administration et l'absorption du principe actif. (**Chaumeil, 2013**).

#### 7.1.2.1. Les sirops

Les sirops sont des préparations liquides composées d'une solution aqueuse riche en sucres, destinées à l'administration orale des médicaments. Leur douceur permet de camoufler le goût désagréable des principes actifs, facilitant ainsi la prise chez les enfants ou les personnes ayant des difficultés à avaler des comprimés (**Chaumeil, 2013**).

## 7.2. Les formes destinées à la voie rectale

### 7.2.1. Les suppositoires

Les suppositoires sont des formes solides administrées par voie rectale. Ils fondent ou se dissolvent à la température du corps afin de libérer leur substance active, permettant ainsi une action locale ou générale (**Aubin & Bouchard, 2016**).

## 7.3. Les formes destinées à la voie cutanée

### 7.3.1. Les pommades

Les pommades sont des préparations semi-solides destinées à une application cutanée ou muqueuse. Elles associent un principe actif à une base grasse et sont utilisées pour protéger, traiter localement ou favoriser l'absorption transdermique (**Kaushal & Upadhyaya, 2022**).

### 7.3.2. Les gels

Les gels dermatologiques sont des préparations semi-solides à base de polymères formant une matrice gélifiée, permettant une application locale efficace. Grâce à leur texture légère et leur bonne libération des principes actifs, ils sont largement utilisés en dermatologie pour les soins pharmaceutiques et cosmétiques (**Bhasha et al., 2013**).

## 7.4. Les formes destinées à la voie oculaire

### 7.4.1. Les collyres

Les collyres sont des préparations stériles (solution, suspension ou émulsion) administrées dans le sac conjonctival. Ils traitent diverses affections oculaires et doivent respecter des critères stricts de stérilité, pH et tolérance locale (**Aubin & Bouchard, 2016**).

## 7.5. Les formes destinées à la voie parentérale

### 7.5.1. Les préparations injectables

Les préparations injectables sont des formes stériles administrées par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, ou intradermique, selon l'effet recherché. Elles doivent respecter des normes strictes de stérilité et de tolérance, et se présentent sous forme de solutions, suspensions ou émulsions (**Aubin & Bouchard, 2016**).

# 8. Les différentes voies d'administration des médicaments

Les voies d'administration des médicaments désignent l'ensemble des méthodes par lesquelles une substance active peut être introduite dans l'organisme pour exercer son effet thérapeutique. Le choix de la voie dépend de nombreux facteurs, notamment la nature chimique du médicament, la rapidité d'action souhaitée, le site cible de l'effet, ainsi que les caractéristiques du patient. Ces voies influencent fortement la biodisponibilité, l'efficacité clinique, ainsi que la tolérance du traitement (**Brunton et al., 2018**).

Et on a les voies suivantes :

## 8.1. Les voies entérales

Ces voies utilisent le tube digestif comme voie d'accès au système sanguin.

### 8.1.1. La voie orale

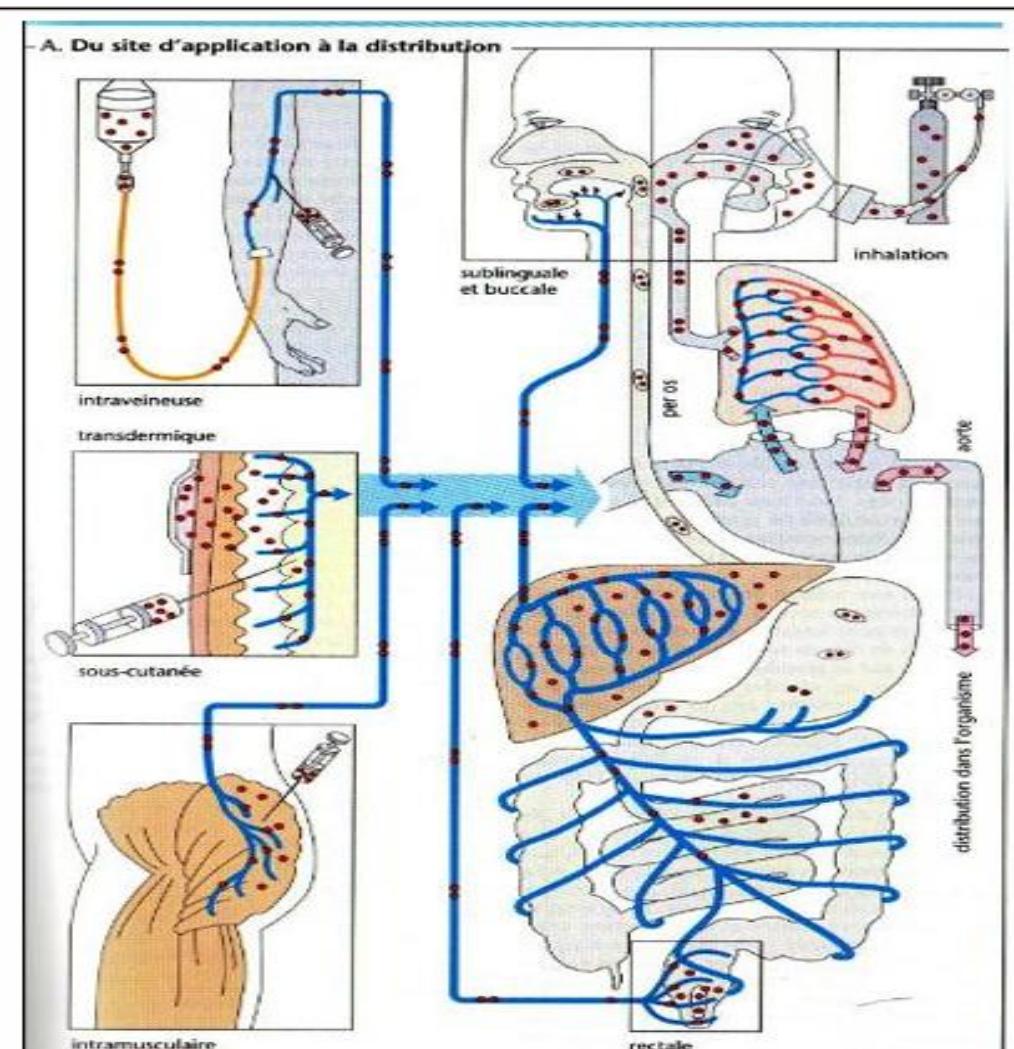
C'est la voie la plus fréquemment utilisée. Le médicament est administré par ingestion, puis absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, principalement dans l'intestin grêle.

- **Avantages** : administration facile, économique, bonne observance.
- **Inconvénients** : effet de premier passage hépatique, variabilité d'absorption, influence de l'alimentation (**Rang et al., 2015**).

### 8.1.2. La voie sublinguale

Le médicament est placé sous la langue, où il est absorbé par la muqueuse buccale richement vascularisée, ce qui permet une entrée directe dans la circulation systémique.

- **Avantages** : action rapide, évite l'effet de premier passage hépatique.
- **Inconvénients** : goût désagréable, formulation spécifique nécessaire (Katzung, 2018).



**Figure 06 :** Les différentes voies d'administration des médicaments (Böhm et al., 2011).

### 8.1.3. La voie rectale

Elle permet l'administration de médicaments sous forme de suppositoires ou lavements.

- **Avantages** : utile chez les enfants ou en cas de vomissements, évite partiellement le premier passage hépatique.

- **Inconvénients** : absorption irrégulière, acceptabilité faible (**Brunton et al., 2018**)

## 8.2. Les voies parentérales

Ces voies contournent le tube digestif. Le médicament est administré par injection dans les tissus ou la circulation.

### 8.2.1. La voie intraveineuse (IV)

Le médicament est injecté directement dans une veine.

- **Avantages** : biodisponibilité de 100 %, effet immédiat, contrôle précis de la dose.
- **Inconvénients** : nécessite du matériel stérile et une formation adéquate (**Rang et al., 2015**).

### 8.2.2. La voie intramusculaire (IM)

Injection dans le tissu musculaire, souvent au niveau du muscle fessier ou deltoïde.

- **Avantages** : absorption rapide ou retardée selon la formulation, pratique en urgence.
- **Inconvénients** : douleur, risque d'atteinte nerveuse ou vasculaire. (**Rang et al., 2015**).

### 8.2.3. La voie sous-cutanée (SC)

Le médicament est injecté dans le tissu adipeux sous-cutané.

- **Avantages** : auto-administration possible, absorption prolongée.
- **Inconvénients** : volume limité, effet plus lent que l'IV (**Rang et al., 2015**).

## 8.3. Les voies locales et alternatives

Elles permettent une action locale ou une pénétration progressive du principe actif.

### 8.3.1. La voie cutanée et transdermique

Le médicament est appliqué sur la peau. Il peut agir localement ou traverser la peau pour une action systémique.

- **Avantages** : administration simple, effet prolongé.
- **Inconvénients** : absorption lente, risque d'irritation (**Katzung, 2018**).

### 8.3.2. La voie respiratoire (inhalation)

Le médicament est administré via des dispositifs (aérosols, nébuliseurs) dans les voies respiratoires.

- **Avantages** : action rapide, dosage faible nécessaire, effet local.
- **Inconvénients** : technique d'administration parfois complexe (**Katzung, 2018**).

### 8.3.3. La voie nasale

Le médicament est administré dans les fosses nasales sous forme de spray ou de gouttes.

- **Avantages** : absorption rapide, évite l'effet de premier passage.
- **Inconvénients** : muqueuses fragiles, volume limité (**Katzung, 2018**).



## **CHAPITRE 04**

### **Présentation du Mibraval LDM®**

---

## 1. Introduction

L'hypertension artérielle (HTA), définie par une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg, résulte d'un déséquilibre des mécanismes cardiovasculaires. En Algérie, sa prévalence augmente en raison de la sédentarité, d'une alimentation salée et du stress, en faisant un véritable enjeu de santé publique. Pour y répondre, le laboratoire LDM propose le MIBRAVAL® (Amlodipine/Valsartan) en différents dosages, dont le 5 mg/160 mg, utilisé dans cette étude.

## 2. Présentation du Médicament Mibraval® de LDM groupe

Le Mibraval est un médicament générique issu du principe « EXFORGE® Novartis » antihypertenseur commercialisé par le Laboratoire de Diagnostic Maghrébin (LDM) dès 2020. Il se présente sous forme de comprimés pelliculés contenant deux principes actifs : l'Amlodipine (5mg) et le Valsartan (160mg). Ce médicament est administré par voie orale, généralement en une prise quotidienne pour les gens hypertendus.

Voici une fiche identifiante du Mibraval® :

- **La dénomination commerciale :** Mibraval®.
- **La dénomination commune internationale (DCI) :** Amlodipine /Valsartan .
- **Dosage :** 5mg d'Amlodipine /160 mg de Valsartan.
- **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé avec des bordures biseauté de couleur jaune foncé.
- **Voie d'administration :** Orale.
- **Classe pharmacothérapeutique :** Antihypertenseur- Association inhibiteur calcique / ARA II.



**Figure 07 :** La boîte de Mibraval ® Amlodipine / Valsartan 5 mg/ 160mg.

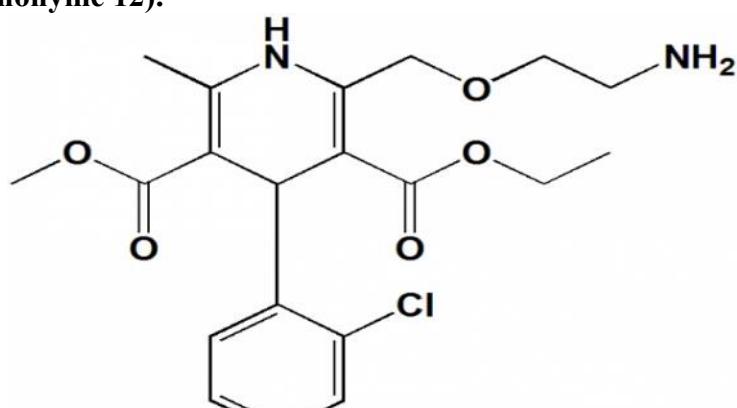
- **Indication thérapeutique :** traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes ne répondant pas à la monothérapie.
- **Conditionnement :** Boîte de 30 comprimés sous blisters thermoscellés.
- **Statut réglementaire :** Médicament soumis à prescription médicale.
- **Conservation :** A conserver à une température ambiante qui ne dépasse pas 25 °C (Anonyme 11).

### 3. La composition chimique du Mibraval®

#### 3.1. Les principes Actifs

##### 3.1.1. Amlodipine (sous formes de bésilate)

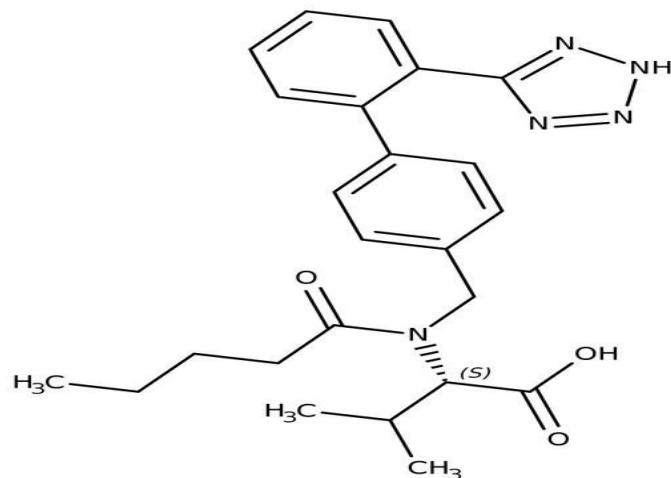
L'Amlodipine est une molécule d'origine synthétique appartenant à la classe des antagonistes calciques, plus précisément du groupe des dihydropyridines. Sa structure chimique est dérivée du noyau 1,4-dihydropyridine, auquel sont attachés divers groupements fonctionnels lui conférant une affinité spécifique pour les canaux calciques de type L. Sa formule chimique est C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et son poids moléculaire est d'environ 408,9 g/mol. Elle se présente sous forme de poudre cristalline blanche à légèrement jaunâtre, faiblement soluble dans l'eau. Sa synthèse repose sur une réaction de Hantzsch, permettant la formation du noyau dihydropyridine, suivie de plusieurs étapes de substitution et de purification. Pour améliorer sa solubilité et sa stabilité, elle est généralement utilisée sous forme de besilate dans les formulations pharmaceutiques. Sur le plan pharmacologique, elle agit en inhibant l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires, entraînant ainsi une vasodilatation et une diminution de la pression artérielle (Anonyme 12).



**Amlodipine**

**Figure 08 :** la structure chimique d'amiodipine C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O (Anonyme 13).

Le Valsartan est un composé organique synthétique appartenant à la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Il s'agit d'une molécule complexe dérivée d'acides aminés modifiés, ayant pour formule chimique  $C_{24}H_{29}N_5O_3$  et un poids moléculaire avoisinant les 435,5 g/mol. Il se présente généralement sous forme de poudre blanche à blanchâtre, très légèrement soluble dans l'eau. Sa voie de synthèse implique plusieurs étapes, notamment des réactions d'amidation, de protection et déprotection de groupements fonctionnels, ainsi qu'une cyclisation contrôlée. Le Valsartan exerce son action antihypertensive en bloquant sélectivement les récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, empêchant ainsi la vasoconstriction et la sécrétion d'aldostérone induites par cette hormone. Cette action permet une réduction efficace de la pression artérielle chez les patients souffrant d'hypertension essentielle ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée (**Anonyme 12**).



**Figure 09 :** La structure chimique du valsartan  $C_{24}H_{29}N_5O_3$  (**Anonyme 14**).

### 3.2. Les excipients

Pour produire ce médicament on a utilisé une panoplie des excipients dans la composition interne et dans la solution de pelliculage, le tableau suivant détaille ces excipients leurs structures chimiques et leurs rôles dans la composition du :

**Tableau 03 :** Les excipients utilisés pour la production du Mibraval® (Anonyme 12).

Excipient	Rôle dans la composition Médicament	Structure chimique Nature	Représentation
Cellulose microcristalline	<b>Diluant et agent liant :</b> donne du volume au comprimé et assure sa cohésion	Polysaccharide naturel issu de la cellulose $(C_6H_{10}O_5)_n$	
Crospovidone	<b>Agent de désintégration :</b> permet une désagrégation rapide du comprimé dans le tractus digestif	Polymère réticulé de N-vinyl-2-pyrrolidone $(C_6H_9NO)_n$	
Stéarate de magnésium	<b>Lubrifiant :</b> évite l'adhérence des poudres aux équipements	Sel de magnésium de l'acide stéarique $Mg(C_{17}H_{35}COO)_2$	
Silice colloïdale Anhydre	<b>Antiagglomérant :</b> améliore l'écoulement des poudres pendant la fabrication	Dioxyde de silicium amorphe ( $SiO_2$ )	
Aquapolish P jaune	<b>Agent de pelliculage :</b> protège le comprimé, masque le goût, facilite l'ingestion	Mélange de polymères (hypromellose), pigments (dioxyde de titane, oxyde de fer jaune), macrogols	

## 4. Le mode d'action du médicament Mibraval ®

### 4.1. Pharmacodynamie d'Amlodipine

L'amlopétidine est un inhibiteur calcique de type dihydropyridine. Elle agit en bloquant les canaux calciques de type L localisés sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Ce blocage inhibe l'entrée des ions calcium extracellulaires, essentiels à la contraction musculaire. En conséquence, les vaisseaux artériels se relâchent, induisant une vasodilatation périphérique, une diminution de la résistance vasculaire systémique, et donc une baisse de la pression artérielle. L'amlopétidine n'a que peu d'effet sur la conduction cardiaque ou la fréquence cardiaque à dose thérapeutique (**Anonyme 15**).

### 4.2. Pharmacocinétique d'Amlodipine

- **Absorption** : Bonne absorption orale, avec une biodisponibilité de 60 à 65 %.
- **T<sub>max</sub> (temps au pic plasmatique)** : Environ 6 à 12 heures.
- **Distribution** : Volume de distribution élevé (~21 L/kg), indiquant une large distribution tissulaire.
- **Fixation protéique** : Environ 93 à 98 % aux protéines plasmatiques.
- **Métabolisme** : Hépatique, principalement via le cytochrome P450 3A4, en métabolites inactifs (**Anonyme 13**).

### 4.3. L'élimination d'Amlodipine

L'amlopétidine possède une demi-vie d'élimination longue, de 30 à 50 heures, permettant une prise unique quotidienne. Elle est éliminée principalement par voie urinaire sous forme de métabolites (environ 60 %), et en moindre proportion sous forme inchangée (**Anonyme 15**).

