



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 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 :

---

**Suivi du processus de production et contrôle qualité d'un produit pharmaceutique, Gélule « Cebrex 200 mg ».**

---

Présenté par : Mr. MESSELLEM Yahia

Le : 13/06/2024

Mr. YAHIAOUI Khaled Abdelmadjide

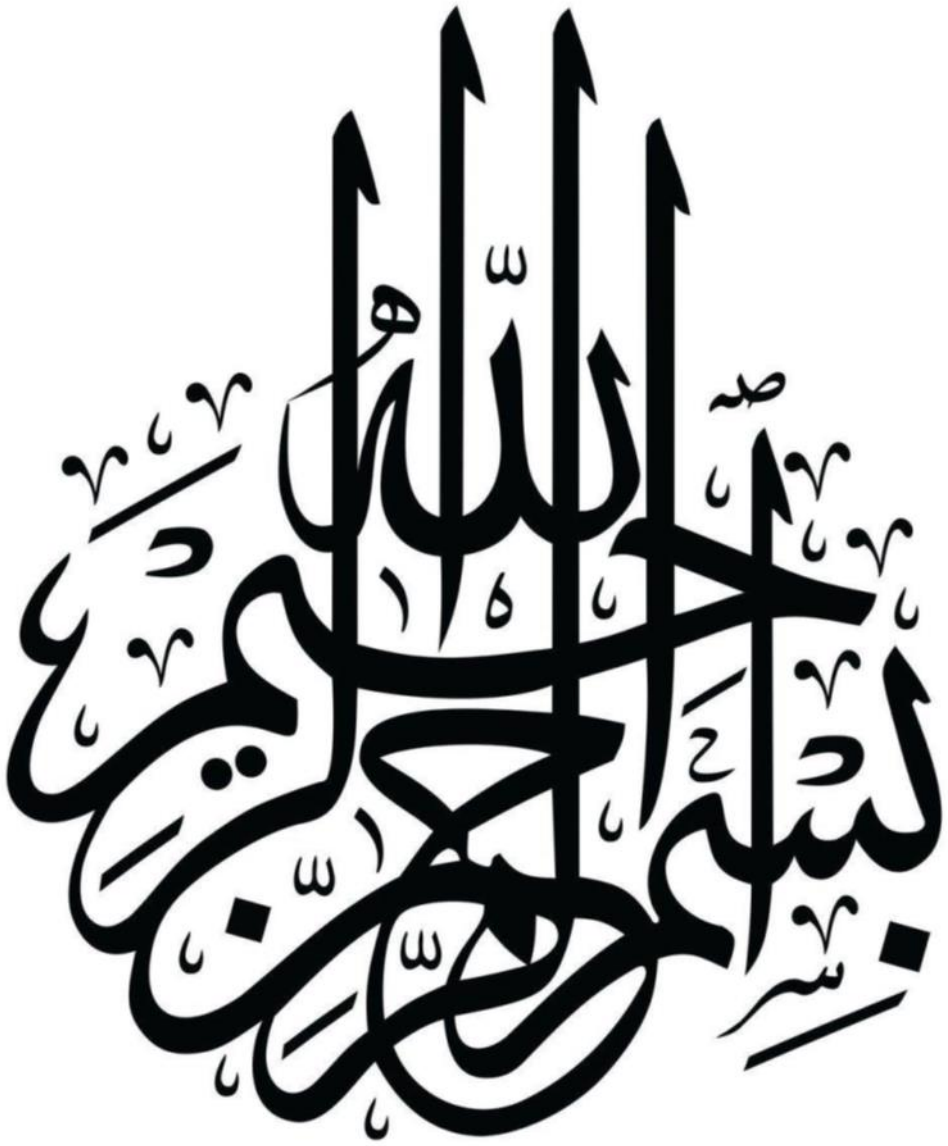
Jury d'évaluation :

**Président :** Pr. KACEM CHAUCHE Noredine (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** Dr. GHORRI Sana (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri.).

