

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

UNIVERSITE CONSTANTINE 3



FACULTE GENIE DES PROCEDES  
DEPARTEMENT GENIE PHARMACEUTIQUE

N° d'ordre : ... ..

Série : ... ..

Mémoire de Master

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie pharmaceutique

**Production et Contrôle de qualité de  
deux médicaments (Amlodal 5mg et Diprim 200/40mg)**

Dirigé par:

**Pr. Belaib Fouzia**

Présenté par :

**Hannache Fedoua**

**Boubguira Mourad Abderrahim**

**Belahmadi Bassem**

Année Universitaire : 2021/2022

Session : juin.

# Table de matières

*Remerciements et dédicaces*

*Liste des abréviations*

*Liste des tableaux*

*Liste des figures*

Introduction générale..... 1

## Chapitre I : Synthèse bibliographique

I.1. Définition du médicament.....	4
I.2. Mise en forme d'un médicament.....	4
I.2.1. Principe actif .....	4
I.2.2. Excipient .....	4
I.2.3. Médicament générique.....	5
I.2.4. Médicament princeps .....	5
I.3. Conception d'un médicament .....	6
I.4. Origine des médicaments .....	6
I.4.1. Origine minérale .....	6
I.4.2. Origine animale.....	6
I.4.3. Origine végétale .....	7
I.4.4. Origine microbiologique .....	7
I.4.5. Origine synthétique .....	7
I.4.6. Origine biotechnologique.....	7
I.5. Classification des médicaments .....	7
I.5.1. En fonction de l'effet pharmacologique.....	7
I.5.2. En fonction de la structure chimique .....	7
I.5.3. En fonction de la cible .....	8
I.5.4. En fonction du site d'action .....	8
I.6. Formes sèches .....	8
I.6.1. Comprimé.....	8
I.6.2. Différentes catégories des comprimés .....	9

I.6.2.1. Comprimés non enrobés.....	9
I.6.2.2. Comprimés enrobés.....	9
I.6.2.3. Comprimés effervescents .....	9
I.6.2.4. Comprimés solubles .....	9
I.6.2.5. Comprimés dispersifs.....	9
I.6.2.6. Comprimés oro-dispersifs .....	9
I.6.2.7. Comprimés à libération modifiée.....	10
I.6.2.8. Comprimés gastro résistant .....	10
I.6.3. Contrôle de la forme comprimé .....	10
I.6.3.1. Matières premières .....	10
I.6.3.2. En cours de fabrication Sur les comprimés .....	10
I.6.3.3. Sur les comprimés terminés .....	10
I.6.4. Avantages et inconvénients de la forme comprimée.....	10
I.6.4.1. Avantages.....	10
I.6.4.2. Inconvénients .....	11
I.7. AMLODAL® 5 mg.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.7.1. Présentation des excipients .....	12
I.7.1.1. Cellulose microcristalline.....	12
I.7.1.2. Lactose pour compression directe .....	12
I.7.1.3. Carboxyméthylamidon sodique .....	13
I.7.1.4. Stéarate de magnésium.....	13
I.8. Forme liquide (suspension buvable) .....	14
I.9. DIPRIM.....	14
I.9.1. Définition .....	14
I.9.2. Caractéristiques et composition .....	14
I.9.3. Principes actifs .....	15
I.9.3.1. Sulfaméthoxazole.....	15
I.9.3.2. Triméthopriime .....	15
I.9.4. Présentation des excipients .....	16
I.9.4.1 : Benzoate de sodium .....	16
I.9.4.2 : Carboxyméthylcellulose sodique .....	17
I.9.4.3 Edétate sodique .....	17
I.9.4.4. Saccharine sodique.....	18
I.9.4.5. Sorbitol 70% .....	18
I.9.4.6. Métabisulfite sodique .....	18
I.9.4.7. Polysorbate 80.....	19

I.9.4.8. Propylène glycol.....	19
I.10. Contrôle de qualité d'un médicament .....	19
I.10.1. Qualité d'un médicament .....	19
I.10.2. Contrôle de qualité (CQ).....	20
I.10.2.1. Contrôle physico-chimique .....	20
I.10.2.2. Contrôle microbiologique .....	20
I.10.3 Stratégie de contrôle.....	20
I.11. Assurance de qualité .....	21
I.12. Bons pratiques de fabrication (BPF).....	21
I.13. Validation.....	22
I.14. Références de qualité pour l'industrie pharmaceutique .....	22

## **Chapitre II : Matériels et méthodes**

II.1. Introduction.....	26
II.2. Présentation de la société PHARMIDALNS .....	26
II.3. Production des deux médicaments.....	26
II.3.1. Procédé de fabrication des comprimés d'AMLODAL 5mg .....	26
II.3.1.1. Pesée .....	27
II.3.1.2. Tamisage.....	27
II.3.1.3. Mélange .....	27
II.3.1.4. Compression .....	28
II.3.1.5. Conditionnement.....	28
II.3.2. Production de suspension buvable DIPRIM.....	29
II.3.2.1. Pesée (C'est identique àII.3.1.1).....	29
II.3.2.2. Purification d'eau.....	29
II.3.2.3. Désinfection des conteneurs .....	29
II.2.2.4. Fabrication .....	29
II.2.2.5. Conditionnement.....	30
II.4. Contrôle physico-chimique de la matière première .....	31
II.4.1. AMLODAL (Amlodipine).....	31
II.4.2. DIPRIM (Triméthoprim) .....	31
II.4.3. DIPRIM (Sulfaméthoxazole).....	32
II.5. Contrôle physico-chimique des produits finis (AMLODAL 5mg).....	33