### 4.4. Pharmacodynamie du Valsartan

Le valsartan est un antagoniste spécifique des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Il bloque sélectivement l'action de cette hormone puissante qui provoque normalement une vasoconstriction, une sécrétion d'aldostérone, et une rétention sodée. En inhibant cette voie, le valsartan induit une vasodilatation, une réduction du volume sanguin circulant et une diminution de la pression artérielle, sans interférence significative sur le rythme cardiaque (**Anonyme 15**).

#### 4.5. Pharmacocinétique du Valsartan

- **Absorption** : Rapidement absorbé, mais avec une biodisponibilité orale faible (~25%).
- **T<sub>max</sub>** : Atteint en 3 à 4 heures après administration.
- **Distribution** : Volume de distribution modéré (~17 L).
- **Fixation protéique** : Environ 94 à 97 % aux protéines plasmatiques (essentiellement l'albumine).
- **Métabolisme** : Faiblement métabolisé (environ 20 %) via le CYP2C9, sans métabolite actif connu (**Anonyme 15**).

#### 4.6. Élimination

Le valsartan est principalement excrété sous forme inchangée :

- Environ 83 % par voie fécale.
- Environ 13 % par voie urinaire.

Sa demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures, justifiant également une prise quotidienne (**Anonyme 15**).

### 5. La posologie

La posologie habituelle de MIBRAVAL est de 1 comprimé par jour, administré de préférence à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse clinique du patient. Il est essentiel de suivre les recommandations du médecin traitant pour déterminer la posologie appropriée (**Anonyme 11**).

### 6. Les indications

MIBRAVAL est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes. Il est utilisé lorsque le contrôle de la pression artérielle n'est pas suffisant avec la monothérapie, permettant ainsi une approche thérapeutique combinée pour une efficacité accrue (**Anonyme 11**).

### 7. Les contre-indications

MIBRAVAL est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'amlopitant, au valsartan ou à l'un des excipients.

- Insuffisance hépatique sévère ou obstruction biliaire.
- Hypotension grave ou état de choc.
- Sténose aortique ou cardiomyopathie obstructive.
- Insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde.
- Association avec des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.
- Grossesse (à partir du 4<sup>e</sup> mois).
- Hyperaldostéronisme primaire.
- Sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein unique
- Altération sévère de la fonction hépatique ou rénale (**anonyme 11**).

## 8. Les effets indésirables

❖ **Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :**

Fatigue, bouffées de chaleur, rougeur faciale, céphalées, œdèmes des jambes.

❖ **Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :**

Vertiges, palpitations, troubles digestifs (nausées, diarrhée, constipation), sécheresse buccale, crampes musculaires, troubles du sommeil, toux, dysfonction sexuelle, réactions allergiques légères, anomalies biologiques (créatinine, potassium).

❖ **Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :**

Anxiété, acouphènes, évanouissement, troubles urinaires, hypotension, éruptions cutanées, transpiration excessive (**Anonyme 11**).

## 9. Comparaison de la bioéquivalence entre le princeps EXFORGE® Novartis (suisse) et le générique Mibraval ®LDM



**Figure 10 :** La boîte du médicament princeps EXFORGE.

La substitution d'un médicament princeps par un générique repose sur le principe fondamental de la bioéquivalence. Dans ce cadre, il est essentiel de démontrer que le générique MIBRAVAL®, produit par le laboratoire LDM, présente des caractéristiques pharmacocinétiques similaires à celles du princeps EXFORGE® de Novartis (Suisse). L'étude de bioéquivalence permet ainsi de garantir que les deux formulations assurent la même efficacité thérapeutique et le même profil de sécurité chez les patients.

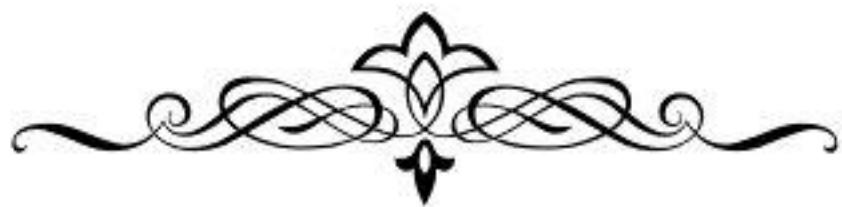
**Tableau 04 :** La bioéquivalence du princeps Exforge ® et le générique Mibraval®.

Paramètre	Exforge® (Princeps)	Mibraval® (Générique)
<b>Statut réglementaire</b>	Médicament de référence (princeps)	Médicament générique
<b>Formulation</b>	Formulation originale brevetée	Formulation équivalente (excipients similaires)
<b>Voie d'administration</b>	Orale	Orale
<b>AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe)</b>	Paramètre pharmacocinétique de référence	AUC doit être comprise entre 80–125 %
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Déterminée dans les essais cliniques	Doit être équivalente (limites EMA : 80–125 %)
<b>Cmax (pic de concentration)</b>	Valeur définie dans les études cliniques	Doit être dans les limites acceptées ( $\pm 20\%$ )
<b>Tmax (temps pour Cmax)</b>	Environ 3 à 4 heures	Comparable
<b>Étude clinique</b>	Études de phase III multicentriques	Étude de bioéquivalence sur volontaires sains
<b>AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)</b>	Délivrée par l'EMA en 2007 <b>(EU/1/06/376)</b> Internationale	Délivrée par l'ANPP en Algérie (n° spécifique) en 2020
<b>Conclusion réglementaire</b>	Médicament de référence pour l'évaluation des génériques	Jugé bio équivalent s'il respecte les critères AUC et Cmax



# La partie Pratique





**Matériel  
&  
Méthodes**

---

Cette partie présente le déroulement pratique de la fabrication du Mibraval® (Amlodipine/Valsartan 5 mg/160 mg) au sein du Laboratoire de Diagnostic Maghrébin. Elle comprend deux phases : la phase industrielle, qui décrit les étapes de production du comprimé, et la phase analytique, qui regroupe les analyses physico-chimiques réalisées durant et après la production, ainsi que les analyses microbiologiques du produit fini, assurant sa qualité et sa conformité.

## 1. La phase industrielle du Mibraval®

### 1.1. La pesé

#### ❖ Objectif

Obtenir les quantités exactes des principes actifs (Amlodipine bésilate et Valsartan) et des excipients nécessaires à la formulation.

#### ❖ Matières premières concernées

- **Principes actifs :** Amlodipine bésilate, Valsartan
- **Excipients :** Cellulose microcristalline PH102, Crospovidone, Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium
- ❖ **Equipements utilisés :** Une balance de haute précision électroniques de la marque Mettler Toledo du modèle MS-TS.

#### ❖ Procédure

- ✓ Vérifier l'ordre de fabrication et le dossier de lot.
- ✓ Peser les excipients (cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre) avant les principes actifs pour éviter toute contamination croisée.
- ✓ Utiliser une balance électronique calibrée pour peser chaque matière première.
- ✓ Identifier et étiqueter chaque matière avec le nom, le poids, la date et l'opérateur.

#### NB

- ✓ Les balances doivent être nettoyées entre chaque pesée pour éviter toute contamination croisée.
- ✓ Les opérateurs doivent respecter strictement les règles d'hygiène et de traçabilité.

- ✓ Tout écart, incident ou doute doit être immédiatement consigné dans un rapport d'écart.



**Figure 11 :** La balance utilisée pour la pesé de la MP.

## 1.2. La granulation sèche

### ❖ Objectif

Transformer les poudres pesées en granules calibrés de taille uniforme sans utilisation de liquide ni de chaleur, par un processus de compactage mécanique, broyage et calibrage.

#### 1.2.1. Tamisage et prémélange

### ❖ Équipement utilisé : Calibreur CPS Line

### ❖ Procédure

- ✓ Introduire les matières premières pesées dans le Calibreur CPS Line.
- ✓ Démarrer le tamisage pour éliminer les agglomérats et obtenir une poudre fluide.
- ✓ Préparer le prémélange 1 en mélangeant l'Amlodipine bésilate avec les excipients.
- ✓ Ajouter ensuite le Valsartan pour constituer le prémélange 2.

### NB

- ✓ Le tamisage garantit une granulométrie homogène pour un mélange efficace.
- ✓ La séparation des principes actifs dans les deux prémélanges permet une meilleure maîtrise de la granulation.



**Figure 12 :** Le calibreur CPS Line.

### 1.2.2. Briquetage

- ❖ **Équipement utilisé :** La compremeuse FETTE Compacting i1200
- ❖ **Outilage :** Poinçons cylindriques de 10 mm de diamètre
- ❖ **Procédure**
  - ✓ Introduire le prémélange 2 dans la FETTE Compacting 1200.
  - ✓ Lancer la compression pour former des briques compactes (ou rubans), sans ajout de liquide ni de chaleur.

**NB**

- ✓ Ce procédé est adapté aux substances sensibles à l'humidité et à la température.
- ✓ Le compactage mécanique permet d'agglomérer les particules tout en conservant leur stabilité physicochimique.



**Figure 13 :** La compremeuse FETTE i1200.

### 1.2.3. Broyage et Calibrage

#### ❖ Équipements utilisés

- Broyeur Kevin Super Mill
- Calibreur CPS Line

#### ❖ Procédure

- ✓ Transférer les briques obtenues vers le Kevin Super Mill pour le broyage.
- ✓ Effectuer un double tamisage :
  - Première passe à 2 mm,
  - Deuxième passe à 1 mm, à l'aide du CPS Line.

#### NB

- ✓ Ce calibrage garantit une granulométrie uniforme, essentielle pour une bonne compressibilité du mélange.
- ✓ Des granulés homogènes assurent une répartition constante des principes actifs dans les comprimés finaux.



**Figure 14 :** Le broyeur Kevin super mill.

#### ❖ Tamisage

❖ **Objectif :** Incorporer de manière homogène le lubrifiant dans le mélange final avant la compression.

#### ❖ Tamisage du lubrifiant

- **Lubrifiant utilisé :** Stéarate de magnésium

- **Équipement utilisé :** Calibreur CPS Line
- **Tamis :** Maille 1,0 mm

❖ **Procédure**

- ✓ Tamisage du stéarate de magnésium pour éliminer les grumeaux et assurer une bonne dispersion.
- ✓ Contrôle visuel de la poudre tamisée.

**NB :**

- ✓ Une mauvaise répartition peut entraîner une sur-lubrification locale ou une friction excessive, impactant la qualité des comprimés.
- ✓ Le stéarate de magnésium est hydrophobe : son usage excessif peut altérer la dissolution des principes actifs.

### 1.3. Le mélange

❖ **Équipement utilisé :** Mélangeur de type V.

❖ **Procédure**

- ✓ Ajouter le stéarate de magnésium tamisé aux granulés calibrés.
- ✓ Mélanger de façon douce et contrôlée pour éviter tout effet anti-lubrifiant.
- ✓ Vérifier l'homogénéité du mélange final et sa bonne fluidité.

**NB**

- ✓ Un sur-mélange (sur lubrification) peut provoquer une perte de cohésion ou réduire l'efficacité du lubrifiant.
- ✓ Cette étape est cruciale pour assurer un bon écoulement du mélange vers la machine de compression et limiter l'adhérence aux outils.

### 1.4. La compression

❖ **Objectif :** Transformer le mélange final en comprimés à l'aide d'une comprimeuse, tout en assurant le respect des paramètres critiques de qualité.

❖ **Procédure**

- ✓ Le mélange final est introduit dans une presse rotative automatisée pour la compression.
- ✓ Chaque comprimé est formé en comprimant le mélange dans une matrice à l'aide de poinçons supérieurs et inférieurs de forme ovale avec des bordures biseautées.

- ✓ L'équipement utilisé, tel que la Fette 1200i, permet une production à grande vitesse tout en assurant une haute précision de dosage.

### 1.5. Le pelliculage

- ❖ **Objectif :** Appliquer un film protecteur sur les comprimés pour protéger les principes actifs, masquer le goût et l'odeur désagréables du comprimé,
- ❖ **Procédure**
  - ✓ Introduire les comprimés nus dans la pelliculeuse Labortechnic.
  - ✓ Préparer la solution de pelliculage avec AquaPolish® et de l'eau purifiée.
  - ✓ Ajuster les paramètres (température, humidité, vitesse de rotation).
  - ✓ Réaliser le pelliculage et sécher les comprimés en vérifiant la masse moyenne.
- ❖ **Équipement utilisé :** Pelliculeuse Labortechnic.

#### NB

- ✓ Choisir le type de pelliculant selon les exigences : blanc, jaune, brillant.
- ✓ Le pelliculage protège contre l'humidité, la lumière masque les gouts désagréables et améliore l'esthétique.



Figure 15 : La pelliculeuse Labortechnic.

### 1.6. Conditionnement primaire

- ❖ **Objectif :** Protéger les comprimés dans des blisters individuels contre les conditions externes.
- ❖ **Équipement utilisé :** Ligne de conditionnement blister (Blistereuse)
- ❖ **Procédure :** Réalisée par la blistereuse



**Figure 16 :** La conditionneuse (Blistereuse) en PVC.

- ✓ Elle reçoit le film PVC et le transporte vers la zone de thermoformage.
- ✓ Elle forme les alvéoles en chauffant le film PVC, puis insère les comprimés dans ces alvéoles.
- ✓ Elle applique une feuille d'aluminium sur la surface formée, puis procède au thermo scellage pour assurer l'étanchéité du blister.
- ✓ Elle imprime ou marque directement sur le blister les informations essentielles, telles que le numéro de lot et la date limite d'utilisation (DLU).
- ✓ Enfin, elle découpe le blister selon le format standard requis, prêt à être emballé ou distribué.

#### N.B

- ✓ Vérifier l'intégrité des soudures.
- ✓ Assurer le bon alignement des alvéoles pour éviter les erreurs de remplissage.

### 1.7. Conditionnement secondaire

❖ **Objectif :** Préparer le produit pour la distribution et la vente.

❖ **Équipement utilisé :** Encartonneuse automatique.

❖ **Procédure**

- ✓ Introduire les blisters et la notice dans les étuis en carton via une *encartonneuse*.
- ✓ Plier et insérer automatiquement les notices.
- ✓ Fermer les rabats des étuis.
- ✓ Marquer les informations réglementaires (lot, péremption).
- ✓ Apposer une vignette d'identification sur chaque étui.

**NB**

- ✓ Vérifier la concordance entre les blisters, la notice et les étuis.
- ✓ Effectuer un contrôle final de l'étiquetage avant libération du lot.



**Figure 17 :** Encartonneuse de conditionnement secondaire.

## 2. La phase analytique du Mibraval®

### 2.1. Les analyses physicochimiques

#### 2.1.1. Au cours de production (IPC)

Dans le cadre du suivi de la qualité en cours de production du comprimé MIBRAVAL LDM®, une série de tests est réalisée afin de garantir la conformité du produit aux spécifications pharmaceutiques établies. Ces contrôles permettent de vérifier à la fois les caractéristiques physiques et mécaniques des comprimés, ainsi que leur homogénéité. Les essais comprennent : l'examen de l'aspect, le contrôle de l'humidité, la mesure de la dureté, de la friabilité, de l'étanchéité, du temps de désagrégation, de l'épaisseur, de la masse moyenne et de l'uniformité de la masse. L'ensemble de ces tests vise à assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini avant sa libération.

Pendant les différentes étapes de la fabrication, plusieurs contrôles sont effectués pour garantir la conformité du produit :

#### ❖ Contrôle de l'humidité

- ✓ **Objectif :** Vérifier que le taux d'humidité résiduelle est conforme aux spécifications du produit.
- ✓ **Matériel :** Balance analytique, dessiccateur infrarouge.
- ✓ **Taille de l'échantillon :** 20 comprimés.

### ✓ Procédure

- Une quantité de 5 g d'échantillon est prélevée et pesée avec précision.
- L'échantillon est placé dans un dessiccateur infrarouge réglé à 105 °C.
- Le séchage est effectué jusqu'à obtention d'un poids constant (environ 1 heure).
- Le taux d'humidité est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Humidité} (\%) = \frac{M_1 - M_2}{M_1} \times 100$$

Avec :            **M1** : Le poids initiale      /      **M2** : Le poids après séchage

- **Norme (spécification):** Le taux doit être compris entre 2,5 % et 3,5 %.



**Figure 18 :** Le dessiccateur /balance pour le test de la perte à la dessiccation.

### ❖ Test d'Aspect

- ✓ **Objectif :** Détecer visuellement d'éventuels défauts d'apparence.
- ✓ **Taille d'échantillon :** 21 comprimés.
- ✓ **Procédure :**

  - Les comprimés sont observés visuellement à la lumière du jour ou sous une lampe blanche.
  - Toute anomalie (fissure, tâche, cassure, déformation) est notée.

- ✓ **Norme :** Aucun défaut visuel ne doit être observé.

### ❖ Test de la Dureté

- ✓ **Objectif** : Évaluer la résistance mécanique des comprimés.
- ✓ **Matériel** : Duromètre CALEVA/THT10.
- ✓ **Taille de l'échantillon** : 21 comprimés.
- ✓ **Procédure**

- 10 comprimés sont testés individuellement.
- Une pression est appliquée jusqu'à rupture et la force est enregistrée (en Newtons).
- **Norme** : La dureté doit se situer entre 90 et 155 N.

### ❖ Test de friabilité

- ✓ **Objectif** : Évaluer la résistance à l'érosion des comprimés.
- ✓ **Matériel** : Friabilimètre CALEVA/FTS, balance de précision.
- ✓ **Taille d'échantillon** : 44 comprimés.
- ✓ **Procédure**

- 20 comprimés sont pesés (M1), placés dans le friabilimètre et testés durant 4 minutes.
- Les comprimés sont ensuite pesés (M2).
- La perte de masse est calculée :

$$\text{La friabilité \%} = \frac{(M_1 - M_2)}{M_1} \times 100$$

Avec **M1** : la masse initiale / **M2** : la masse après le test

- **Norme** : Une perte inférieure ou égale à 1 % est requise.



**Figure 19** : L'appareil de duromètre.



**Figure 20** : L'appareil de friabilité.

❖ **Test d'étanchéité**

- ✓ **Objectif** : Vérifier la bonne fermeture hermétique des blisters.
- ✓ **Matériel** : Récipient sous pression, bleu de méthylène, pompe à vide.
- ✓ **Taille de l'échantillon** : 3 blisters.
- ✓ **Procédure**
  - Trois blisters sont immergés dans de l'eau contenant du bleu de méthylène.
  - Une pression de 5 bars est appliquée pendant 5 minutes.
  - Toute fuite visible indique une non-conformité.
- ✓ **Norme** : Ce test est essentiel pour garantir la stabilité du produit.