**Examineur(s):** Dr. MENNANA Imène (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire  
2023 - 2024**



# *Remerciement*

*Nos remerciements vont avant tout à Dieu le tout puissant qui nous a donnés la santé, la patience pour accomplir cet humble travail.*

*Nos vifs remerciements vont aussi à notre Encadreur*

***GHORRI Sana***

*Docteur à l'université de Constantine 1, pour son encadrement éclairé et son aide précieuse, ainsi que les conseils avisés qu'elle nous a prodigués tout au long de ce cheminement et qui nous ont été d'une grande utilité.*

*Avec gratitude, nous tenons à remercier Monsieur le professeur **KACEM CHAOUCH Noreddine** chef de département de biologie appliquée pour ses conseils, son intérêt et la bienveillance qu'il porte à tous les étudiants.*

*Sans oublier membres de jury **Dr. BOUDJEMAA Sonia***

*Docteur à l'université de Constantine 1, je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer notre travail avec votre expertise et votre attention*

*Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe du laboratoire de la production et du contrôle qualité du groupe LDM, à qui nous exprimons notre immense gratitude.*

*Un profond respect à tous nos professeurs des deux années master et à nos Collègues.*

# *Dédicace*

*Avec mes sentiments de gratitude les plus profonds, Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers parents ,sans eux je n'est pas pu être ce que je suis, en reconnaissance de leurs efforts, leurs amours leurs soutiens et leurs encouragements durant toutes mes études et mes recherches, Je pris Dieu pour qu'il leurs accorde santé et une longue vie.*

*A Mon frère et mes sœurs ,pour leurs amour,leurs soutien, et support  
Je vous remercie de tout cœur.*

*A tous mes amis et mes proches tout en son nom, pour leurs fidèle amitié  
et les bons moments passés ensemble tout au long de mes études et en dehors.*

*MESSELLEM YAHIA.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire à toutes les personnes qui ont contribué à ma réussite académique et personnelle. À ma famille,*

*Pour leur amour inconditionnel et leur soutien constant, à mes amis, pour leur amitié et leur encouragement, et à mes*

*Enseignants et tuteurs, pour leur patience et leur expertise.*

*Je tiens également à remercier tous les collègues et camarades de classe qui ont partagé leur temps, leur expérience et leur expertise avec moi. Vos contributions ont été inestimables pour ma progression académique et professionnelle.*

*Je remercie également toutes les personnes qui ont participé à ma recherche, en particulier les participants et les Informateurs clés, dont les contributions ont été essentielles pour la réussite de ce travail.*

*Merci à tous pour votre soutien, votre encouragement et votre inspiration. Ce mémoire est le fruit d'un travail Collectif et je suis honoré de le partager avec vous.*

*YAHIAOUI KHALED .*

# Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

**Introduction..... 01**

## Chapitre 01 : Revue bibliographique

1. Pharmacologie générale.....	02
1.1. Définition.....	02
1.2. Classification.....	02
1.2.1. Pharmacodynamie.....	02
1.2.2. Toxicologie.....	02
1.2.3. Pharmacothérapie.....	02
1.2.4. La pharmacovigilance .....	02
1.2.5. La pharmacie galénique.....	03
2. Le médicament.....	03
2.1. Généralités sur les médicaments.....	03
2.1.1. Un médicament.....	03
2.1.2. Un principe actif.....	03
2.1.3. Un excipient.....	03
2.1.4. Une matière première.....	04
2.1.5. Un produit fini.....	04
2.2. Différentes formes des médicaments.....	04
2.2.1. Les comprimés.....	04
2.2.2. Les gélules.....	05
2.2.3. Les dragées .....	05
2.2.4. Autres formes.....	05
2.2.4.1. Granulés.....	05
2.2.4.2. Poudres.....	05
2.2.4.3. La forme liquide.....	05
2.3. Les différentes voies d'administration des médicaments.....	06
2.3.1. Directe.....	06
2.3.2. Indirecte.....	06
2.3.3. Voie orale (buccale, per os).....	06
2.3.4. Voie parentérale ou voie injectable.....	07
2.3.5. Voie rectale.....	07
2.3.6. Voie cutanée et percutan.ée.....	07
2.3.7. Voie nasale.....	07
2.3.8. Voie oculaire.....	07
2.4. L'élimination du médicament.....	08
2.4.1. Élimination digestive.....	08