II.5.1. Tests physico-chimiques et organoleptique.....	34
II.5.1.1. Aspect .....	34
II.5.1.2. Identification du PA par HPLC.....	34
II.5.1.3. Essais effectués .....	35
II.5.1.4. Dosage du Principe actif par HPLC.....	39
II.5.1.5. Uniformité de teneur .....	41
II.5.1.6. Substances apparentées.....	42
II.6. Contrôle microbiologique des produits finis (AMLODAL 5mg).....	43
II.6.1. Tests microbiologiques .....	43
II.6.1.1. Procédure expérimentale.....	43
II.7. Contrôle physico-chimique des produits finis (DIPRIM).....	44
II.7.1. Tests physico-chimiques et organoleptique.....	44
II.7.1.1. Aspect .....	44
II.7.1.2. Identification par HPLC.....	44
II.7.1.3. Essais effectués .....	44
II.7.1.4. Dosage du Principe actif par HPLC.....	45
II.8. Contrôle microbiologique des produits finis (DIPRIM).....	47
II.8.1. Tests microbiologiques .....	47
II.9. Etude de stabilité.....	48

## **Chapitre III : Résultats et discussion**

III.1 Introduction .....	50
III.2. Résultats du produit fini d'AMLODAL 5mg (comprimé) .....	50
III.2.1 Tests physico-chimiques .....	50
III.2.1.1 Aspect.....	50
III.2.1.2. Identification du PA par HPLC .....	50
III.2.1.3. Essais .....	51
III.2.1.4. Dosage du Principe actif par HPLC .....	54
III.2.1.5. Uniformité de teneur .....	56
III.2.1.6. Substances apparentées .....	58
III.2.2. Contrôle microbiologique.....	60
III.3. Résultats du produit fini du DIPRIM (suspension buvable).....	61
III.3.1. Tests physico-chimiques .....	61

III.3.1.1. Aspect.....	61
III.3.1.2. Identification par HPLC .....	61
III.3.1.3. Essais .....	63
III.3.1.4. Dosage par HPLC.....	64
III.3.2. Contrôle microbiologique.....	66

## **Chapitre IV : Simulation des procédés pharmaceutique**

IV.1. Introduction.....	69
IV.2. Généralités sur Super Pro Designer .....	69
IV.3. Caractéristiques clés de Super Pro Designer.....	70
IV.4. Intérêts du Super Pro Designer.....	71
IV.5. Matériels et méthodes .....	71
IV.5.1. But de la Simulation.....	71
IV.5.2. Produits utilisés .....	71
IV.5.3. Formulation d'AMLODAL 5 mg (35 boîtes).....	72
IV.5.3.1. Section d'alimentation : .....	73
IV.5.3.2. Section de melange : .....	73
IV.5.3.3. Section de compression :.....	74
IV.5.3.4. Section de conditionement .....	74
IV.6. Formulation du DIPRIM 200mg /40mg (20 Flacon) : .....	74
IV.6.1. Section prémix .....	75
IV.6.1.1. Mélange A.....	75
IV.6.1.2. Mélange B .....	76
IV.6.1.3. Mélange C .....	76
IV.6.1.4. Mélange D.....	76
IV.6.2. Section de préparation.....	76
IV.6.3. Section de conditionnement .....	77
IV.7. Données des protocoles de formulation des deux médicaments .....	77
IV.7.1. Données de protocole d'AMLODAL 5mg.....	77
IV.7.1.1. Section d'alimentation : On distingue une seule opération dans cette section.....	77
IV.7.2. Données du Protocole de DIPRIM 200 mg /40mg .....	78
IV.7.2.1. Section de prémix :.....	78
IV.7.2.2. Section de préparation.....	79
IV.8. Spécification des opérations de formulation des deux médicaments .....	80

IV.8.1. AMLODAL 5mg.....	80
IV.8.1.1. Opération de calibrage .....	80
IV.8.1.2. Section mélange : (solide mixinge TM-101).....	81
IV.8.1.3. Section compression Tablet Press (TP-101) .....	85
IV.8.1.4. Section d’emballage (packing): boxing BX 101 .....	88
IV.8.2. DIPRIM.....	88
IV.8.2.1. Opération de prémix.....	88
IV.8.2.2. Opération de préparation (mélange-mixing) R-101 .....	99
IV.8.2.3. Opération de Filing FL-101.....	104
IV.9. Conclusion.....	107
Conclusion générale.....	109

### Résumé

Pour avoir un effet thérapeutique d'un médicament générique similaire à celui du médicament princeps, le générique doit avoir les caractéristiques bien définies.

Les objectifs de cette étude incluent le contrôle physico-chimique et microbiologique d'AMLODAL 5mg et de DIPRIM qui sont des médicaments produits par l'industrie pharmaceutique PHARMIDAL NS à Constantine, dans le but de valider la conformité des tests effectués (sur le produit fini) avec la norme pharmaco européenne 8<sup>ème</sup> édition.

Les analyses physico-chimique et microbiologique ont été réalisés au niveau du laboratoire de contrôle qualité : HPLC, UV-visible, dissolution...etc. Les résultats des test obtenus (dosage du principe actif, uniformité de teneur...) nous permet d'agrèer que les tests effectués sont conformes.

Dans le contrôle microbiologique, le nombres des microorganismes est presque nul en le comparant aux normes prescrites par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

Suivant les normes, les médicaments génériques AMLODAL 5mg et DIPRIM sont de la bonne qualité pharmaceutique.

**Mots clés :** AMLODAL 5mg, DIPRIM, pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, contrôle physico-chimique, contrôle microbiologique.