**Figure 21 :** test de l'étanchéité.

❖ **Test de désagrégation**

- ✓ **Objectif** : Vérifier la capacité des comprimés à se désintégrer dans un liquide simulant l'environnement gastro-intestinal.
- ✓ **Matériel** : Appareil de désagrégation.
- ✓ **Taille de l'échantillon** : 6 comprimés.
- ✓ **Procédure**
  - Les comprimés sont placés dans l'appareil rempli de liquide à 37 °C.
  - Le temps nécessaire à leur désintégration complète est mesuré.
- ✓ **Norme** : Le temps ne doit pas dépasser la limite spécifiée dans la monographie.



Figure 22 : Appareil de désagrégation.

❖ **Test de l'épaisseur**

- ✓ **Objectif :** Vérifier la régularité dimensionnelle des comprimés.
- ✓ **Matériel :** Jauge ou testeur d'épaisseur.
- ✓ **Taille d'échantillon :** 6 comprimés.
- ✓ **Procédure**
  - Un comprimé est placé entre les mâchoires de l'appareil.
  - L'épaisseur est mesurée en millimètres.
- ✓ **Norme :** L'épaisseur influence la dissolution et le conditionnement.

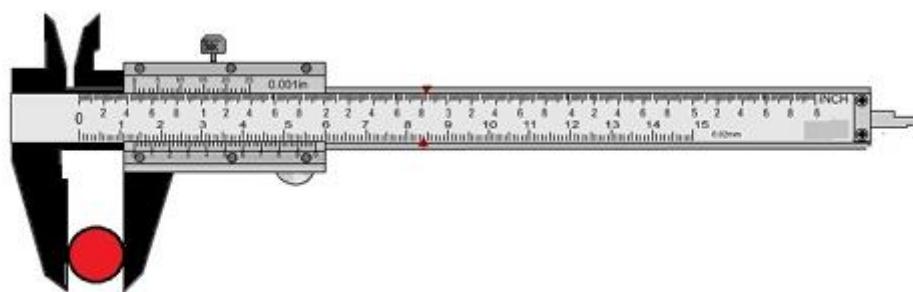


Figure 23 : Le pied à coulisse.

❖ **Test de la masse moyenne**

- ✓ **Objectif :** Contrôler la régularité du poids des comprimés.
- ✓ **Matériel :** Balance analytique.

✓ **Taille de l'échantillon :** 20 comprimés.

✓ **Procédure**

- 20 comprimés sont pesés individuellement.

- La moyenne est calculée, et comparée à la plage [321,4 mg – 334,5 mg].

✓ **Norme :** Deux comprimés au maximum peuvent présenter un écart de  $\pm 5\%$ , aucun ne doit dépasser  $\pm 10\%$ .

❖ **Test de l'uniformité de la masse**

✓ **Objectif :** Évaluer la régularité individuelle de la masse.

✓ **Matériel :** Balance analytique.

✓ **Taille de l'échantillon :** 20 comprimés.

✓ **Procédure**

- 20 comprimés sont pesés un par un.

- La moyenne est calculée, puis chaque masse est comparée à cette moyenne.

✓ **Norme :** Ce test permet de s'assurer que la quantité de principe actif reste constante.



**Figure 24 :** La balance analytique.

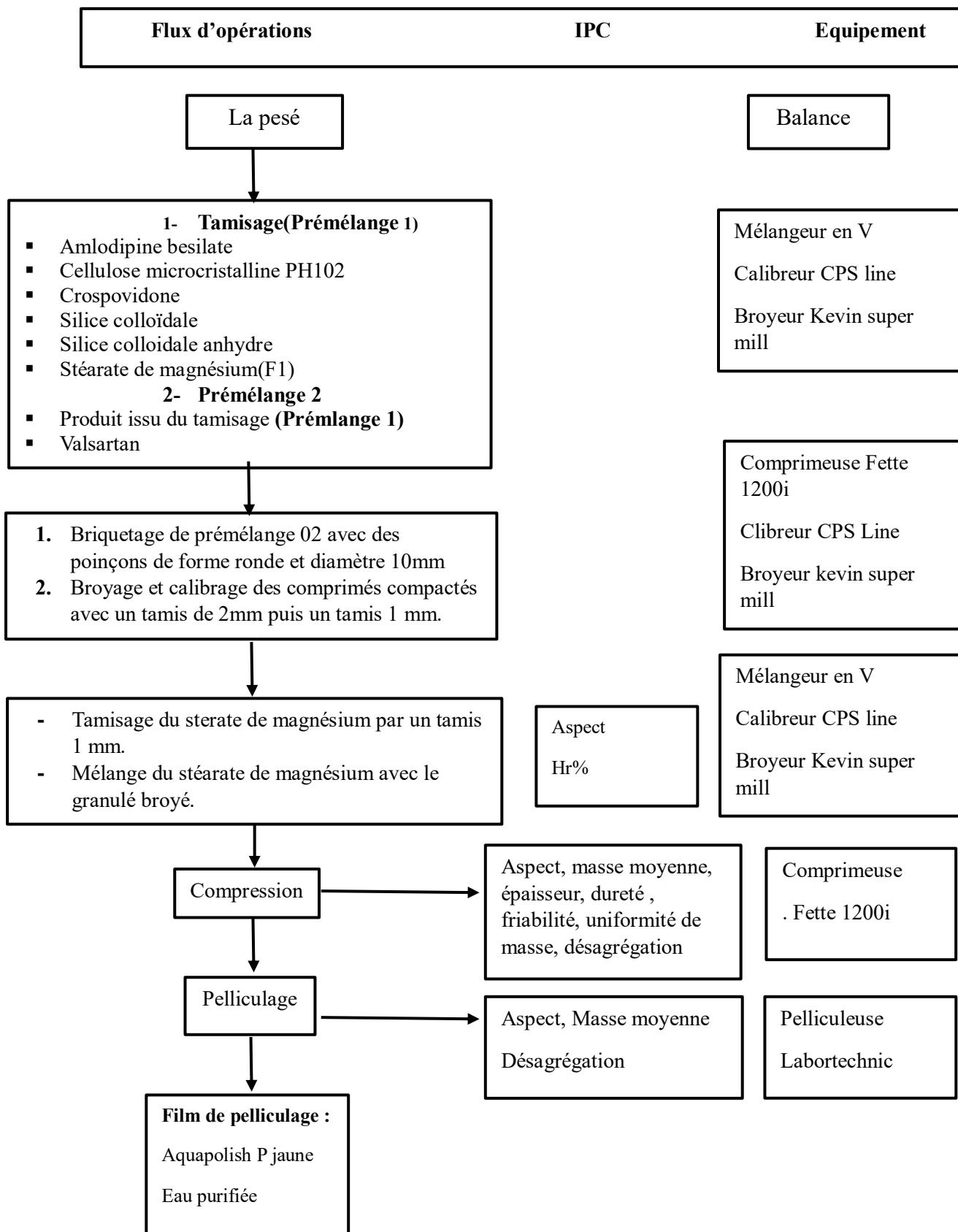


Figure 25 : Le diagramme de la production du mibraval +les tests IPC + les équipements utilisés.

### 2.1.2. Le produit fini

#### 1. L'aspect

Les comprimés pelliculés sont observés à l'œil nu sous une lumière adéquate. Les comprimés doivent être de couleur jaune foncé, de forme ovale, avec des bordures biseautées.

#### 2. Identification par HPLC

Le temps de rétention des principaux pics correspondant à (l'amiodipine-valsartan), observés dans le chromatogramme de la solution à analyser, sont comparables à ceux relevés dans le chromatogramme de la solution standard, ce qui permet de confirmer leur présence. A été réalisé par la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) de la marque (**Waters e2695**).

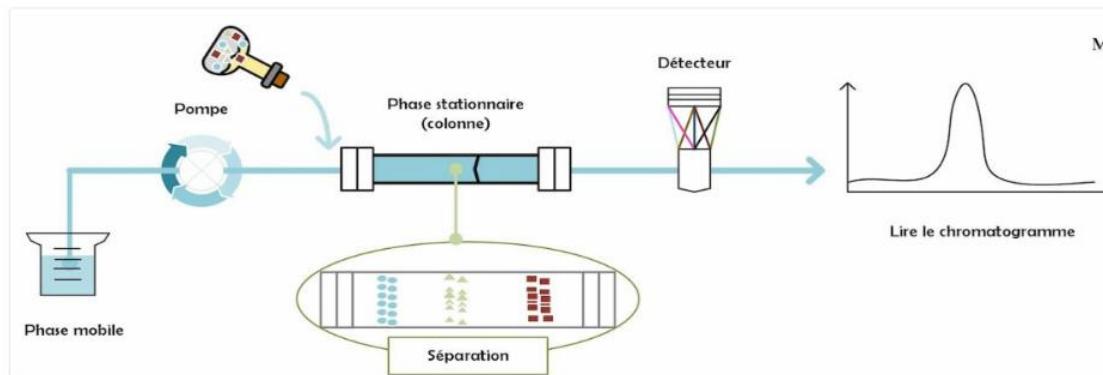


**Figure 26 :** l'appareil de HPLC.

#### ❖ Principe de HPLC

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une méthode analytique puissante et largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la séparation, l'identification et la quantification des composants d'un mélange complexe. Elle repose sur la distribution différentielle des analytes entre une phase mobile (un solvant ou un mélange de solvants liquides) et une phase stationnaire (généralement un solide greffé sur un support, souvent de la silice). L'échantillon est injecté dans la colonne HPLC, un tube en acier inoxydable rempli de particules de silice très fines, qui constitue la phase stationnaire. Afin d'améliorer les propriétés de séparation, la surface des particules de silice est chimiquement modifiée par un greffage : il s'agit d'une fixation covalente de chaînes organiques telles que C18 (chaînes octadécyles), C8

ou CN. Cette modification permet de contrôler les interactions chimiques entre les composés de l'échantillon et la phase stationnaire, notamment les interactions hydrophobes dans le cas d'une colonne C18, ce qui est typique des colonnes utilisées en phase inverse. Le greffage offre ainsi une meilleure sélectivité, une reproductibilité accrue et une grande stabilité chimique, éléments essentiels pour garantir la qualité des analyses. Au cours de l'élution, les différentes substances sont séparées en fonction de leur affinité relative avec la phase mobile et la phase stationnaire, ce qui se traduit par des temps de rétention différents détectés par un détecteur, généralement UV. Grâce à sa sensibilité, sa précision et sa robustesse, la HPLC constitue une méthode de référence pour les analyses de matières premières, de produits intermédiaires et de produits finis dans le cadre du contrôle qualité pharmaceutique (**Snyder et al , 2010**).



**Figure 27 : un schéma du principe du fonctionnement d'HPLC.**

### 3. Masse moyenne / Uniformité de masse

20 comprimés sont pesés individuellement, puis la masse moyenne est calculée. Selon les spécifications, cette dernière doit être de 341 mg avec une tolérance de  $\pm 5\%$ , soit entre 324 mg et 358 mg. Un maximum de deux comprimés peut présenter une masse en dehors de cette plage de  $\pm 5\%$ , mais aucun ne doit dépasser un écart de  $\pm 10\%$  par rapport à la masse moyenne.

18/20 :  $M_m \pm 5\%$  de la masse moyenne.

20/20 :  $M_m \pm 10\%$  de la masse moyenne.

### 4. Le test de dosage

La quantification du principe actif contenu dans les comprimés du Mibraval (Amlodipine Valsartan 5 mg/160 mg LDM) a été effectuée à l'aide de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), en utilisant un appareil de marque Waters e2695. Les solutions préparées

ont été transférées dans des flacons adaptés, puis placées dans le carrousel de l'analyseur HPLC. Les paramètres chromatographiques utilisés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 05 :** Les conditions chromatographiques du test de dosage.

Colonne	C18, (150*3.9) mm
Débit	1.0ml\min
Longueur d'onde	237nm
Volume d'injection	10 µl
Température de colonne	30 °c
Température d'échantillonneur automatique	10 °c

Préparation des solutions de la phase mobile de HPLC :

- **Solution A :** eau 10ml, triethylamine 100ml et ajuster le pH à 2.8 avec l'acide phosphorique
- **Solution B :** méthanol 700ml, acétonitrile 300ml
- **Diluant :** solution A et B (50/50)
  
- **Solution standard :** 0.14 mg/ml d'amlodipine besilate standard et 0.16 mg/ml du valsartan standard ensuite, dissoudre dans une fiole avec le méthanol jusqu'à le trait de jauge de fiole.
- **Solution essai mère :** dissoudre 10 comprimés dans une fiole jaugée avec l'eau distillée (10% du volume totale), ajouter 70 % de volume total de la fiole et agiter pendant 45 min, ensuite mettre dans un bain ultrason pendant 15 min, agiter la solution pendant 30 min compléter avec le diluant au volume de la fiole, et à la fin centrifuger pendant 10 min à 3000 rpm.
- **Solution essai A :** une solution ayant une concentration de 0.1 mg/mld'amlodipine dans le diluant à partir de la solution essai mère.
- **Solution essai B :** une solution ayant une concentration de 0.16 mg/ml du valsartan dans le diluant à partir de la solution essai mère.

Injecter séparément en mode gradiant du blanc, du standard, et des solution essai d'amlodipine et du valsartan.

**Séquence d'injection :****Tableau 06 :** nombre d'injection du test de dosage.

N	Injection	Nombre d'injection
1	Blanc	1
2	Std	5
3	EA	3
4	EB	3

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

$$\text{Amlodipine (\%)} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times Mm \times \frac{Mr1}{Mr2} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{Ts}{100} \frac{100}{Tc}$$

**Ae** : Aire du pic d'amiodipine dans la solution essai A.

**As** : Aire moyenne du pic d'amiodipine dans la solution standard.

**Cs** : concentration d'amiodipine besilate dans la solution standard (mg/ml)

**Ce** : concentration nominal d'amiodipine dans la solution essai A (mg/ml)

**Mm** : masse moyenne des comprimés

**Mr1** : masse moléculaire d'amiodipine (408.88)

**Mr2** : masse moléculaire d'amiodipine besilate (567.05)

**LOD** : teneur en eau d'amiodipine standard

**Ts** : titre d'amiodipine (% m/m) sur sa base anhydre

**Tc** : teneur théorique d'amiodipine par comprimé (mg)

$$\text{Valsartan (\%)} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times Mm \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{Ts}{100} \frac{100}{Tc}$$

Ae : Aire du pic du valsartan dans la solution essai A.

**As** : Aire moyenne du pic du valsartan dans la solution standard.

**Cs** : concentration du valsartan dans la solution standard (mg/ml)

**Ce** : concentration nominale du valsartan dans la solution essai B (mg/ml)

**Mm** : masse moyenne des comprimés

**LOD** : teneur en eau du valsartan standard

**Ts** : titre du valsartan (% m/m) sur sa base anhydre

**Tc** : teneur théorique du valsartan par comprimé (mg)

**Norme** : (90% - 110%)

## 5. Le test de la dissolution

Ce test permet d'évaluer la quantité de substance active libérée et dissoute dans un milieu donné au fil du temps.

- Solution de HPLC : 500 ml d'eau purifiée, 500 ml acide trifluoroacétique, et 2 ml acetonitrile, ensuite mélanger puis mettre dans un bain ultrason pour éliminer les bulles d'air.
- Préparation le milieu de dissolution (Blanc) : 102.075g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> et 13.44g de NaOH pour obtenir solution total 15 l

Ce test a été réalisé par un dissolutest de la marque (Trust-14) à palette composé de six paniers, dont le but d'évaluer la quantité de principe actif libre dans des instants précieux. Pour ce faire, 6 comprimés de l'Amlodipine Valsartan 5 mg/160 mg LDM ont été placés dans des paniers remplis avec 1000 ml du milieu de dissolution à Ph 6.8, la température du milieu à 37°C±0,5°C, les comprimés ont été soumis à la dissolution pendant 30 min avec une vitesse de rotation des palettes de 65 rpm. Après 30min un prélèvement de 10 ml a été effectué à partir de chaque récipient, puis mettre dans les vials (solution essai).

- **Solution essai (E)** : les solutions que nous avons obtenues après 30 min dans le dissolutest
- **Solution mère** : 34.6mg amlodipine, 20ml méthanol et 500ml solution de dissolution et quelque goutte du tween 80 %.

- **Solution standard (STD)** : 80mg valsartan, 10 ml méthanol, 50 ml de la solution mère et 500 ml du milieu de dissolution

Puis placées les solutions 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).

**Tableau 07 :** Les conditions chromatographiques du test de dissolution.

Colonne	Phenomene × synergic polar RP (150× 4.6 mm, 4 µm porosité 80 A°)
Débit	1.2 ml/min
Longueur d'onde	230 nm
Volume d'injection	10 µl
Température	40 °c
Temps d'analyse	5min

**Tableau 08 :** Nombre d'injection de blanc et STD et E du test de dissolution.

N	Injection	Nombre d'injection
1	Blanc	1
2	STD	5
3	E	1

La teneur d'amiodipine et du valsartan libérée selon les formules suivantes :

$$\text{Amiodipine} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{500} \times \frac{50}{500} \times \frac{1000}{1} \times \frac{100-LOD}{100} \times 0.721 \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100}{Tc}$$

**Ae** : aire moyenne du pic d'amiodipine dans la solution essai.

**As** : aire moyenne du pic d'amiodipine dans la solution standard.

**Ps** : prise d'essai d'amiodipine dans la solution standard mère mg/ml.

**LOD :** teneur en eau d'amlodipine.

**Ts :** titre d'amlodipine (m/m) sur sa base anhydre.

**Tc :** teneur théorique d'amlodipine par comprimé (mg)

0.721 : facteur base/sel d'amlodipine bésilate

$$\text{Valsartan} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{500} \times \frac{1000}{1} \times \frac{100-LOD}{100} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100}{Tc}$$

**Ae :** aire moyenne du pic du valsartan dans la solution essai.

**As :** aire moyenne du pic du valsartan dans la solution standard.

**Ps :** prise d'essai du valsartan dans la solution standard mère mg/ml.

**LOD :** teneur en eau du valsartan.

**Ts :** titre du valsartan (m/m) sur sa base anhydre.

**Tc :** teneur théorique du valsartan par comprimé (mg)

**Norme :** Amlodipine Q = 75% (Q+5 ≥ 80)

Valsartan Q = 75% (Q+5 ≥ 80)

## 6. Le test de l'uniformité de la teneur

### ▪ Valsartan

#### Par variation de masse

- ✓ Prélevez au minimum 30 unités de la préparation unidose et procédez comme indiqué ci-après :
- ✓ Pesez individuellement 10 comprimés des 30 unités.
- ✓ Calculez la teneur individuelle en utilisant la formule suivante :

$$Xi(\%) = \frac{Mi \times T}{Mm}$$

Dans laquelle :

**Xi**= Teneur individuelle.

**T**= Teneur du lot en %.

**M<sub>i</sub>**= Masse individuelle des comprimés (mg).

**M<sub>m</sub>**= Masse Moyenne du lot (mg).

### Calcul de la valeur d'acceptation

**La norme :** VA ≤ 15

- **Amlodipine**

Procéder le même protocole du dosage et et calculer avec la même formule en multipliant avec 100 de calcul :

$$\text{Amplodipine (\%)} = \left( \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times Mm \times \frac{Mr1}{Mr2} \times \frac{100-LOD}{100} \times \frac{Ts}{100} \frac{100}{Tc} \right) \times 100$$

**La norme :** VA ≤ 15

### 7. Substance apparenté (impureté A valsartan)

**Tableau09 :** Conditions chromatographiques du test impureté A.

<b>Phase mobile</b>	n-Hexane, 2-propanol : Acide trifluoroacétique (850 :150)
<b>Colonne</b>	Packaging L40, (250 × 4,6) mm,5
<b>Débit</b>	0,8ml\min
<b>Longueur d'onde</b>	230nm
<b>Volume d'injection</b>	20 µl
<b>Température de colonne</b>	30 °c
<b>Température d'échantillonneur automatique</b>	10 °c
<b>Temps d'analyse</b>	3,5 fois le temps de rétention du valsartan impureté A

**Solution de la conformité du système : (Sol SS)**

- Peser 8mg de l'impureté A du Valsartan et 8 mg du valsartan dans une fiole jaugée de 50 ml.
- Dissoudre dans 25 ml avec la phase mobile.
- Compléter au volume avec la phase mobile.
- Diluer 5ml de cette solution dans 20 ml de la phase mobile.