2.4.2. Autres voies d'élimination.....	08
3. La qualité d'un médicament.....	09
3.1.1. Contrôle physico-chimique.....	09
3.1.2. Contrôle microbiologique.....	09
3.2. Stratégie de contrôle.....	10
3.3. Système d'assurance qualité pharmaceutique.....	10
3.4. La gestion de la qualité.....	10
3.5. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	10
4. Les différents types d'excipients.....	10
5. Les bonnes pratiques de fabrication.....	11
5.1. Les dix grands principes des BPF.....	12
5.2. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).....	12
5.3. Les cinq M.....	13
5.4. Le système documentaire.....	13
6. Processus de fabrication des formes pharmaceutiques.....	13
6.1. La pesée.....	14
6.2. Le Tamisage.....	14
6.3. La granulation.....	14
6.3.1. Granulation par voie sèche.....	14
6.3.2. Granulation par voie humide.....	15
6.4. Le calibrage.....	15
6.5. Mélange.....	15
6.5.1. Mélange par voie sèche.....	15
6.5.2. Mélange par voie humide.....	16
6.6. Remplissage.....	16
6.7. Conditionnement.....	16
6.7.1. Conditionnement primaire.....	16
6.7.2. Conditionnement secondaire.....	16
7. LES ANTI-INFLAMMATOIRES.....	17
7.1.1. Généralité.....	17
7.1.2. Définition des médicaments anti-inflammatoires.....	18
7.2. Types des anti-inflammatoires.....	18
7.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	18
7.2.1.1 DÉFINITIONS.....	18
7.2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens Les AINS.....	19
7.2.2.1. DEFINITION.....	19
7.2.2.2. HISTORIQUE.....	19
7.2.2.3. MECANISME D'ACTION.....	19
7.2.2.4. CLASSIFICATION DES AINS.....	20
7.3. But de l'utilisation des anti-inflammatoires.....	20
8. Le célécoxib.....	21
8.1. Historique.....	21
8.2. Les excipients.....	22
8.2.1. Le lactose monohydraté.....	23
8.2.2. Le lauryl sulfate de sodium (SLS).....	23
8.2.3. Le Kollidone K30.....	23
8.2.4. Le croscarmellose de sodium.....	23

8.2.5. Le stéarate de magnésium.....	23
8.2.6. L'eau purifiée.....	24
8.3. Le mode d'action.....	24
9. Les techniques les plus utiliser dans l'industrie pharmaceutiques.....	24
9.1. La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).....	24
9.2. La spectroscopie infrarouge (IR).....	25
9.3. Les ultraviolets (UV).....	25
10. Présentation du Laboratoire de Diagnostic Magrébin(LDM).....	26
10.1. Informations générales.....	26
10.2. Validation et Audit.....	27
10.3. Les différents compartiments de l'industrie LDM.....	27

## Chapitre 02 : Matériel et méthodes

1. Suivre du processus de production du CEBREX 200mg .....	29
1.1. La pesée.....	29
1.2. Le tamissage.....	30
1.3. La Granulation.....	31
1.4. Mélange à sec.....	32
1.5. Mouillage.....	32
1.6. Séchage.....	32
1.7. Calibrage.....	33
1.8. Homogénéisation du mélange finale et Lubrification.....	33
1.9. Mise en gélule (Remplissage).....	33
1.10. Le conditionnement .....	34
1.10.1. Conditionnements primaires .....	34
1.10.2. Conditionnement secondaire.....	35
1.11. Tests au cours de fabrication (in process).....	37
1.12. Diagramme de fabrication .....	38
2. Contrôle Qualité de CEBREX 200 mg LDM (produit fini ).....	39
2.1. contrôle physico-chimique de Cebrex LDM (produit fini).....	39
2.1.1. Aspect.....	39
2.1.2. Identification.....	39
2.1.3. Masse moyenne.....	40
2.1.4. Dosage.....	41
2.1.5. Uniformité de la teneur.....	45
2.1.6. Test de dissolution.....	46
2.2. Contrôle microbiologique de Cebrex LDM (produit fini).....	48



## Chapitre 03 : Résultats et discussions

1. Contrôle Qualité de CEBREX 200 mg LDM (produit fini).....	51
1.1. Contrôle physico-chimique.....	51
1.1.1. Aspect .....	51
1.1.2. Identification.....	52
1.1.3. Masse moyenne.....	53
1.1.4. Uniformité de masse.....	54
1.1.5. Dosage .....	54
1.1.6. Test de dissolution.....	56
1.1.7. test de l'uniformité de teneur par uniformité de masse.....	58
1.2. Contrôle Microbiologique.....	59
<b>Conclusion.....</b>	<b>61</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>62</b>

Résumé

ABSTRACT

ملخص

Annexes

# Liste des abréviations

**µl:** Microlitre

**AMM :** Autorisation de mise sur le marché

**AQ:** Assurance Qualité

**BPF:** Bonnes pratiques de fabrication

**BPF:** Bonnes pratiques de fabrication

**BPL:** Bonne pratiques de laboratoire

**CQ:** Contrôle Qualité

**EP:** Eau Purifiée

**HPLC:** Chromatographie Liquide à Haute Performance

**Imp:** Impuretés

**IPC:** In process control

**IR:** Infra Rouge

**LCQ:** Laboratoire de Contrôle Qualité

**min:** Minutes

**P.A:** principe actif

**PF:** Produit Fini

**Ph:** Potentiel hydrogène

**Ph Eur:** Pharmacopée Européenne

**PVC:** chlorure de polyvinyle (Matière plastique)

**TR:** Temps de rétention

**UV:** Rayon ultraviolet

# Liste des tableaux

<b>Tableau 01:</b> les différentes activités et les objectifs du chaque unité de laboratoire LDM...	28
<b>Tableau 02:</b> les conditions chromatographiques .....	43
<b>Tableau 03:</b> nombre d'injection de blanc et STD et E .....	43
<b>Tableau 04 :</b> substances apparentées .....	45
<b>Tableau 05 :</b> Les conditions opératoires .....	47
<b>Tableau 06 :</b> Critères d'acceptation .....	48
<b>Tableau 07:</b> Norme de confirmité .....	50
<b>Tableau 08:</b> Aspect des gélules de Cebrex LDM .....	51
<b>Tableau 09:</b> dentification du Celecoxib.....	52
<b>Tableau 10 :</b> la masse moyenne Cebrex LDM.....	53
<b>Tableau 11 :</b> résultats du test de l'Uniformité de masse.....	54
<b>Tableau 12:</b> exemple de calcul.....	56
<b>Tableau 13 :</b> les résultats de dosage.....	56
<b>Tableau 14 :</b> Résultats de dissolution.....	57
<b>Tableau 15:</b> tableau présente les calculs d'uniformité de la teneur.....	58
<b>Tableau 16 :</b> Résultat d'analyse Microbiologique.....	59