**Solution standard (STD) :**

- Peser 10 mg de l'impureté A du valsartan dans une fiole jaugée de 100 ml.
- Dissoudre dans 50 ml avec la phase mobile.
- Compléter au volume avec la phase mobile.
- Diluer 1 ml de cette solution dans 100 ml de la phase mobile.

**Solution Essai : (E)**

- Broyer pas moins de 20 comprimés en poudre fine.
- Peser une quantité équivalente 1000 mg du valsartan dans une fiole jaugée de 200 ml (environ 2131,25 mg du broyat).
- Dissoudre dans 100 ml avec la phase mobile, mettre au bain ultrason.
- Compléter au volume avec la phase mobile.
- Filtrer à travers un filtre à seringue de 0,45 µm.

**Procédure :**

Injecter séparément 20 µl du Blanc, du standard, de la solution de la conformité du système, la solution essai :

**Tableau 10 :** Séquence d'injection du test d'impureté A.

N°	Injection	Nombre d'injections
1	Blanc	1
2	Sol SS	1
3	Sol STD	3
4	E	2

**Tableau 11 :** Temps de rétention relatif d'amlodipine et valsartan du test impureté A.

Composé	Temps de rétention relative (TRR)(min)
Impureté A du Valsartan	0,7
Valsartan	1,0

Le temps de rétention relatif est défini par la formule suivante :

$$\text{TRR} = \frac{\text{Tr (composé)}}{\text{Tr (référence)}}$$

**Tr (composé) :** Temps de rétention du composé à analyser.

**Tr (référence) :** Temps de rétention d'une substance de référence stable et connue.

### Conformité du système

- Enregistrer les chromatogrammes et déterminer les paramètres suivants :
- ✓ Résolution entre l'impureté A du valsartan et le valsartan dans la solution SS  $\geq 2.00$
- ✓ RSD de l'impureté A du valsartan dans la solution STD.

### Formule :

Calculer la teneur de l'impureté A du valsartan selon les formules suivantes :

$$\text{Impureté A du Valsartan \%(m/m)} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{200}{Pe}$$

Dans laquelle :

**Ae** : Aire du pic de l'impureté A du valsartan dans la solution Essai.

**As** : Aire moyenne du pic de l'impureté A du valsartan dans la solution standard.

**Ps** : Prise de l'impureté A du valsartan dans la solution standard (mg).

**Pe** : Prise d'essai du valsartan dans la solution essai (mg).

**Amlodipine :**

Conditions chromatographiques, conformités du système, la préparation de diluent sont identiques du test du dosage.

**La norme :** VA  $\leq$  15.

## 2.2. Analyses microbiologiques

Le MIBRAVAL LDM® est un médicament non obligatoirement stérile. Afin de garantir sa qualité, il est important de respecter des procédures strictes d'hygiène lors de sa préparation, notamment en désinfectant soigneusement les contenants et en assurant une traçabilité précise pour garantir la fiabilité des résultats et éviter toute contamination croisée, pour la réalisation de ces analyses on procède les étapes suivantes :

- ✓ La préparation de l'échantillon.
- ✓ Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT).
- ✓ Le dénombrement des levures et moisissures totaux (DMLT).
- ✓ La recherche des bactéries pathogènes (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*).

### 2.2.1. Préparation de l'échantillon

Pour l'analyse du MIBRAVAL LDM 5 mg/160 mg, 5 échantillons sont prélevés aléatoirement. Les blisters sont brièvement exposés à une forte chaleur générée par la flamme d'un bec Bunsen. Par la suite, 30 comprimés, représentant un poids total de 10 g, sont extraits des blisters. Ces comprimés sont ensuite dissous dans 90 mL d'une solution tampon peptonée contenant du chlorure de sodium et 0,5 % de Tween 80, ajustée à un Ph = 7,0 stérile, afin d'obtenir un rapport de dilution au 1/10. La solution obtenue, désignée comme solution mère, est homogénéisée régulièrement à l'aide d'un vortex. Une seconde dilution décimale est réalisée en transférant 10mL de cette solution mère dans 90mL du même diluant (solution TSE) (Eup 10e ,2023).

### 2.2.2. Dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT)

Pour le test de dénombrement des germes aérobies totaux, deux boîtes de Pétri ont été préparées. En utilisant la technique d'ensemencement en masse, 1 mL de la deuxième dilution a été ajouté dans chaque boîte. Ensuite, 15 mL du milieu TSA (Tryptic Soy Agar), liquéfié et maintenu à une température de 45 °C, ont été versés. Les boîtes ont été soigneusement mélangées par des

mouvements en forme de "8" afin d'assurer une répartition homogène du mélange. L'incubation a été réalisée à 33 °C pendant cinq jours (**Eup 10e ,2023**).

Le dénombrement est fait par la loi suivante (**Pommier, 2004**) :

$$N = \frac{\Sigma C}{V \times (n1 + 0,1 \times n2) \times d}$$

Où :

- **N** = Nombre de germes viables exprimé en UFC/mL ou UFC/g.
- **$\Sigma C$**  = Somme des colonies comptées sur deux boîtes consécutives.
- **V**= Volume ensemencé sur chaque boîte (souvent 1 mL).
- **n1** = Nombre de boîtes à la dilution la plus basse.
- **n2**= Nombre de boîtes à la dilution suivante.
- **d**= Dilution correspondant à n1.

**Norme : DGAT ≤ 10<sup>3</sup> UFC/g**

### 2.2.3. Dénombrement des levures et moisissures (DMLT)

Le dénombrement des levures et moisissures a suivi une procédure similaire. Deux boîtes de Pétri ont été préparées pour ce test. Après ajout de 1 mL de la deuxième dilution dans chaque boîte, 15 mL de milieu SDA (Sabouraud Dextrose Agar) liquéfié à 45 °C ont été incorporés. Le contenu a été homogénéisé par des mouvements circulaires en "8". Les cultures ont ensuite été incubées à une température de 20 à 25 °C pendant une période de 5 à 7 jours. La norme en vigueur fixe la limite maximale à 10<sup>2</sup> UFC/g (**Eup 10e ,2023**).

Le dénombrement est fait par la loi suivante :

$$N = \frac{\Sigma C}{V \times (n1 + 0,1 \times n2) \times d}$$

Où

- **N** = Nombre de germes viables exprimé en UFC/mL ou UFC/g.
- **$\Sigma C$**  = Somme des colonies comptées sur deux boîtes consécutives.
- **V**= Volume ensemencé sur chaque boîte (souvent 1 mL).

- **n<sub>1</sub>** = Nombre de boîtes à la dilution la plus basse.
- **n<sub>2</sub>** = Nombre de boîtes à la dilution suivante.
- **d** = Dilution correspondant à n<sub>1</sub>.

**Norme : DMLT ≤ 10<sup>2</sup> UFC/g .**

#### NB

Le dénombrement sur milieu gélosé des bactéries viables capables de se développer dans un échantillon est effectué selon deux techniques principales : l'ensemencement en surface et l'ensemencement en profondeur. La méthode d'ensemencement en surface consiste à répartir un volume déterminé d'échantillon sur la surface d'un milieu solide, tandis que la méthode d'ensemencement en profondeur implique le mélange de l'échantillon avec une gélose fondue avant solidification et incubation (**ISO 4833-1, 2013**).

#### 2.2.4. Recherche des bactéries pathogènes

Ces tests visent à vérifier que certains microorganismes indésirables sont absents ou présents en quantité très limitée, afin de garantir l'efficacité des substances actives et d'éviter tout risque potentiel pour la santé.

La recherche des bactéries pathogènes correspond à l'ensemble des procédés utilisés pour déceler, caractériser et quantifier des microorganismes potentiellement responsables d'infections. Ces méthodes sont fondamentales dans les domaines de la santé publique, du diagnostic médical et du contrôle des produits alimentaires (**Jay et al., 2005**).

##### ❖ Préparation de l'échantillon et préincubation

Dans un flacon on ajoute 100ml du milieu d'enrichissement TSB (Tryptic soy broth, milieu liquide aux peptones de caséine et du soja) avec 10ml de la solution mère de TSA et incuber à 33°C pendant 24h (solution A) :

##### ❖ *Staphylococcus aureus*

Deux boîtes de Pétri contenant du milieu Chapman ont été préparées. Ensuite, 0,1 mL de la solution A a été prélevé puis ensemencé par stries successives sur le milieu Chapman. L'incubation a été effectuée à 33 °C pendant 72 heures (**Eup 10e ,2023**).

- ✓ **Norme :** Absence /10g

❖ *Pseudomonas aeruginosa*

Deux boîtes de Pétri contenant du milieu cétrimide ont été utilisées. Après prélèvement de 0,1 mL de la solution A, l'échantillon a étéensemencé par stries successives. Les boîtes ont été incubées à 33 °C pendant 72 heures (**Eup 10e ,2023**).

- ✓ Norme : Absence /10g

❖ *Escherichia coli*

Un flacon stérile contenant 100 mL de milieu d'enrichissement MCB (milieu liquide MacConkey) a été préparé. À ce flacon, 1 mL de la solution A a été ajouté. L'ensemble a été incubé à 43 °C pendant 48 heures afin de favoriser la croissance d'*E. coli*. Ensuite, 0,1 mL de cette culture a été prélevé etensemencé par stries successives sur une boîte de milieu MCA (milieu MacConkey Agar). L'incubation a été effectuée à 33 °C pendant 72 heures (**Eup 10e ,2023**).

- ✓ Norme : Absence /g

❖ Recherche de *salmonella*

- ✓ Pré-enrichissement

Trente comprimés ont été extraits des blisters puis transférés dans un flacon stérile contenant 90 mL de **TSB**. Le flacon a été incubé à 33 °C pendant 24 heures. La solution obtenue après incubation est appelée **solution S** (**Eup 10e ,2023**).

- ✓ Enrichissement sélectif

Dans un tube stérile, 10 mL de **bouillon RVB** (milieu liquide Rapport-Vassiliadis) ont été préparés. À ce milieu, 0,5 mL de la solution S a été ajouté, suivi d'une incubation à 33 °C pendant 24 heures (**Eup 10e ,2023**).

- ✓ Isolement sur milieu sélectif

Après cette étape d'enrichissement, 0,1 mL de la culture a été prélevé etensemencé par stries successives sur une boîte de milieu XLD (milieu Xylose Lysine Deoxycholate). L'incubation finale a été réalisée à 33 °C pendant 48 heures (**Eup 10e ,2023**).

- ✓ Norme : Absence /10g

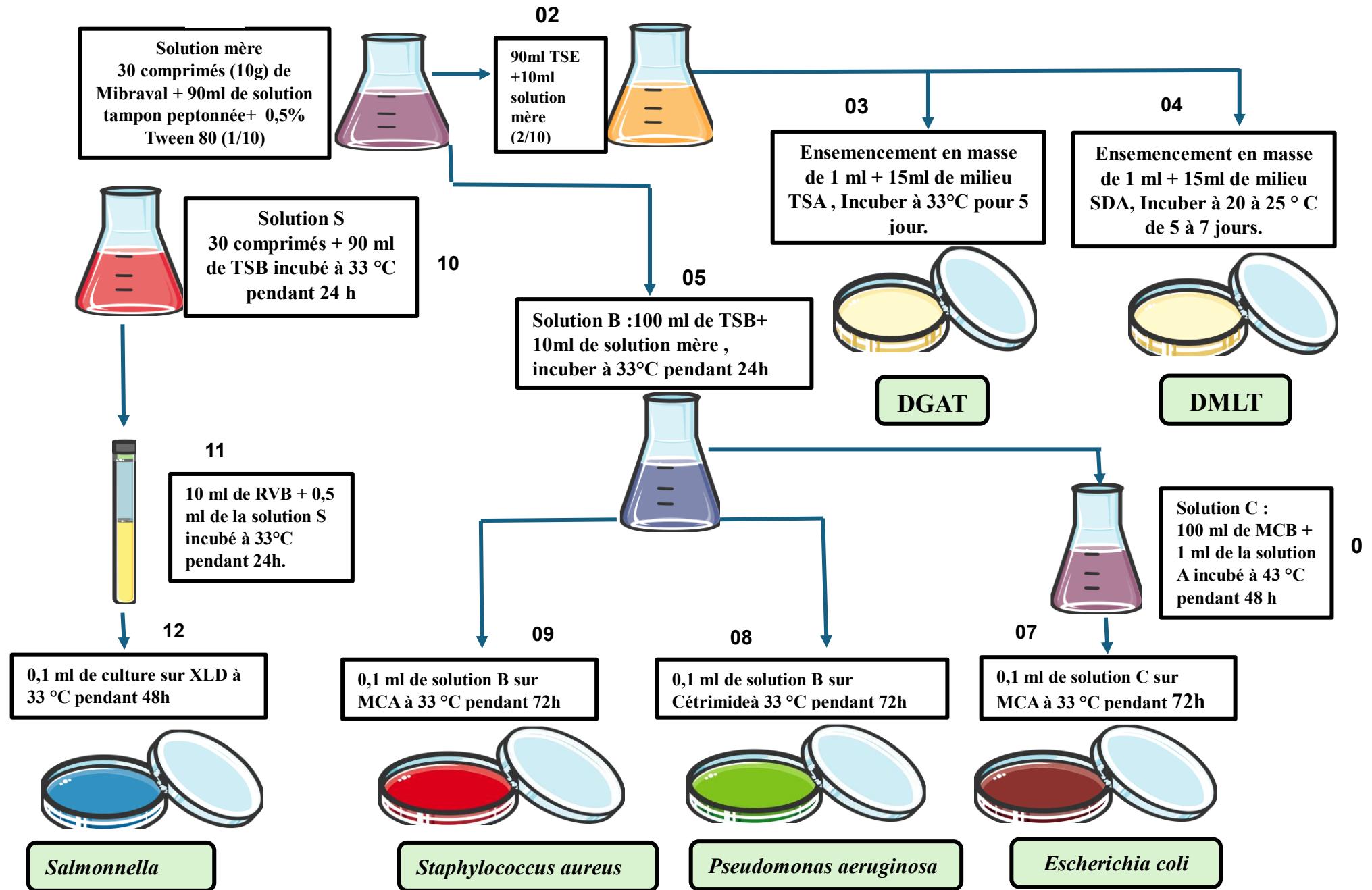
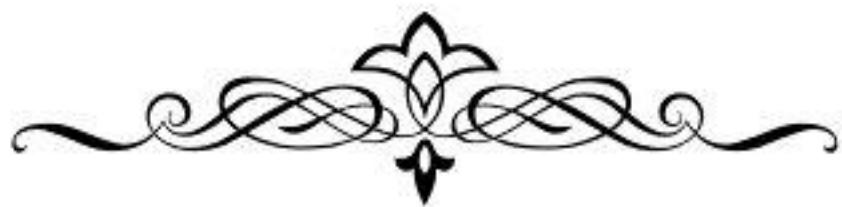


Figure 28 : Schéma récapitulatif du protocole des tests microbiologiques.



# Résultats & Discussion

---

Ce chapitre présente les résultats des analyses physico-chimiques et microbiologiques réalisées à la fois in process et sur le produit fini, conformément aux étapes de production décrites dans la partie de matériel et méthode. Les analyses in process permettent d'assurer un suivi en temps réel du procédé de fabrication, en vérifiant la conformité aux spécifications internes à chaque stade critique. Quant aux analyses effectuées sur le produit fini, elles visent à confirmer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament, selon les normes réglementaires en vigueur. L'ensemble de ces contrôles constitue une étape essentielle dans le cadre du système d'assurance qualité et participe à la libération du lot.

## 1. Analyses physico-chimiques au cours de production (IPC)

Les tests physico-chimiques ont été effectués au cours de production (IPC) dans trois stades de production (Briquetage, Compression, pelliculage). Les résultats obtenus sont cités au-dessous :

### 1.1. Test après briquetage

Les tests après briquetage sont réalisés pour vérifier la conformité des briques obtenus par compression. Ils permettent d'évaluer des paramètres critiques tels que la dureté, la friabilité, la masse moyenne et la désagrégation. Les résultats sont représentés dans le tableau (12) ci-dessous :

**Tableau 12 :** Résultats des tests physico-chimiques après compactage.

Paramètre	Spécification (Norme)	Résultats
Aspect	Comprimé rond, plat de couleur blanche	Conforme
Masser moyenne	228 mg-230 mg	228,18 mg
Dureté	30N-50N	40N
HR%	3%-3,5%	3.2%

Ces résultats sont conformes aux normes et spécification du protocole de production.

## 1.2. Test après compression

Les tests après compression sont essentiels pour contrôler la qualité des comprimés finis. Ils permettent d'évaluer des critères. Les résultats sont représentés dans le tableau (13) ci-dessous :

**Tableau 13 :** Résultats des tests physico-chimiques après compression.

Paramètre	Spécification	Résultats
<b>Aspect</b>	Comprimé ovale avec bordure biseauté de couleur blanche	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	321mg- 334,56 mg	332,26 mg
<b>Dureté</b>	100N-150N	135,9N
<b>Masse individuelle</b>	311,6 mg -344,4 mg	334 mg
<b>Friabilité</b>	< 0,8% de perte de masse et pas de comprimés cassés	0.06%
<b>Désagrégation</b>	$\leq 10$ min	2 min 50 sec

Ces résultats sont conformes aux normes et spécification du protocole de production.