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Différentes formes des médicament .....	06
<b>Figure 02</b> : Différentes voies d'administration .....	08
<b>Figure 03</b> : Différentes étapes de fabrication .....	17
<b>Figure 04</b> : Mécanisme d'action des AINS .....	20
<b>Figure 05</b> : la boîte de Cebrex 200 mg .....	22
<b>Figure 06</b> : la structure chimique et la formule brut .....	22
<b>Figure 07</b> : le Principe de HPLC et l'appareillage .....	24
<b>Figure 08</b> : Spectroscopie infrarouge .....	25
<b>Figure 09</b> : Ultraviolet .....	25
<b>Figure 10</b> : Logo de LDM .....	27
<b>Figure 11</b> : Matières premières .....	29
<b>Figure 12</b> : salle de pesée .....	30
<b>Figure 13</b> : Calibreur CPS line .....	31
<b>Figure 14</b> : Granulateur vertical PRO .....	31
<b>Figure 15</b> : Mélangeur à conteneur GLATT .....	32
<b>Figure 16</b> : Lit d'air fluidisé VS COMBO .....	33
<b>Figure 17</b> : Remplisseuse gélule PLANETA 100 MG2 .....	34
<b>Figure 18</b> : Conditionnements primaires .....	35
<b>Figure 19</b> : Conditionnement secondaire .....	36
<b>Figure 20</b> : Flux de fabrication .....	38

<b>Figure 21</b> : Gélule de gélatine dure de taille 2 .....	39
<b>Figure 22</b> : HPLC .....	41
<b>Figure 23</b> : Solution Standard .....	42
<b>Figure 24</b> : Solution essai .....	43
<b>Figure 25</b> : le spectre UV du pic principal de la solution standard et la solution essai de Cebrex LDM .....	52
<b>Figure 26</b> : Chromatogramme de la solution standar.....	55
<b>Figure 27</b> : Chromatogramme de la solution essai .....	55
<b>Figure 28</b> : Chromatogramme du pic principal du temps de rétention de la solution standard du test de dissolution .....	57
<b>Figure 29</b> : Chromatogramme du pic principal du temps de rétention de la solution essai du test de dissolution .....	57
<b>Figure 30</b> : résultats d'analyse microbiologique de Cebrex LD.....	60

# **INTRODUCTION**

1 **Introduction**

2

3 Le secteur de la santé publique est un secteur particulièrement compliqué et délicat. Il se  
4 Présente comme un système composé de plusieurs volets interactifs. Le médicament constitue  
5 à ce titre le volet le plus appréciable. Chaque produit fabriqué dans l'industrie doit subir  
6 différentes analyses durant les étapes de fabrication. La qualité des médicaments est un des  
7 soucis majeurs des professionnels des services de santé et des patients, elle se définit par la  
8 maîtrise de l'ensemble de paramètres et propriétés qui permettent d'assurer la sécurité des  
9 patients, et amener le médicament à un niveau d'exigences satisfaisantes. Afin d'atteindre cette  
10 qualité, il faut évaluer les risques Microbiologiques (liés à la présence de pathogènes) et  
11 physico-chimiques (liés aux Modifications des caractères physicochimiques spécifiques) dans  
12 les médicaments. En effet, Ceci constitue un grand risque pour les patients et un défi pour les  
13 responsables de la sécurité Sanitaire (Lanet j, 1991).

14 C'est dans ce contexte de contrôle de qualité que notre stage de fin d'étude de master a été  
15 envisagé au sein du « LDM », l'unité de Constantine spécialisée dans la production  
16 pharmaceutique qui se situe dans la Zone industrielle Oued Hamimime – 25100 El Khroub –  
17 Constantine.

18 Cette recherche a élaboré l'étude des paramètres physico-chimiques et microbiologiques de  
19 CEBREX 200 mg pour déterminer sa conformité avec les normes en vigueur et donc sa qualité.  
20 Pour ce faire, des généralités sur les médicaments en relation avec les paramètres généraux à  
21 maîtriser dans l'industrie pharmaceutique, ainsi qu'une présentation de l'entreprise du LDM et  
22 les différents médicaments fabriqués par cette dernière ont été développés dans la partie revue  
23 bibliographique). L'étude expérimentale et la partie résultats sont scindées en deux grandes  
24 parties; la première est consacrée au contrôle physico-chimique du CEBREX 200 mg (produit  
25 fini), la deuxième partie est concernée pour le contrôle microbiologique de ces substances, Les  
26 résultats ont fait l'objet d'une confirmation de la qualité du produit testé CEBREX 200 mg qui  
27 a le mérite de comparer nos résultats à ceux, déjà, développés par la pharmacopée européenne  
28 10ème édition. Le travail s'achève par une conclusion qui ouvre des perspectives de recherche  
29 sur le thème étudié.