## 1.3. Test après pelliculage

Les tests après pelliculage visent à vérifier l'intégrité et la qualité de l'enrobage appliqué sur les comprimés. Ils permettent d'évaluer l'uniformité du film, l'adhérence, l'apparence, ainsi que l'impact du pelliculage sur la désagrégation. Les résultats sont représentés dans le tableau (14) ci-dessous :

**Tableau 14 :** Résultats des tests physico-chimiques après pelliculage.

Paramètre	Spécification	Résultats
<b>Aspect</b>	Comprimé jaune foncé, ovale pelliculé avec bordures biseautées	Conforme
<b>Masser moyenne</b>	330,77 mg-351,23 mg	339,31 mg
<b>Désagrégation</b>	$\leq 30$ min	04 min 50 sec

Ces résultats sont conformes aux normes et spécification du protocole de production.

## 2. Résultats d'analyses physico -chimiques du produit fini (PF)

Dans le but de s'assurer de la conformité du médicament après son conditionnement, une série de contrôles physico-chimiques a été menée. Ces analyses visent à garantir la stabilité, la qualité et la sécurité du produit avant sa commercialisation. Les paramètres évalués comprennent notamment l'aspect visuel, la masse moyenne, l'identification par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), le dosage, la dissolution, l'uniformité de teneur, la recherche de substances apparentées ainsi que la vérification de la limite du composé apparenté A du valsartan.

- ❖ **Aspect :** Les comprimés ont été observés, ils ont une couleur jaune foncé, de forme ovale, avec des bordures biseautées.
- ❖ **Masse moyenne et l'uniformité de masse :** la masse moyenne 348,63 mg est comprise dans l'intervalle exigé par le protocole de contrôle, et donc on constate que tous les comprimés de MIBRAVAL ont la même masse moyenne (Mm). Les masses individuelles (Mi) de 20 comprimés sont représentés comme la suite (Tableau 15) :

**Tableau 15 :** Masse individuelles et masse moyenne des comprimés.

Comprimé	Mi
1	341 mg
2	348,6 mg
3	356 mg
4	339 mg
5	345 mg
6	351,3 mg
7	350,8 mg
8	342,6 mg
9	342,4 mg
10	346,4 mg
11	351,3 mg
12	342,6 mg
13	346,1mg
14	340,3 mg
15	351,5 mg
16	365,2 mg
17	348,3 mg
18	357 mg
19	350,1 mg
20	357,1 mg
<b>Mm</b>	<b>348,63 mg</b>

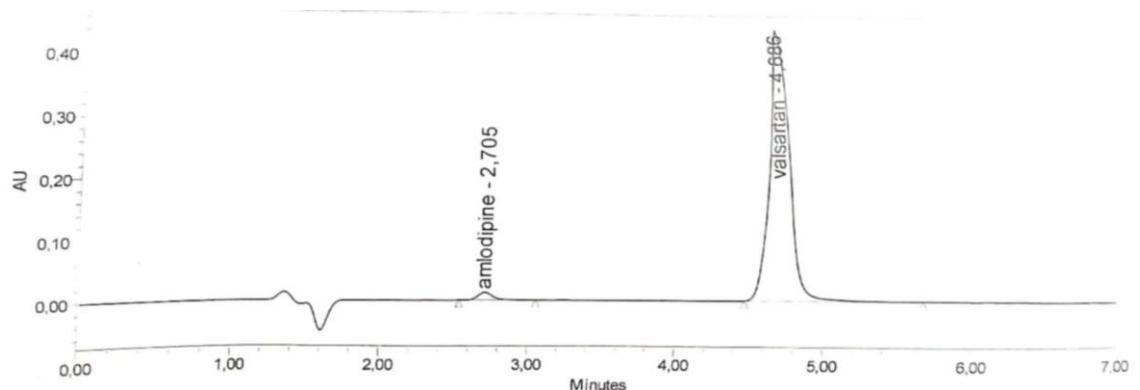
- ✓ Norme : la masse  $341\text{mg} \pm 5\%$  ou [324mg – 358mg].

#### ❖ Identification

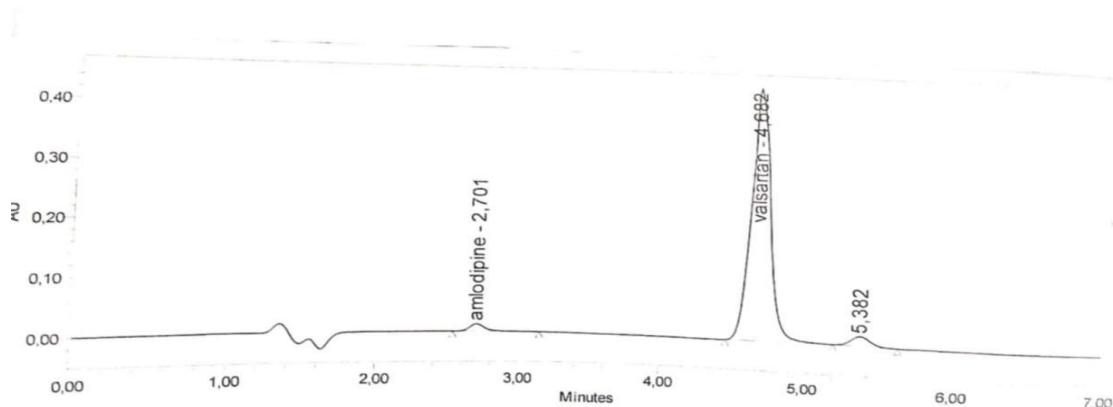
L'analyse des chromatogrammes obtenus lors du test de dosage a permis d'observer que le temps de rétention du principe actif dans la solution standard correspond à celui mesuré dans la solution d'essai, confirmant ainsi l'identification du composé.

#### ❖ Test de dissolution

Les résultats du test de dissolution sont présentés sous forme de tableaux (15 et 16) et de chromatogrammes représentatifs (figures 30 et 31), permettant d'évaluer la cinétique de libération des principes actifs (amlodipine et valsartan) à partir du médicament MIBRAVAL®. Ce test, essentiel dans le contrôle de la qualité pharmaceutique, vise à vérifier la capacité du comprimé à libérer ses substances actives dans un délai et des conditions définies par la pharmacopée :



**Figure 29 :** Chromatogramme du standard de test de dissolution.



**Figure 30 :** Chromatogramme d'essai de test de dissolution.

**Tableau 16 :** Les airs et les RSD du standard composé d'amlopipine et Valsartan du test de dissolution.

	Injection	L'air d'Amlodipine	L'air du valsartan
1	87998	4050613	
2	87287	4053456	
3	88115	4041432	
4	87854	4041432	
5	88421	4055326	
6	88086	4039155	
<b>Moyenne</b>	/	87960	4044837
<b>L'écart type</b>		379	10111
<b>RSD%</b>	/	0,4	0,2

**Tableau 17 :** Les temps de rétention du standard composé d'amlo et Val de dissolution.

	Injection	Temp de rétention Amlo	Temp de rétention Val
1	2,705	4,686	
2	2,708	4,689	
3	2,706	4,687	
4	2,704	4,685	
5	2,706	4,686	
6	2,705	4,685	
<b>Moyenne</b>	/	2,706	4,686

Les résultats des RSD (Relative Standard Déviation) obtenus à partir des airs de 6 injections de standard de la Vial N°50 calculé via la loi suivante :

$$\text{RSD\%} = \frac{\text{Ecart type}}{\text{moyenne}} \times 100$$

**La norme RSD% :**  $\text{RSD} \leq 2\%$

**Tableau 18 :** Tableau récapitulatif des résultats collectés du dossier de lot de test de dissolution.

	STD	Essai	Norme	Résultat
<b>Tr Amlo</b>	2,705 min	2,701 min	$2,700 \pm 0,010$	Conforme
<b>Tr Val</b>	4,686 min	4,682 min	$4,600 \pm 0,010$	Conforme
<b>Q(Amlo)</b>	104%	105 %	$\leq 80 \%$	Conforme
<b>Q( Val)</b>	100%	102%	$\leq 80 \%$	Conforme
<b>RSD (Amlo)</b>	0,4%	/	2%	Conforme
<b>RSD (Val)</b>	0,2%	/	2%	Conforme

Les résultats obtenus montrent une bonne conformité du lot testé par rapport aux spécifications définies :

▪ **Temps de rétention (Tr)**

- Pour l'amlodipine, le temps de rétention mesuré (2,701 min) est très proche de celui du standard (2,705 min) et respecte la tolérance de  $\pm 0,010$  min autour de 2,700 min.
- Pour le valsartan, le temps de rétention (4,682 min) est également conforme par rapport à la valeur attendue de  $4,600 \pm 0,010$  min.

▪ **Quantité libérée (Q)**

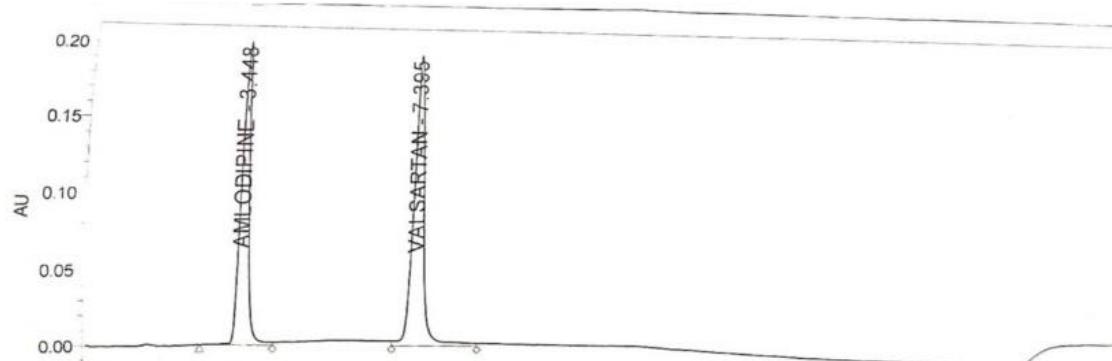
Les pourcentages de dissolution pour l'amlodipine (105 %) et le valsartan (102 %) dépassent largement la norme minimale exigée ( $\leq 80 \%$ ), ce qui indique une excellente libération des principes actifs.

▪ **RSD (écart type relatif)**

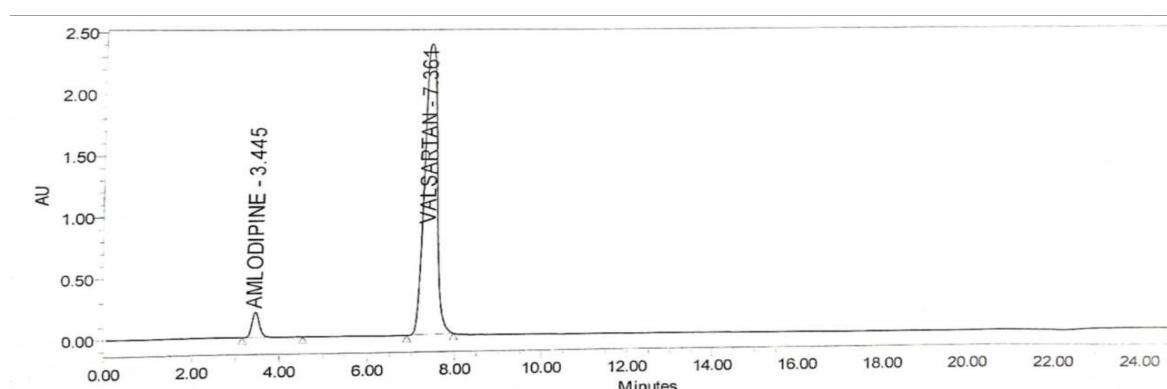
Le RSD pour les standards d'amlodipine (0,4 %) et de valsartan (0,2 %) est largement inférieur à la limite de 2 %, montrant une bonne répétabilité de la méthode.

### ❖ Test de dosage

Afin de vérifier la conformité du médicament aux exigences de la pharmacopée, un test de dosage a été réalisé pour quantifier les teneurs en amlodipine et en valsartan. Les résultats obtenus sont présentés ci-après sous forme de tableaux et de chromatogrammes, et permettent d'évaluer la précision, la fidélité ainsi que la justesse de la méthode analytique employée :



**Figure 31 :** Le chromatogramme de standard du dosage d’Amlodipine et Valsartan.



**Figure 32 :** Le chromatogramme d’essai du dosage d’Amlodipine et Valsartan.

**Tableau 19 :** résultat dosage d’amlodipine (PF).

As	Ae	Ps	Pe	T	LOD	Mm	%	Moy
2476001	2455127	28,4	3543,3	99,2	0,1	348,63	99,35	99,4
2467001	2455180	28,4	3543,3	99,2	0,1	348,63	99,35	
2467001	2455804	28,4	3543,3	99,2	0,1	348,63	99,35	

**Tableau 20 :** résultat dosage du valsartan (PF).

As	Ae	Ps	Pe	T	LOD	Mm	%	Moy
3335028	3474285	32,2	3543,3	100,4	0,7	348,63	102,83	102,7
3335028	3468735	32,2	3543,3	100,4	0,7	348,63	102,66	
3335028	3468751	32,2	3543,3	100,4	0,7	348,63	102,66	

**Tableau 21 :** Tableau récapitulatif des résultats collectés du dossier de lot de test de dosage.

	STD	Essai	Norme	Résultat
<b>Tr Amlo</b>	3,448 min	3,445 min	$3,440 \pm 0,010$	Conforme
<b>Tr Val</b>	7,357 min	7,361 min	$7,360 \pm 0,010$	Conforme
<b>Moy (Teneur Amlo)</b>	99%	99,4%	90%-110%	Conforme
<b>Moy (Teneur Val)</b>	102%	102,7%	90%-110%	Conforme
<b>USP tailing (Amlo)</b>	1,194062	1,19333	$\geq 2$	Conforme
<b>USP tailing (Val)</b>	1,177490	1,187210	$\geq 2$	Conforme

Les analyses effectuées sur le lot étudié montrent une conformité complète aux spécifications pharmacocinétique :

- **Temps de rétention (Tr) :** Pour l'amlodipine, le temps de rétention (3,445 min) est très proche de celui du standard (3,448 min) et respecte la tolérance de  $3,440 \pm 0,010$  min.

De même, pour le valsartan, le Tr (7,361 min) est en accord avec la norme fixée à  $7,360 \pm 0,010$  min. Ces résultats indiquent une bonne stabilité du système chromatographique.

- **Teneur moyenne (Moy) :** Les teneurs moyennes en amlodipine (99,4 %) et en valsartan (102,7 %) sont comprises dans la plage acceptable de 90 % à 110 %, ce qui garantit une juste dose du principe actif dans les comprimés.

- USP Tailing (Facteur de trainé) :** Les valeurs de USP tailing pour les deux substances sont inférieures à 2 (amlodipine : 1,19333 / valsartan : 1,187210), ce qui signifie que les pics chromatographiques sont bien formés, sans traînée excessive, et donc que la méthode est fiable et adaptée.

#### ❖ Test d'uniformité de teneur

Le test d'uniformité de teneur permet de vérifier que chaque comprimé contient une quantité de principe actif proche de la valeur nominale, afin d'assurer la régularité de la posologie et la qualité du lot. Ce contrôle est exigé par la Pharmacopée Européenne, notamment pour les médicaments à faible teneur en substance active :

**Tableau 22 :** Affichage des résultats d'uniformité de la teneur d'amlodipine

	As	Ae	Ps	T	LOD	%
CP 01	2467001	2483837	28 ,4	99,2	0,1	102,15
CP 02	2467001	2540786	28 ,4	99,2	0,1	104,5
CP 03	2467001	2270792	28 ,4	99,2	0,1	93,39
CP 04	2467001	2456740	28 ,4	99,2	0,1	101,04
CP 05	2467001	2411727	28 ,4	99,2	0,1	99,19
CP 06	2467001	2403895	28 ,4	99,2	0,1	98,87
CP 07	2467001	2430826	28 ,4	99,2	0,1	99,97
CP 08	2467001	2491336	28 ,4	99,2	0,1	102,46
CP 09	2467001	2162882	28 ,4	99,2	0,1	88,95
CP 10	2467001	24993555	28 ,4	99,2	0,1	102,79

	Moy	Min	Max	Ecart type	RSD	VA
CP 01						
CP 02						
CP 03						
CP 04						
CP 05						
CP 06						
CP 07						
CP 08						
CP 09						
CP 10						
	99	89	104	4,7	5	11

**Normes :** RSD ≤ 5% / VA ≤ 15

**Tableau 23 :** Affichage des résultats du test uniformité de teneur du Valsartan.

CP	M CP	M moy	T%	%	Moy%	Ecart type	RSD	VA
<b>CP 1</b>	341	348,63	102,7	100,5	102,0	1,57	1,53	4
<b>CP 2</b>	348,6			102,7				
<b>CP 3</b>	356			104,9				
<b>CP 4</b>	339			99,9				
<b>CP 5</b>	345			101,6				
<b>CP 6</b>	351,3			103,5				
<b>CP 7</b>	350,8			103,3				
<b>CP 8</b>	342,6			100,9				
<b>CP 9</b>	342,4			100,9				
<b>CP 10</b>	346,4			102,0				

**Normes :** RSD ≤ 2% / VA ≤ 15

**Tableau 24 :** Affichage des résultats du test uniformité de teneur à interpréter.

	STD	Essai	Norme	Résultat
VA (Amlo)	/	11	≥15	Conforme
VA (Val)	/	4	≥15	Conforme
RSD (Amlo )	/	5%	≥5%	Conforme
RSD (Val)	/	1,53%	≥2%	Conforme

Les résultats obtenus dans ce test visent à vérifier la régularité de la quantité de principe actif entre les différentes unités (comprimés) d'un même lot :

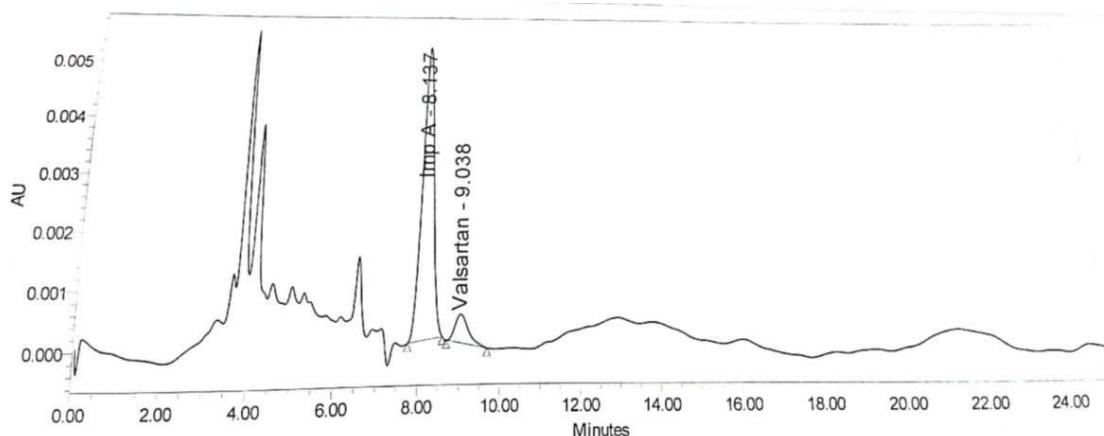
- Valeurs acceptées (VA) :** Le nombre de comprimés conformes dans la plage acceptable est de 11 pour l'amlodipine et 4 pour le valsartan, ce qui respecte la norme ( $\geq 15$ ). Ces chiffres confirment que la variabilité entre les unités est bien maîtrisée.