**REVUE**

**BIBLIOGRAPHIQUE**



## **II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **1. Pharmacologie générale**

#### **1.1. Définition**

La pharmacologie est la branche de la médecine qui étudie les effets des médicaments sur le corps humain, ainsi que leurs mécanismes d'action, leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur élimination. Elle comprend également l'étude des interactions médicamenteuses, des effets secondaires et de la toxicologie des médicaments (Rang *et al.*, 2019).

#### **1.2. Classification**

La pharmacologie peut être classée en plusieurs sous-disciplines, notamment :

##### **1.2.1. Pharmacodynamie**

Étude des effets des médicaments sur le corps et des mécanismes moléculaires sous-jacents. Pharmacocinétique : Étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments dans le corps (Brunton *et al.*, 2018).

##### **1.2.2. Toxicologie**

Étude des effets nocifs des médicaments et des substances chimiques sur les organismes vivants. Pharmacogénétique : Étude de l'impact des variations génétiques sur la réponse individuelle aux médicaments.

##### **1.2.3. Pharmacothérapie**

Utilisation clinique des médicaments pour traiter les maladies (Ghebaur, *et al.*, 2011).

##### **1.2.4. La pharmacovigilance**

Est le processus de surveillance et d'évaluation de la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché. Cela implique la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou des réactions indésirables associés à l'utilisation des médicaments (Buclin *et al.*, 2019).

##### **1.2.5. La pharmacie galénique**

Est la branche de la pharmacie qui se concentre sur le développement, la fabrication et l'optimisation des formes pharmaceutiques permettant l'administration des médicaments. Cela

inclut la conception de comprimés, de capsules, de solutions, de suspensions, de crèmes et d'autres formes de dosage, ainsi que l'étude des processus physiques, chimiques et biologiques qui influent sur la stabilité, la biodisponibilité et l'efficacité des médicaments ( Aronson, et *al.*, 2020).

## **2. Le médicament**

Est une substance utilisée pour diagnostiquer, prévenir, traiter ou soulager les symptômes d'une maladie. Il peut agir sur diverses cibles biologiques pour produire des effets thérapeutiques, et il peut être administré sous différentes formes, telles que les comprimés, les capsules, les injections, les crèmes ou les inhalateurs.

### **2.1. Généralités sur les médicaments**

#### **2.1.1. Un médicament**

Un médicament est toute substance possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance 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 (Mathieu , 2016).

#### **2.1.2. Un principe actif**

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme (Ansm, 2012). C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique (Nathalie., 2020).

#### **2.1.3. Un excipient**

Les excipients sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique ou destinée à créer une absorption par le corps. Ce sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique. La formulation permet en plus de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement, le cas échéant, de moduler la vitesse de libération de la substance active vers l'organisme pour accélérer la désintégration ou encore délitage de celles-ci une fois arrivées dans l'estomac (Pilon , 2016).

#### **2.1.4. Une matière première**

Les matières premières sont des substances actives, excipients et éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés ou administrés chez l'homme ou l'animal (Diaz, 2015).

#### **2.1.5. Un produit fini**

C'est un médicament qui a un nom commercial, qui a fait l'objet d'un enregistrement auprès des autorités de santé, qui est préparé industriellement selon des normes très strictes (les bonnes pratiques de fabrication) et est vendu par un laboratoire pharmaceutique. Sous son même nom de marque, il existe différentes formes pharmaceutiques et différents conditionnements, chacun faisant l'objet d'un enregistrement spécifique et restera protégée tant qu'elle fera l'objet d'une propriété intellectuelle et d'une protection des droits intellectuels et/ou commerciaux (brevet, exclusivité commerciale, licence). Une fois la propriété intellectuelle perdue (épuisement des droits du ou des brevets), le médicament peut être commercialisé sous des formes dites génériques (Chast , 2016)