- RSD (écart type relatif) :** Le RSD de l'amlodipine est de 5 %, soit exactement à la limite acceptable, ce qui reste conforme.

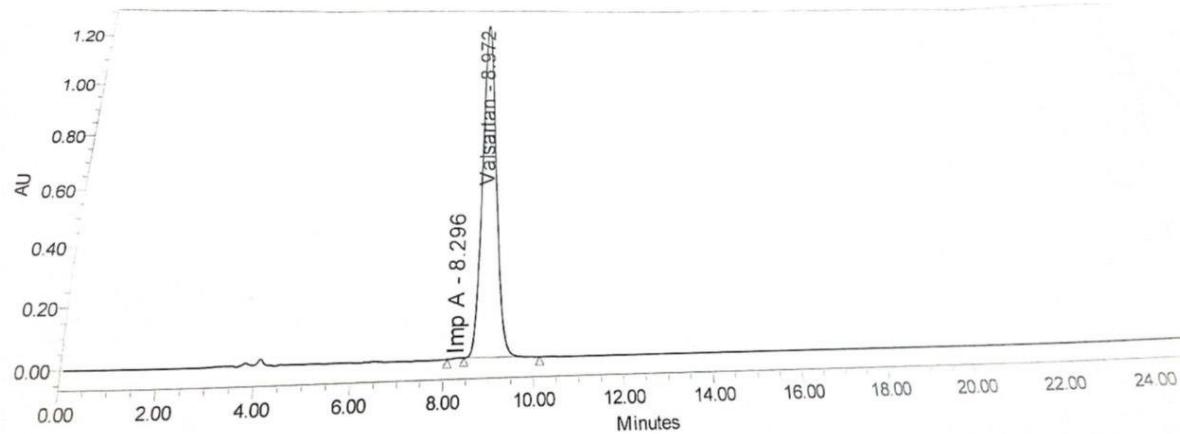
Le RSD du valsartan, quant à lui, est de 1,53 %, bien inférieur au seuil maximal de 2 %, indiquant une bonne homogénéité de la teneur en principe actif.

#### ❖ Test du Substance apparenté (impureté A valsartan)

Le test des substances apparentées a pour objectif de détecter et quantifier les impuretés présentes dans le médicament, qu'elles proviennent de la synthèse, de la dégradation ou du procédé de fabrication. Dans ce cadre, l'analyse vise spécifiquement la recherche de l'impureté A du valsartan, conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne, afin d'assurer la pureté et la sécurité du produit fini :



**Figure 33 :** le chromatogramme du standard du test Impureté A.



**Figure 34 :** Le chromatogramme d'essai du test impureté A.

**Tableau 25 :** Affichage des résultats du test substance apparentée (Impureté A).

	<b>STD</b>	<b>Essai</b>	<b>Norme</b>	<b>Résultat</b>
<b>Tr Impureté A</b>	8.137 min	9.038 min	8,1 ±1	Conforme
<b>Tr Val</b>	9.038 min	8.972 min	8,9 ± 1	Conforme
<b>Concentration Impureté A</b>	0,9%	0,91%	≥ 1%	Conforme
<b>RSD Impureté A</b>	3%	/	≥5%	Conforme
<b>RSD Val</b>	12,4 %	/	≥15	Conforme
<b>USP tailing (impureté A)</b>	1,19853	1,19333	≥ 2	Conforme
<b>USP tailing (Val)</b>	1,18450	1,187210	≥ 2	Conforme

Ce test a été réalisé pour évaluer la présence et la conformité de l'impureté A du valsartan dans le lot analysé, conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Les résultats montrent que :

- **Temps de rétention (Tr) :** Le temps de rétention de l'impureté A (9,038 min à l'essai) est conforme à la valeur attendue (8,137 min ±1 min).

Le temps de rétention du valsartan (8,972 min) est également conforme à la norme (8,9 ±1 min), ce qui confirme une bonne identification chromatographique des deux composés.

- **Concentration de l'impureté A :** La concentration mesurée est de 0,91 %, proche de la valeur du standard (0,9 %) et inférieure à la limite maximale autorisée ( $\geq 1\%$ ). Cela indique une teneur maîtrisée en impureté et conforme aux spécifications.
- **RSD (écart type relatif) :** Le RSD pour l'impureté A est de 3 %, inférieur à la limite de 5 %, traduisant une bonne répétabilité du système.

Le RSD du pic du valsartan est de 12,4 %, inférieur à la limite de 15 %, ce qui reste dans les critères de conformité.

- **USP Tailing (symétrie des pics) :** Les valeurs de USP tailing pour l'impureté A (1,19333) et pour le valsartan (1,187210) sont inférieures à 2, indiquant des pics bien symétriques, sans déformation significative, gage de la fiabilité de la séparation.

**NB**

- Ce test (substances apparentées) souvent peut avoir des résultats incompatibles pour USP tailing qui est fortement asymétrie et une résolution inférieur à la norme à cause de :
  - ✓ Une surcharge de l'impureté,
  - ✓ Un problème de colonne,
  - ✓ Des conditions chromatographiques à optimiser (**USP, 2023**).

### **3. La bioéquivalence analytique du princeps EXFORGE® Novartis (suisse) et le générique MIBRAVAL® LDM**

L'étude de la bioéquivalence analytique permet de comparer le comportement du médicament générique MIBRAVAL® à celui du principe EXFORGE®, en se basant sur des paramètres physico-chimiques tels que les temps de rétention, les aires sous la courbe et les pourcentages de dissolution, afin d'évaluer leur équivalence thérapeutique.

**Tableau 26 :** Bulletin de bioéquivalence analytique.

N°	Test	Spécifications EXFORGE	Résultats du MIBRAVAL
1	<b>Aspect</b>	Comprimés pédiculés, ovales de couleurs jaune foncé avec des bordures biseautées	Identique
2	<b>Identification par HPLC</b>	Le temps de rétention des pics principaux (amlodipine et valsartan) dans le chromatogramme de la solution essai du dosage correspond au temps de rétention des pics principaux dans le chromatogramme de la solution standard.	Conforme
3	<b>Masse moyenne</b>	(324mg - 358 mg)	Conforme
4	<b>Uniformité de masse</b>	18/20 : Mm ± 5% de la masse moyenne 20/20 : Mm ± 10 de la masse moyenne	Conforme

<b>5</b>	<b>Dosage par HPLC</b>	<b>Amlo : </b> 5 mg ± 10 (4,5 mg à 5,5 mg) mg/CP ou (90% -110%)	Conforme
		<b>VAL : </b> 160 mg ± 10% ou (144 à 176) mg/cp ou (90%-110%) de la teneur	
<b>6</b>	<b>Uniformité de teneur</b>	VA ≤ 15	Conforme
<b>7</b>	<b>Test de dissolution</b>	Q (75%+5%) = 80%	Conforme
<b>8</b>	<b>Substance apparenté (impureté A)</b>	≤1%	Conforme
<b>9</b>	<b>Les excipients utilisés pour chaque</b>	<p><b>Pour le noyau du comprimé :</b> Cellulose microcristalline, Crospovidone (type A), Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium</p> <p><b>Pelliculage du comprimé :</b> Hypromellose (HPMC), Talc Titane dioxyde (E171), Macrogol (PEG 4000) Oxyde de fer rouge (E172).</p>	Identique pour le noyau de comprimé.  Pour le pelliculage c'est de l'aquapolish jaune.

L'analyse comparative entre le princeps EXFORGE® (produit par Novartis) et son générique algérien MIBRAVAL® (fabriqué par LDM) révèle une équivalence pharmaceutique rigoureuse, conforme aux normes internationales. L'aspect des comprimés est identique, ce qui est essentiel non seulement pour la reconnaissance du médicament par les patients, mais aussi pour garantir la régularité du procédé industriel de pelliculage. Le test d'identification réalisé par HPLC (High Performance Liquid Chromatography) a montré que les temps de rétention des principes actifs (amlodipine et valsartan) sont superposables entre l'échantillon test et la solution standard, confirmant ainsi la présence correcte des substances actives conformément à la directive ICH Q2(R1). La masse moyenne des comprimés (spécifiée entre 324 mg et 358 mg)

est respectée, tout comme l'uniformité de masse, qui respecte les critères de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur. 2.9.5), c'est-à-dire 18 comprimés sur 20 dans une marge de  $\pm 5\%$ , et 20 sur 20 dans une marge de  $\pm 10\%$ . Le dosage des substances actives, quant à lui, respecte les spécifications de  $\pm 10\%$ , ce qui est conforme aux exigences de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les médicaments à faible dose.

L'uniformité de teneur, représentée par la valeur d'acceptation (VA)  $\leq 15$ , est également conforme, garantissant une répartition homogène de l'amlodipine et du valsartan dans l'ensemble des comprimés. Le test de dissolution, indiquant une libération de 80 % des substances actives dans le temps imparti ( $Q = 75\% \pm 5\%$ ), montre une bonne cinétique de libération, condition essentielle à une biodisponibilité optimale. Concernant les substances apparentées, le seuil de l'impureté A est resté inférieur à 1 %, ce qui indique une excellente stabilité chimique du produit fini et une faible dégradation des principes actifs. En ce qui concerne les excipients, le noyau du comprimé MIBRAVAL® est identique à celui d'EXFORGE®, comprenant : cellulose microcristalline (agent de charge), crospovidone type A (désintégrant), silice colloïdale anhydre (agent d'écoulement) et stéarate de magnésium (lubrifiant). Tous ces excipients sont considérés comme inertes, c'est-à-dire qu'ils n'ont aucun effet pharmacologique propre, n'interagissent pas avec les principes actifs, et n'affectent pas l'efficacité thérapeutique du médicament. Leur rôle est purement technologique, permettant d'assurer la stabilité, la compressibilité, la désintégration et la conservation du produit.

La principale différence se situe au niveau du pelliculage : EXFORGE® utilise une combinaison de hypromellose (HPMC), talc, dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol (PEG 4000) et oxyde de fer rouge (E172), tandis que MIBRAVAL® utilise un enrobage commercial prêt à l'emploi : Aquapolish jaune, qui contient des polymères filmogènes et des colorants également inertes. Tous ces excipients sont qualifiés d'inertes, ce qui signifie qu'ils ne possèdent pas d'activité pharmacologique propre. Leur fonction est strictement technologique, notamment pour assurer la mise en forme galénique, la stabilité, la désintégration et la conservation du médicament. Tant que leurs concentrations respectent les limites réglementaires, ils n'interfèrent ni avec l'action des principes actifs ni avec l'efficacité thérapeutique du produit conformément aux exigences des lignes directrices de l'ICH. Une étude comparative russe publiée dans le *Journal of Pharmaceutical Chemistry (Russia, 2019)* sur EXFORGE® a montré que la performance technologique du médicament princeps dépend essentiellement de la précision du dosage, de l'uniformité de la teneur, et de la dissolution rapide des deux principes actifs (**Khokhlov et al., 2018**). Ces trois paramètres ont été strictement

respectés par MIBRAVAL®, ce qui laisse présager une bioéquivalence pharmacologique favorable. L'analyse confirme donc que MIBRAVAL® satisfait l'ensemble des critères de qualité, sécurité et efficacité exigés pour les médicaments génériques, en conformité avec les standards de l'EMA, de la FDA, de l'OMS et des pharmacopées officielles.

#### 4. Tests microbiologiques du produit fini (PF)

Dans le cadre du contrôle qualité du produit fini, des analyses microbiologiques ont été réalisées afin d'évaluer sa conformité aux spécifications définies par la pharmacopée. Les tests ont porté sur la numération des germes totaux aérobies viables, la recherche de levures et moisissures, ainsi que sur la détection de germes pathogènes spécifiques. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux ci-après et permettent d'apprécier la qualité microbiologique du médicament à l'issue du processus de fabrication. Ils sont discutés en fonction des limites microbiologiques autorisées pour les formes solides orales, conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 10.0).

**Tableau 27 :** Résultats du contrôle microbiologique du MIBRAVAL LDM®.

Tests	Lecture	Norme
DGAT	Aucune colonie	$\leq 10^3$ UFC/g
DMLT	Aucune colonie	$\leq 10^2$ UFC/g
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Aucune colonie	Absence /g
Recherche de <i>staphylococcus aureus</i>	Aucune colonie	Absence /10g
Recherche de <i>pseudomonas aeruginosa</i>	Aucune colonie	Absence /10g
Recherche de <i>salmonella</i>	Aucune colonie	Absence /10g

✓ **Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et Dénombrement des moisissures et des levures (DMLT)**

- Les résultats trouvés pour ces deux paramètres sont :

**DGAT=0** UFC/g < de **La norme** = $10^3$  UFC/g dans le milieu TSA.

**DMLT=0** UFC/g < de **La norme** =  $10^2$  UFC/g dans le milieu SDA.

**DGAT :** L'analyse microbiologique effectuée pour déterminer le nombre total de germes aérobies (DGAT) a donné un résultat de 0 UFC/g, indiquant l'absence de croissance bactérienne

sur le milieu de culture utilisé, à savoir le Tryptic Soy Agar (TSA). Tel que défini par les normes internationales en vigueur (**EuPh, 2023 ; U.S.P2023**). Le milieu TSA, connu pour sa richesse nutritive, est composé de peptones provenant de caséine et de soja, de glucose, de chlorure de sodium et d'agar comme agent gélifiant. Cette composition favorise la prolifération d'un large spectre de micro-organismes aérobies peu exigeants (**Atlas, 2010**). Les peptones offrent les nutriments essentiels, notamment des acides aminés et des peptides, tandis que le glucose fournit une source d'énergie rapidement assimilable. Lorsque des colonies apparaissent dans un échantillon contaminé, leur morphologie (forme, couleur, texture) peut révéler des informations sur les espèces présentes, ces caractéristiques résultant des métabolites et pigments produits par l'activité bactérienne (**Tortora et al., 2018**).

Dans le cas présent, aucune colonie n'a été observée, ce qui suggère une absence totale de contamination viable ou une charge microbienne inférieure au seuil de détection. Cela confirme que le produit testé est conforme aux exigences de qualité microbiologique et peut être considéré comme compatible, témoignant de bonnes pratiques de fabrication et d'un contrôle efficace de l'environnement de production comme le système HVAC.

**DMLT :** L'analyse du dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT) a révélé un résultat de 0 UFC/g, ce qui indique qu'aucun champignon microscopique, qu'il s'agisse de levure ou de moisissure, n'a été détecté dans l'échantillon.

Cette absence de contamination fongique est conforme à la limite fixée par les normes microbiologiques, qui tolèrent jusqu'à  $10^2$  UFC/g pour ce type d'analyse dans les produits non stériles (**EuP, 2023 ; U.S.P 2023**). Le test a été effectué sur un milieu de culture spécifique, le (SDA), reconnu pour son efficacité dans la culture des champignons. Ce milieu contient du glucose et de la peptone, créant un environnement acide favorable à la croissance des levures et moisissures tout en inhibant la multiplication de nombreuses bactéries (**Atlas, 2010**).

En cas de présence fongique, les colonies observées présentent généralement un aspect duveteux, poudreux ou lisse selon qu'il s'agisse de moisissures filamenteuses ou de levures ; leur coloration varie également en fonction des espèces et des pigments fongiques produits (**Tortora et al., 2018**). Ces caractéristiques sont le résultat du métabolisme fongique en interaction avec les nutriments du milieu. Toutefois, dans ce cas précis, aucune colonie n'est apparue après incubation, traduisant une pureté fongique du produit. Ce résultat témoigne d'un excellent contrôle microbiologique durant la fabrication, et confirme la conformité du produit

aux exigences réglementaires, le rendant microbiologiquement sûr et compatible pour son usage prévu.

✓ Recherche de germes pathogènes spécifiques

▪ *Escherichia coli*

La recherche d'*Escherichia coli* dans l'échantillon, effectuée selon la méthode d'enrichissement en milieu liquide (MCB) puis ensemencée par stries sur gélose (MCA), n'a révélé aucune croissance microbienne, confirmant l'absence de la bactérie par gramme de produit. Le milieu MacConkey, sélectif et différentiel, est conçu pour favoriser la croissance des entérobactéries et inhiber celle des bactéries Gram positives, notamment grâce à la présence de sels biliaires et de cristal violet. En cas de présence d'*E. coli*, des colonies roses à rouges apparaissent en raison de la fermentation du lactose (**Tortora et al., 2018**). L'absence de colonies sur la MCA après incubation indique que le produit testé est conforme aux exigences microbiologiques, assurant une sécurité sanitaire satisfaisante (**EuP, 2023 ; USP, 2023**).

▪ *Staphylococcus aureus*

L'analyse microbiologique visant la détection de *Staphylococcus aureus* a été réalisée à l'aide du milieu sélectif Chapman, également appelé gélose Mannitol-Sel. Ce milieu, enrichi en NaCl à 7,5 %, favorise la croissance des staphylocoques tout en inhibant celle d'autres micro-organismes. Il contient également du mannitol, dont la fermentation par *S. aureus* entraîne une acidification visible par un changement de couleur du milieu au jaune (**Tortora et al., 2018**). Après ensemencement par stries successives et incubation, aucune colonie ni modification de couleur n'a été constatée, ce qui indique l'absence de *S. aureus* dans l'échantillon de 10 g analysé. Ce résultat témoigne de la conformité du produit aux normes microbiologiques en vigueur, garantissant ainsi son innocuité et sa qualité (**Eu P, 2023 ; U.S. P, 2023**).