C'est une copie conforme du médicament de référence ou "princeps", le médicament générique, peut être fabriqué et commercialisé sous un nom différent par des laboratoires pharmaceutiques agréés. Le médicament générique répond aux mêmes critères de qualité et de sécurité que les produits de référence et est contrôlé par agence nationale de la sécurité du médicament et des produits (l'AFSSAPS). Dans un médicament générique on peu changer les excipients selon les besoins du laboratoire (Ansm , 2016)

### **2.2. Différentes formes des médicaments**

Les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes galéniques, solide, liquide et semi solide. Les formes solides sont, les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées. Les formes solides supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence de l'eau. Pour la même raison, le problème des incompatibilités y est plus facilement résolu et les goûts désagréables plus aisément masqués (Le Hir. et *al.*, 2009).

#### **2.2.1. Les comprimés**

Selon la Pharmacopée française, les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. C'est la forme galénique la plus répandue sur le marché (Wiam , 2013). Les comprimés sont des objets cylindriques formés par compression d'un mélange contenant la substance active, un excipient et divers additifs. L'excipient a pour

fonction de donner au comprimé une taille suffisante pour permettre de le manipuler et de l'avaler facilement

### **2.2.2. Les gélules**

Les gélules se composent en général d'une enveloppe de forme ovale, constituée le plus souvent de gélatine, qui renferme la substance active en poudre, sous forme de granulés ou plus rarement sous forme d'une solution. Ces capsules de gélatine permettant d'administrer facilement des poudres ou des granules. Certaines peuvent permettre une libération prolongée (Le Hir et *al.*, 2016).

### **2.2.3. Les dragées**

Sont des comprimés recouverts d'un revêtement. Le noyau de la dragée, comprimé est recouvert par exemple de cire qui protège les molécules fragiles, masque un goût ou une odeur désagréable, facilite la prise et permet d'apposer une marque colorée

### **2.2.4. Autres formes**

#### **2.2.4.1. Granulés**

Administrés à la cuillère ou dissous dans l'eau.

#### **2.2.4.2. Poudres**

En sachets dose ou en flacons multi doses à remettre en suspension dans un liquide (agiter le flacon avant emploi, conservation limitée (après reconstitution) (Bengeloun, 2015).

#### **2.2.4.3. La forme liquide**

Les formes liquides peuvent être des solutions, des suspensions (dispersion dans l'eau de petites particules d'une substance insoluble) ou des émulsions (dispersion de fines gouttelettes d'une solution dans un autre liquide : par exemple l'eau dans l'huile). Comme pendant le stockage, les suspensions peuvent sédimenter et les émulsions se séparer, on aura tendance à préférer une solution du principe actif. Si la substance est en solution dans un volume de liquide plus important, on parle d'habitude d'un sirop ou d'une potion, la dose individuelle étant mesurée avec une cuillère à soupe (=15ml) ou une cuillère à café (5ml) compte tenu des différences de taille des cuillères du commerce, on ne connaît cependant pas les doses individuelles avec une grande précision (C. Prudhomme. 2014).



**Figure 1** : Les Différentes formes des médicaments

### **2.3. Les différentes voies d'administration des médicaments**

La voie d'administration est le lieu d'introduction d'un médicament dans l'organisme. L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe. Elle est :

#### **2.3.1. Directe**

Quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.)

#### **2.3.2. Indirecte**

Quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau) (Goinard .et Bardou .2011).

#### **2.3.3. Voie orale (buccale, per os)**

La voie orale est la plus utilisée (70% à 80% des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et delà les organes pour son action thérapeutique (Sattar et *al.*,2014).

Elle implique que la forme galénique soit ingérée c'est-à-dire déglutie. Plusieurs formes galéniques permettent une administration par os : gélules ou capsules dures, capsules molles, comprimés secs, enrobés, pelliculés, gastro-résistantes, solutions, émulsions ou suspensions buvables, gouttes buvables, ampoules buvables, sirops, gels...(Sébastien ; *et al.*, 2014).