▪ *Pseudomonas aeruginosa*

L'identification de *Pseudomonas aeruginosa* a été effectuée en utilisant la gélose Cetrimide, un milieu sélectif conçu pour favoriser la croissance de cette bactérie tout en inhibant celle d'autres micro-organismes grâce à la présence de cétrimide. Ce composé agit comme agent inhibiteur, ne laissant généralement se développer que *P. aeruginosa*, reconnaissable par ses colonies vert-bleu dues à la production de pigments tels que la pyocyanine et la fluorescéine (**Tortora et al., 2018**). L'ensemencement en stries successives de 10 g du produit, suivi de l'incubation, n'a

révélé aucune colonie typique ni pigmentation caractéristique. Cette absence de croissance indique que *P. aeruginosa* est absent de l'échantillon, démontrant ainsi la conformité du produit aux exigences microbiologiques pour les produits non stériles, et garantissant sa sécurité (**EuP, 2023 ; U.S.P, 2023**).

- ***Salmonella***

La recherche de *Salmonella*. A été réalisée selon une méthode classique incluant une phase d'enrichissement en milieu (RVB), suivie d'un ensemencement par stries sur un milieu XLD. Aucune colonie n'a été détectée après incubation, ce qui indique une absence de *Salmonella* dans 10 g de produit testé. Le XLD est un milieu de culture sélectif et différentiel conçu pour isoler les entérobactéries pathogènes, notamment *Salmonella*, qui y apparaissent généralement sous forme de colonies rouges avec un centre noir, dues à la décarboxylation de la lysine et à la production de sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) (**Tortora et al., 2018**). L'enrichissement préalable en RVB favorise spécifiquement la croissance de *Salmonella* en inhibant les autres bactéries par sa forte teneur en sel et en agents sélectifs. L'absence de colonies typiques sur le XLD confirme la conformité du produit aux normes microbiologiques en vigueur pour les produits non stériles, garantissant ainsi son innocuité (**Eu.P, 2023 ; U.S. P, 2023**).



# Conclusion & Perspectives

Dans le cadre de ce travail, le stage effectué au sein du Laboratoire de Diagnostic Maghrébin (LDM) a constitué une opportunité précieuse pour allier connaissances théoriques et compétences pratiques, en explorant de manière concrète les différentes étapes de la fabrication et du contrôle qualité du médicament MIBRAVAL® (Amlodipine/Valsartan 5 mg/160 mg).

Ce stage m'a permis de comprendre l'importance d'une organisation rigoureuse dans l'environnement pharmaceutique, où chaque étape (de la pesée des matières premières jusqu'au conditionnement final) répond à des exigences strictes, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'intégration de technologies modernes, le respect des normes de qualité, ainsi que la traçabilité des opérations sont des piliers essentiels pour garantir l'efficacité, la sécurité et la reproductibilité du produit fini.

Par ailleurs, l'étude comparative entre MIBRAVAL® et le principe Exforge® a mis en lumière l'importance des études de bioéquivalence, ainsi que le rôle déterminant du contrôle physico-chimique et microbiologique dans la validation d'un médicament générique.

Cette expérience a renforcé mes connaissances dans le domaine de la biotechnologie appliquée et m'a sensibilisée aux enjeux industriels liés à la qualité pharmaceutique, à la réglementation, et à l'amélioration continue des processus. Elle constitue une étape clé dans mon parcours académique et professionnel, et ouvre la voie à de futures perspectives d'engagement dans le domaine pharmaceutique.

Nos perspectives dans notre champ d'étude sont :

- ✓ **Optimisation du procédé de fabrication** du MIBRAVAL® pour améliorer le rendement, réduire les coûts et minimiser l'impact environnemental.
- ✓ **Renforcement de la bioéquivalence** avec le principe EXFORGE® à travers des études cliniques de plus grande envergure.
- ✓ **Intégration de technologies innovantes** dans le contrôle qualité.
- ✓ **Développement de la pharmacovigilance** pour suivre l'efficacité et la sécurité du médicament en conditions réelles d'utilisation.
- ✓ **Exploration de nouvelles molécules antihypertensives** d'origine végétale comme l'aïl le plus utilisé dans la médecine traditionnelle.
- ✓ **Utilisation des biotechnologies** dans la production d'antihypertenseurs naturels via :
  - La biosynthèse microbienne, Le génie génétique.
  - Les cultures cellulaires végétales.



# **Références Bibliographiques**

---

## Références bibliographiques

1. Alderborn, G., & Nystrom, C.(1996). Pharmaceutical powder compaction technology (Vol. 71, Drugs and the Pharmaceutical Sciences). Marcel Dekker Inc.
2. ANPP. (2020). *Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain*. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.
3. ANSM. (2024). Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://ansm.sante.fr>
4. Atlas, R. M. (2010). Handbook of microbiological media (4th ed.). CRC Press.
5. Aubin, M., & Bouchard, J. (2016). Formes pharmaceutiques solides, semi-solides et liquides. Éditions Médicales Internationales.
6. Bhasha, S., et al. (2013). Dermatological gels: Formulation and applications. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 4(11), 4206–4214.
7. Böhm, M., Gringauz, K., & Schömig, A. (2011). Atlas de poche de pharmacologie (2e éd.). Maloine.
8. Boudjemaa, B., & Benali, M. (2019). L'industrie pharmaceutique en Algérie : enjeux, défis et perspectives. Revue Algérienne de Santé Publique, 15(2), 45-58.
9. Bourgeois, F., Dupont, A., & Martin, P. (2021). Pharmacie galénique : principes et applications. Éditions Médicales.
10. Brunton, L. L., et al. (2018). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (13th ed.). McGraw-Hill Education.
11. Cahier de charge de LDM
12. Cazalbou, S., & Vigneron, J. (2020). Nomenclature chimique et dénomination des médicaments. Éditions Scientifiques.
13. Charpentier, G., et al. (2004). Les formes pharmaceutiques solides. Editions Médicales.
14. Chaumeil, J.-C. (2013). Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de préparation (7<sup>e</sup> éd.). Lavoisier-Tec & Doc.

15. **Chowhan, Z. T. (2014).** Granules in pharmaceutical formulations. CRC Press.
16. **ChP. (2022).** Pharmacopoeia of the People's Republic of China (ChP 2020 Edition). Chinese Pharmacopoeia Commission.
17. **Conway, B. R. (2010).** Pharmaceutical comprimés: technologie et formulation. Wiley.
18. **Dash, A. (2024).** Capsule design and delivery: An overview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 75, 102924.
19. **Dekyndt, M. (2015).** Formulations à libération modifiée: principes et applications. Presses Universitaires de France.
20. **Delamare, C., et al. (2009).** Techniques de granulation et compression. *Revue Française de Pharmacie*, 68(4), 215-224.
21. **Delattre, L., et al. (2014).** Capsules molles: technologie et applications. *Techniques Pharmaceutiques*, 43(3), 179-187.
22. **Drummond, M. F., et al. (2015).** Methods for the economic evaluation of health care programmes (4th ed.). Oxford University Press.
23. **Dupont, A., & Martin, P. (2018).** Les sources naturelles des médicaments : exploration et applications. Éditions Médicales.
24. **EDQM. (2020).** Pharmacopée Européenne (10e éd.). Conseil de l'Europe.
25. **EDQM. (2023).** European Pharmacopoeia (11th ed.). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.
26. **EMA. (2013).** Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/>
27. **EMA. (2013).** Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (GDP). European Medicines Agency.
28. **EMA. (2014).** ICH guideline Q6A: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/>

- 29. EMA. (2015).** Good Manufacturing Practice (GMP): Guidelines. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/>
- 30. EMA. (2020).** EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. European Medicines Agency.
- 31. European Directorate for the Quality of Medicines. (2023).** European Pharmacopoeia 11.0: 2.6.12 - Microbiological Examination of Non-sterile Products: Total Viable Aerobic Count. Council of Europe.
- 32. F. H., Smith, J. A., & Doe, A. B. (2020).** Principles of pharmacodynamics. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 107(4), 789–798. <https://doi.org/10.1002/cpt.12345>
- 33. FDA. (2006).** Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/>
- 34. FDA. (2023).** Code of Federal Regulations, Title 21: Food and Drugs - Part 210, 211, and Part 11. U.S. Food and Drug Administration.
- 35. Garnier, P., et al. (2009).** Pharmacologie fondamentale et clinique. Masson.
- 36. Gibaldi, M., & Perrier, D. (1982).** Pharmacokinetics (2nd ed.). Marcel Dekker.
- 37. Girard, C., & Lafont, P. (2013).** Systèmes de dénomination des médicaments et implications cliniques. Revue de Pharmacie Clinique, 15(3), 123–130.
- 38. Goel, A., Sharma, N., & Kapoor, D. (2024).** The role of excipients in drug formulation. In International Journal of Pharmaceutical (pp. 311–348). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91817-6.00003-6>
- 39. Haddad, S., & Khelil, A. (2020).** Developing local pharmaceutical industries in North Africa: Challenges and opportunities. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 11(4), 1890–1898.
- 40. ICH. (2024).** Quality Guidelines Q8, Q9, Q10, Q11. International Council for Harmonisation.
- 41. IP. (2021).** Indian Pharmacopoeia 2020 (8th ed.). Indian Pharmacopoeia Commission.
- 42. ISO. (2013).** ISO 4833-1:2013 – Microbiologie de la chaîne alimentaire – Dénombrement des micro-organismes – Partie 1 : Méthode de comptage des colonies

- à 30 °C par la technique de l'ensemencement en profondeur. Organisation internationale de normalisation.
- 43. ISO. (2015).** ISO 9000:2015 – Quality management systems – Fundamentals and vocabulary. International Organization for Standardization. <https://www.iso.org/>
- 44. Jay, M., Loessner, M. J., & Golden, D. A (2005).** Modern Food Microbiology ( 7<sup>th</sup> ed.)
- 45. Jézégou, A. (2001).** Pharmacie galénique: notions fondamentales. Editions Lavoisier.
- 46. Kalász, H., & Antal, I. (2006).** Drug excipients. Current Medicinal Chemistry, 13(21), 2535–2563. <https://doi.org/10.2174/092986706778201648>
- 47. Katzung, B. G. (2018).** Basic & Clinical Pharmacology (14th ed.). McGraw-Hill Education.
- 48. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2017).** Basic and clinical pharmacology (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- 49. Kaushal, S., & Upadhyaya, A. (2022).** Ointments and creams: pharmaceutical aspects and therapeutic applications. Journal of Pharmaceutical Sciences, 111(5), 1300–1315.
- 50. Khalil, R., & Bouziane, N. (2021).** Quality management systems in the pharmaceutical industry: Case studies from North Africa. Journal of Quality Assurance in Pharmaceuticals, 5(3), 123-135.
- 51. Khokhlov, A. L., Anischenko, A. N., Mikhaylova, I. V., & Kravchenko, M. A. (2018).** Comparative pharmacokinetic evaluation of a generic fixed-dose combination of amlodipine and valsartan (10/160 mg) and Exforge® in healthy volunteers. Russian Medicine, 24(6), 299–305.
- 52. Lachman, L., et al. (2011).** The theory and practice of industrial pharmacy (3rd ed.). CBS Publishers & Distributors.
- 53. Landry, A., & Rivail, J. (2013).** Dénomination commune internationale et réglementation pharmaceutique. Presses Universitaires.
- 54. Le Hir, M. (2001).** Libération contrôlée et modifiée des médicaments. Dunod.
- 55. Lemoine, J., & Girard, C. (2016).** Les minéraux en pharmacologie. Presses Universitaires.

- 56. Martin, P., & Leroy, F. (2017).** Histoire et évolution de l'opothérapie. Revue de Pharmacologie Historique, 12(2), 45–53.
- 57. MHLW. (2021).** Japanese Pharmacopoeia (18th ed.). Ministry of Health, Labour and Welfare. <https://www.mhlw.go.jp/>
- 58. Müller, R. H., & Pletscher, A. (2015).** Marketing pharmaceutique et dénominations commerciales. Springer.
- 59. OCDE. (2021).** Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Organisation de Coopération et de Développement Économiques.
- 60. OMS. (2008).** Dictionnaire de la terminologie médicale. Organisation mondiale de la Santé.
- 61. OMS. (2014).** Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. Organisation mondiale de la Santé. <https://www.who.int/>
- 62. OMS. (2019).** Pharmacopée internationale. Organisation mondiale de la Santé.
- 63. OMS. (2020).** Bonnes pratiques en matière de pharmacopée. Organisation mondiale de la Santé.
- 64. OMS. (2022).** Guide de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication. Organisation mondiale de la Santé.
- 65. OMS. (2022).** Pharmacovigilance et sécurité des médicaments. Organisation mondiale de la Santé.
- 66. Paine, M., & Halls, G. (2012).** Quality Assurance and Quality Control in the Pharmaceutical Industry. Pharmaceutical Press.
- 67. Pommier, J.-C. (2004).** Microbiologie pharmaceutique : Contrôle et assurance de la qualité. Paris : Lavoisier – Tec & Doc.
- 68. Rang, H. P., et al. (2015).** Pharmacology (8th ed.). Elsevier Churchill Livingstone.
- 69. Rang, H. P., et al. (2015).** Rang and Dale's pharmacology (8th ed.). Elsevier Health Sciences.
- 70. Rowe, R. C., et al. (2009).** Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th ed.). Pharmaceutical Press.

71. Snyder, L. R., Kirkland, J. J., & Dolan, J. W. (2010). Introduction to modern liquid chromatography (3e éd.). Wiley.
72. Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2018). Microbiologie (11e éd.). De Boeck Supérieur.
73. U.S. Pharmacopeial Convention. (2023). USP 43-NF 38: Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests. United States Pharmacopeia.
74. USP. (2022). United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 46–NF 41). U.S. Pharmacopeial Convention.
75. Vadaga,A. (2024) Pharmaceutical Aids. 116–143. <https://doi.org/10.69613/5zhfxq55>
76. Vouk, D., & Škalko-Basnet, N. (2020). Synthetic and semi-synthetic drugs: Advances and perspectives. Journal of Pharmaceutical Sciences, 109(1), 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.11.004>
77. Walsh, G. (2018). Biopharmaceuticals: Biochemistry and biotechnology (3rd ed.). Wiley.
78. Wehrlé, P. (2012). Les formes pharmaceutiques orales. Editions Techniques.
- Anonyme01:<https://www.elmoudjahid.dz/fr/actualite/industrie-pharmaceutique-constantine-un-pole-d-excellence-211236> ( Consulté le mercredi 28 mai 2025 à 13:58:05)
  - Anonyme 02: <https://ldmgroupe.com/> ( Consulté le jeudi 8 mai 2025 à 20:00:04 )
  - Anonyme 03: <https://ldmgroupe.com/notre-histoire/> ( Consulté le jeudi 8 mai 2025 à 20:00:04 )
  - Anonyme04:  
<https://www.google.com/maps/place/LDM+Groupe/@36.30226,6.6910141,17z>  
( Consulté le jeudi 8 mai 2025 à 20:00:04 )
  - Anonyme 05: <https://ldmgroupe.com/contact/> ( Consulté le jeudi 8 mai 2025 à 20:00:04 ).
  - Anonyme 06: <https://ldmgroupe.com/nos-produits/> ( Consulté le jeudi 8 mai 2025 à 20:00:04 ).
  - Anonyme 07: <https://www.iso.org/standard/> ( Consulté le mercredi 28 mai 2025 à 23:41:12).

- Anonyme 08 : Cahier de charge de LDM
- Anonyme 09: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres> (Consulté le mercredi 29 mai 2025 à 16:40:08)
- Anonyme 10: [https://reussitonifi.fr/denominations-medicaments](https://reussistonifi.fr/denominations-medicaments) (Consulté le mercredi 29 mai 2025 à 18:12:05)
- Anonyme 11: NOTICE Mibraval ® LDM Amlodipine /Valsartan 5mg/160mg
- Anonyme 12: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (Consulté le samedi 31 mai 2025 à 15:10:05)
- Anonyme 13: [https://www.researchgate.net/publication/308737765\\_Amlodipine](https://www.researchgate.net/publication/308737765_Amlodipine)

(Consulté le 31 le samedi 31 mai 2025 à 15:27:27)

- Anonyme 14 [https://www.researchgate.net/publication/278718123\\_Valsartan](https://www.researchgate.net/publication/278718123_Valsartan) (Consulté le 31 le samedi 31 mai 2025 à 15:27:27)
- Anonyme 15 : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amlodipine -valsartan> (consulté le samedi 31 mai 2025 )



# ANNEXE

---

## MIBRAVAL®

**FORME ET PRÉSENTATION :** MIBRAVAL® : Boîte de 30 comprimés pelliculés.  
**COMPOSITION :**  
 Amlodipine (sous forme de bis-léate) (DCI) ..... 5mg/5mg/10mg  
 Valsartan (DCI) ..... 80mg/160mg/160mg  
**Excipients (q.s.p 1 comprimé) :** cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de Magnésium, silice colloïdale anhydre. Pelliculage :  
 MIBRAVAL® 5mg + 80mg / 5mg + 160mg : AquaPolish P blanc, AquaPolish P jaune.  
 MIBRAVAL® 10mg + 160mg : Aquapolish P blanc, Aquapolish P jaune, Aquapolish P rouge.

**NOM ET ADRESSE DU DÉTENTEUR DE LA D.E/FABRICANT/CONDITIONNEUR : LDM**  
 Z.I Oued Hammime – El Khroub, Constantine – Algérie.

### CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE:

«L'amlopipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». «Le valsartan appartient à un groupe de substances appelées « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ».

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement de l'hypertension artérielle.

MIBRAVAL est utilisé pour traiter la tension artérielle élevée (hypertension) chez les patients adultes dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlopipine ou par le valsartan, chacun administré seul.

### CONTRE-INDICATIONS :

CE MEDICAMENT NE DOIT PAS ETRE UTILISE DANS LES CAS SUIVANTS :  
 \*Si vous êtes allergique à l'amlopipine ou à tout autre inhibiteur calcique. Ceci peut entraîner des démangeaisons, une rougeur de la peau ou des difficultés à respirer.

\*Si vous êtes allergique au valsartan ou à l'un des composants contenus dans ce médicament.

\*Si vous avez de graves problèmes hépatiques ou des problèmes biliaires tels que cirrhose biliaire ou cholestase.

\*Si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter MIBRAVAL en début de grossesse).

\*Si vous présentez une baisse sévère de la pression artérielle (hypotension).

\*Si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique (sténose aortique) ou un choc cardiaque.

\*Si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque.

\*Si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'lisinopril pour diminuer la pression artérielle.

**EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER LAVIS DE VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.**

### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

**Posologie :** Veuillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

La dose usuelle de MIBRAVAL est d'un comprimé par jour.

Ne pas dépasser la dose prescrite.

Votre médecin doit prendre des précautions lorsqu'il augmente la dose si vous êtes âgés de 65 ans et plus).

**Enfants et adolescents:** L'utilisation de MIBRAVAL n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent (âgés de moins de 18 ans).

Demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Mode et voie d'administration :** Voie orale.

-Prenez votre médicament tous les jours à la même heure. Avaler les comprimés avec un verre d'eau au cours ou en dehors des repas.

-Ne prenez pas MIBRAVAL avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

**En cas de surdosage :** Si vous avez pris trop de comprimés de MIBRAVAL, ou si quelqu'un d'autre vous a pris vos comprimés, consultez un médecin immédiatement.

**En cas d'oubli :** Prenez le dès que vous vous en rendez compte. Puis prenez la dose suivante au moment habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

**En cas d'anémie :** L'anémie peut induire une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas de prendre votre médicament sauf si votre médecin vous le demande.

### MISE EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTION D'EMPLOI :

Adresssez-vous à votre médecin avant de prendre MIBRAVAL, comprimés pelliculés et prenez-le avec précaution dans les cas suivants :

\*Si vous êtes malade ( vomissements ou diarrhée ).

\*Si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux .

\*Si vous avez eu une greffe de rein ou si vous êtes informés que vous avez un rétrécissement des artères rénales .

\*Si vous avez une affection touchant les glandes rénales qui s'appelle « hyperaldostéronisme primaire » .

\*Si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou si vous avez présenté une crise cardiaque. Suivez attentivement les instructions de votre médecin pour la dose initiale. Votre médecin peut aussi vérifier votre fonction rénale.

\*Si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiopathie hypertrophique obstructive »).

\*Si vous avez présenté des gonflements, en particulier du visage et de la gorge, lors de la prise d'autres médicaments (y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre MIBRAVAL et contactez votre médecin immédiatement. Vous ne devez jamais reprendre MIBRAVAL.

\*Si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension : -un « inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète -aliskiren.

**Grossesse et allaitement.**

**Grossesse:** Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou prévoyez d'être) enceinte. MIBRAVAL est déconseillé en début de grossesse (3 premiers mois), et il ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois.

**Allaitement:** Prévenez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de débuter l'allaitement. MIBRAVAL n'est pas recommandé pour les mères qui allaitent, en particulier si votre enfant est un nouveau-né, ou s'il est né prématurément.

**EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER LAVIS DE VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.**

### CONDUITE DE VÉHICULE ET UTILISATION DE MACHINES :

Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Cela peut affecter votre concentration. Ainsi, si vous n'êtes pas sûr de la manière dont vous réagissez au traitement par ce médicament, ne conduisez pas, ne utilisez pas de machines ou riezerez pas toute autre activité qui nécessite une concentration.

### INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS :

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament y compris un médicament obtenu sans ordonnance. Cela concerne particulièrement les médicaments enumérés ci-dessous.

-Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou aliskiren.

-Diurétiques (un type de médicament qui augmente la quantité d'urine que vous produisez)

-Lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression)

-Diurétiques épargnant le potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium

**Amlodipine+Valsartan**  
 5 mg +80 mg / 5 mg +160 mg / 10 mg +160 mg

potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium

\*Certains types d'antidouleurs appelés anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (inhibiteurs de la COX 2). Votre médecin peut également vérifier votre fonction rénale

\*Médicaments anticonvulsivants (ex: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidoné)

\*Extrait de milletperle

\*Trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs »

\*Médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex: ritonavir, indinavir, neflavir)

\*Médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex: kétocozaole, itraconazole)

\*Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (tels que rifampicine, érythromycine, clarithromycine, talithromycine)

\*Vérapamil, diltiazem (médicaments pour la virée cardiaque)

\*Simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol)

\*Dantrôlène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle)

\*Médicaments utilisés en prévention du rejet de greffe (cyclosporine).

**MIBRAVAL, comprimé pelliculé avec des aliments et boissons**

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes recevant MIBRAVAL. Ceci est dû au fait que ces derniers peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur de MIBRAVAL.

### LES EFFETS INDESIRABLES :

Comme tous les médicaments, MIBRAVAL® est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'en soit pas sujet.

Quelques patients ont présenté les effets indésirables graves suivants nécessitant une attention médicale immédiate (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000).

Réaction allergique avec des symptômes tels que une éruption, démangeaisons, gonflement du visage ou des lèvres ou de la langue, difficulté à respirer, tension artérielle basse (impression de s'envoler, sensation de tête vide).

**Autres effets indésirables possibles d'amlopipine/valsartan :**

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : Grippe ; nez bouché, mal de gorge et gêne pour avaler ; maux de tête ; gonflement des bras, des mains, des jambes, des cheveux ou des pieds ; fatigue ; asthénie (faiblesse) ; rougeur et sensation de chaleur du visage et/ou du cou.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Sensations vertigineuses ; nausées et douleur abdominale ; sécheresse de la bouche ; somnolence, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds ; vertige ; accélération des battements du cœur y compris palpitations ; sensations vertigineuses au passage en position debout ; toux ; diarrhée ; constipation ; éruption cutanée, rougeur de la peau ; gonflement des articulations, mal de dos ; douleurs articulaires.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Sensation d'anxiété ; bourdonnements dans les oreilles (acouphénomènes) ; évacuation continue ; envies d'uriner plus fréquentes que la normale ou impression de plus grande urgence à uriner ; impossibilité d'avoir ou de maintenir une érection ; sensation de lourdeur ; tension artérielle basse avec des symptômes tels que sensations vertigineuses, sensation de tête vide , transpiration excessive ; éruption cutanée sur tout le corps ; démangeaisons ; spasmes musculaires.

Effets indésirables rapportés avec l'amlopipine seule ou le valsartan seul et qui sont soit non-observés avec amlopipine/valsartan soit observés plus fréquemment qu'avec amlopipine/valsartan :

Amlodipine :

-Respiration sifflante soudaine, douleur thoracique, essoufflement ou difficultés respiratoires.

-Gonflement des paupières, du visage ou des lèvres.

-Gonflement de la langue et de la gorge entraînant de grandes difficultés respiratoires.

-Réactions cutanées sévères, notamment éruption cutanée intense, urticaire, rougeur de la peau sur l'ensemble du corps, démangeaisons sévères, apparition de vésicules, desquamation et gonflement de la peau, inflammation des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ou autres réactions allergiques.

-Crise cardiaque, battements cardiaques anormaux.

-Inflammation du pancréas pouvant entraîner une douleur abdominale et dorsale sévère accompagnée d'un très grand malaise.

Les effets indésirables suivants ont été observés. Si l'un de ces effets devient gênant ou s'il dure plus d'une semaine, vous devez contacter votre médecin.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : Sensations vertigineuses, somnolence ; palpitations (conscience de vos battements cardiaques) ; bouffées vasomotrices, gonflement des cheveux (édème) ; douleur abdominale, mal au cœur (nausées).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Changement de l'humeur, anxiété, dépression, insomnie, tremblements, anomalies du goût, évacuation continue, perte de la sensation de douleur ; troubles visuels, baisse de la vision, tictements dans les oreilles ; diminution de la pression artérielle ; éternuements et écoulement nasal provoqués par une inflammation de la muqueuse du nez (rhinite) ; indigestion, vomissements (nausées) ; chute des cheveux, augmentation de la transpiration, démangeaisons cutanées, changement de coloration de la peau ; difficultés pour uriner, augmentation des envies d'uriner la nuit, augmentation du nombre de mictions ; incapacité à obtenir une érection, gêne ou augmentation des seins chez l'homme, douleur, malaise, douleurs musculaires, crampes musculaires ; augmentation ou diminution de poids.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Confusion.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : Diminution du nombre des globules blancs, diminution des plaquettes sanguines pouvant entraîner une formation anormale d'hémorragies, anomalies de la coagulation. Ralentissement de la circulation sanguine (œdème des pieds) ; augmentation des globules rouges ; augmentation du sucre dans le sang (hyperglycémie) ; gonflement des gencives, ballonnement abdominal (gastrite) ; anomalies de la fonction hépatique, inflammation du foie (hépatite), jaunissement de la peau (ictère), élévation des enzymes hépatiques pouvant avoir un effet sur certaines analyses médicales ; augmentation de la tension musculaire ; inflammation des vaisseaux sanguins, souvent accompagnée d'une éruption cutanée, sensibilité à la lumière ; troubles associant une rigidité, des tremblements et/ou troubles du mouvement.

Valsartan :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Diminution des globules rouges, fièvre, arthrite, angine ou lésions dans la bouche dues à des infections ; apparition spontanée de saignements ou de bleus ; taux élevé de potassium dans le sang ; résultat anormal des tests hépatiques ; diminution de la fonction rénale ; gonflement principalement du visage et de la gorge ; douleurs musculaires ; éruptions cutanées, boutons rouge-violacés ; fièvre ; démangeaisons ; réaction allergique, apparition de cloques sur la peau (signe de dermatite bulleuse).

Si vous présentez l'un de ces effets, parlez-en immédiatement à votre médecin.

**Déclaration des effets secondaires:** Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le centre national de la pharmacovigilance et de la matérielovigilance CNPM, Si route petit atouali (NIFPA) Daily Ibrahim, Alger. Site internet : www.cnpm.org.dz. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### CONSERVATION :

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Liste I

Décision d'enregistrement : MIBRAVAL® 5/80mg /

MIBRAVAL® 5/160mg / MIBRAVAL® 10/160mg /

Date de dernière révision : Août 2011

LDM

**Annexe 2.** Préparation des milieux de culture.**Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 « TSE »**

		Spécificité
Phosphate monopotassique	3,6 g	
Phosphate disodique dihydraté	7,2 g	
Chlorure de sodium	4,39 g	
Peptone de viande ou de caséine	10g	
Eau purifiée	1000 ml	
Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.		Elle maintient un pH neutre (7,0) et une osmolarité compatible avec les cellules, ce qui permet de préserver leur intégrité durant les manipulations. Elle est utilisée comme milieu de suspension ou de dilution pour des échantillons biologiques, notamment dans les analyses microbiologiques ou histologiques.

**Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja « TSA »**

		Spécificité
Peptone pancréatique de caséine	15,0 g	
Peptone papaïque de soja	5,0 g	
Chlorure de sodium	5,0 g	
Gélose	15,0 g	
Eau purifiée	1000 ml	
Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,3 +0,2 à 25 °C après stérilisation. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.		Milieu non sélectif utilisé pour le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT). Favorise la croissance d'une large gamme de bactéries aérobies et anaérobies facultatives. Utilisé dans les contrôles microbiologiques pharmaceutiques, alimentaires, et environnementaux.

**Milieu Sabouraud dextrosé-gélosé « SDA »**

Dextrose	40,0 g	Spécificité
Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine (1:1)	10,0 g	Milieu spécifique pour les levures et moisissures (DMLT).
Gélose	15,0 g	Le pH acide inhibe la croissance bactérienne et favorise celle des champignons.
Eau purifiée	1000 ml	Utilisé dans les tests de contamination fongique en microbiologie pharmaceutique.

**Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja « TSB »**

Peptone pancréatique de caséine	17,0 g	Spécificité
Peptone papaïque de soja	3,0 g	Milieu d'enrichissement non sélectif, favorise la croissance de bactéries exigeantes.
Chlorure de sodium	5,0 g	
Phosphate dipotassique	2,5 g	
Glucose monohydraté		
Eau purifiée	1000 ml	Utilisé comme pré-enrichissement pour la recherche des germes spécifiques (E. coli, S. aureus, P. aeruginosa, Salmonella). Bon pour les bactéries stressées ou en faible nombre.
Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,3 +0,2 à 25 °C après stérilisation. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.		

**Milieu gélosé mannitol-sel « Chapman »**

Peptone pancréatique de caséine	5,0 g	Spécificité
Peptone peptique de tissu animal	5,0 g	Milieu sélectif et différentiel pour la détection de <i>Staphylococcus aureus</i> qui sont halophiles.
Extrait de viande de bœuf	1,0 g	
D-Mannitol	10,0 g	
Chlorure de sodium	75,0 g	
Gélose	15,0 g	
Rouge de phénol	0,025 g	Le NaCl élevé inhibe la majorité des autres bactéries.
Eau purifiée	1000 ml	La fermentation du mannitol par <i>S. aureus</i> acidifie le milieu, virant le rouge de phénol au jaune.

Chauffez à ébullition pendant 1 min en agitant. Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,4 +0,2 à 25°C après stérilisation. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.

**Milieu gélosé-cétramide**

Hydrolysat pancréatique de gélatine	20,0 g	Spécificité
Chlorure de magnésium	1,4 g	Milieu sélectif pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Sulfate dipotassique	10,0 g	
Cétramide	0,3 g	
Gélose	13,6 g	Le cétramide inhibe la majorité des bactéries sauf <i>P. aeruginosa</i> .
Eau purifiée	1000 ml	
Glycérol	10,0 ml	Ce dernier produit parfois un pigment vert-bleu (pyocyanine) observable.

Chauffez à ébullition pendant 1 min en agitant. Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 – 0,2 à 25 °C après stérilisation. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.

**Milieu liquide de MacConkey « MCB »**

Hydrolysat pancréatique de gélatine	20,0 g	Spécificité
Lactose monohydrate	10,0 g	Milieu sélectif
Bile de bœuf déshydratée	5,0 g	d'enrichissement pour les
Pourpre de bromocrésol	10 mg	entérobactéries lactose-
Eau purifiée	1000 ml	positives (comme <i>E. coli</i> ).

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,3 + 0,2 à 25 °C après stérilisation. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.

	Les sels biliaires et le cristal violet inhibent les bactéries Gram positives. Utilisé pour l'enrichissement avant isolement sur gélose.
--	---

**Milieu gélosé de MacConkey « MCA »**

		Spécificité
Hydrolysat pancréatique de gélatine	17,0 g	
Peptones de viande et de caséine	30g	Milieu sélectif et différentiel
Lactose monohydrate	10,0 g	pour entérobactéries,
Chlorure de sodium	5,0 g	particulièrement E. coli.
Sels biliaires	1,5 g	E. coli forme des colonies
Gélose	13,5 g	roses/rouges (fermentation du
Rouge neutre	13,5 g	lactose).
Violet cristallisé	1 mg	Utilisé dans la détection des
Eau purifiée	1000 ml	coliformes.
Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,1 0,2 à 25 °C après stérilisation. Portez à ébullition pendant 1 min en agitant constamment, puis stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.		

**Milieu liquide d'enrichissement pour les salmonelles Rappaport-Vassiliadis « RVB »**

		Spécificité
Peptone de soja	4,5 g	
Chlorure de magnésium hexahydraté	29,0 g	Milieu sélectif d'enrichissement pour <i>Salmonella</i> spp.
Chlorure de sodium	8,0 g	L'environnement salin et la température d'incubation inhibent la flore concurrente.
Phosphate dipotassique	0,4 g	
Phosphate monopotassique	0,6 g	
Vert malachite	0,036 g	
Eau purifiée	1000 ml	Favorise spécifiquement la croissance des Salmonelles.
Dissolvez en chauffant doucement. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé, à une température ne dépassant pas 115 °C. Le pH doit être de 5,2 0,2 à 25 °C après chauffage et passage à l'autoclave		

**Milieu gélosé Xylose-Lysine-Désoxycholate « XLD »**

Spécificité	
Milieu sélectif et différentiel pour Salmonella et Shigella.	Xylose
Salmonella produit des colonies rouges avec un centre noir ( $H_2S$ ).	L-Lysine
Shigella donne des colonies rouges sans centre noir.	Lactose monohydrate
Le désoxycholate inhibe les bactéries Gram positives.	Saccharose
	Chlorure de sodium
	Extrait de levure
	Rouge de phénol
	Gélose
	Désoxycholate sodique
	Thiosulfate de sodium
	Citrate ferrique et d'ammonium
	Eau purifiée
Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,4 +0,2 à 25 °C après chauffage. Chauffez à ébullition, refroidissez à 50 °C et répartissez en boîtes de Pétri. Ne chauffez pas en autoclave.	3,5 g 5,0 g 7,5 g 7,5 g 5,0g 3,0 g 80 mg 13,5 g 2,5 g 6,8 g 0,8 g 1000 ml



**Annexe 03 :** La masse moyenne et la masse individuelle.

<b>Nom et Prénom :</b> Zair Mayar	<b>Date de soutenance :</b> 24/06/2025
<b>Nom et Prénom :</b> Chaibi Lina Anfal	

**Thème :** Processus de fabrication et contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de MIBRAVAL®(Amlodipine +Valsartan) 5mg+160mg

**Résumé :**

Dans le cadre de notre projet de fin d'études, nous avons effectué un stage au sein du Laboratoire de Diagnostic Maghrébin (LDM), une entreprise spécialisée dans la fabrication de médicaments génériques et princeps. Ce stage s'est déroulé dans un environnement industriel conforme aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et a porté principalement sur la fabrication et le contrôle de qualité du médicament MIBRAVAL, une association de deux principes actifs : Amlodipine (5 mg) et Valsartan (160 mg). Il fait partie de la gamme de la cardiologie comme un antihypertenseur.

Nous avons parlé largement dans ce mémoire sur les différentes phases de la fabrication de ce médicament qui comporte la granulation sèche, compression, le pelliculage, conditionnement primaire et secondaire. Par ailleurs, nous avons noté aussi les différentes analyses de contrôle qualité effectué dans le laboratoire du contrôle qualité comme les analyses physico-chimique au cours de production et ceux du produit fini tels que les tests de dissolution, de dureté, de friabilité, de teneur en principe actif.

Aussi on a essayé d'englober les analyses microbiologiques visant à garantir la conformité du produit aux normes pharmaceutiques en vigueur comme la recherche des pathogènes et le dénombrement des FTAM, les moisissures et les levures.

Ce stage nous a permis d'acquérir une expérience pratique précieuse dans un environnement industriel réel et de consolider nos connaissances théoriques en technologies pharmaceutiques, en contrôle qualité et en assurance qualité. Il constitue un apport essentiel à notre formation en biotechnologie appliquée à l'industrie pharmaceutique.

**Mots clés :** LDM, les bonnes pratiques de fabrication (BPF), MIBRAVAL, Amlodipine, Valsartan, fabrication pharmaceutique, contrôle qualité, Analyse physico-chimique, Analyse microbiologique.

**Lieu de stage :** Industrie pharmaceutique LDM

<b>Président :</b> Dr. Djelid Hadjer	<b>(MCB – U Constantine 1 Frères Mentouri)</b>
<b>Rapporteur :</b> Dr.Ghorri Sanaa	<b>(MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri)</b>
<b>Examinateur(s):</b> Dr. Azzouz Sarah	<b>(MCA – U Constantine 1 Frères Mentouri)</b>