#### **2.3.4. Voie parentérale ou voie injectable**

C'est la voie la plus directe, car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides : solutions, émulsions, suspensions. Ou solides : les implants ( Prudhomme . 2014).

#### **2.3.5. Voie rectale**

La voie rectale permet également d'absorber des molécules médicamenteuses généralement par l'intermédiaire de suppositoires. Cette voie permet d'éviter une potentielle dégradation par les enzymes digestives et en partie un éventuel effet de premier passage hépatique (Sébastien ; *et al.*, 2014).

#### **2.3.6. Voie cutanée et percutanée**

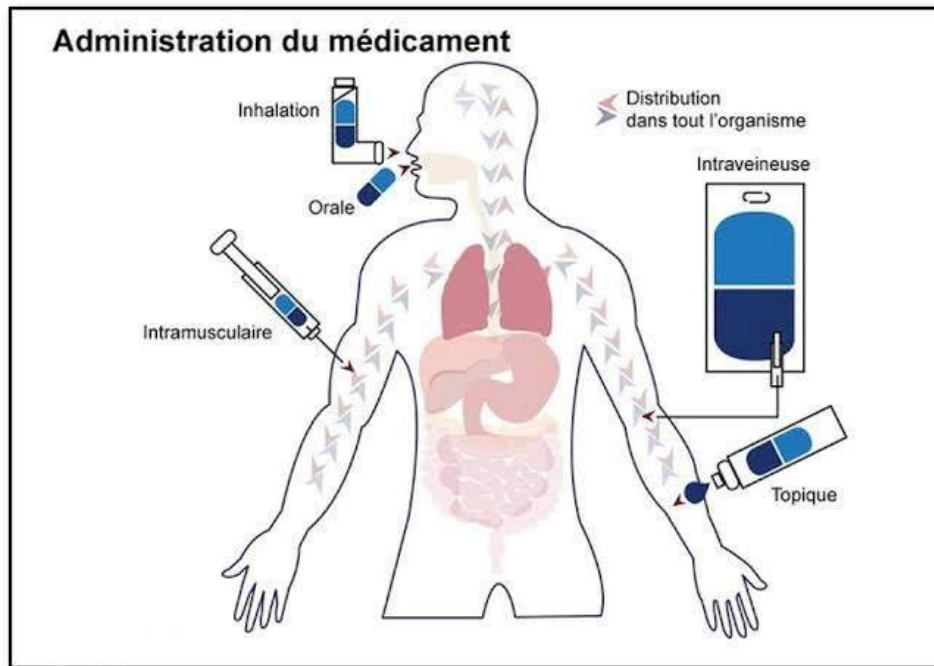
Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. Seule la peau saine est une barrière efficace entre les milieux intérieur et extérieur. Dans le cas contraire (lésions, brûlures, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera résorbé de façon importante.

#### **2.3.7. Voie nasale**

On l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasal (poudres, pommades, solutions).

#### **2.3.8. Voie oculaire**

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres, pommades ophtalmiques inserts ophtalmiques) (Goinard .et Bardou .2011).



**Figure 2 :** Différentes voies d'administration des médicaments

## 2.4. L'élimination du médicament

L'élimination du médicament et de ses métabolites est assurée essentiellement par voie rénale, et minoritairement par voie digestive (élimination biliaire), pulmonaire et autres voies comme la voie sudorale et lactée. Insuffisance rénale et s'altère avec l'âge. La connaissance de la clairance plasmatique de la créatinine (composé endogène imidazolé) permet d'évaluer le degré d'insuffisance rénale et de réduire la posologie des médicaments, L'unité fonctionnelle du rein, assurant la filtration est « le néphron », chacun des deux reins en possède plus d'un million.

### 2.4.1. Élimination digestive

Le tube digestif a un rôle d'absorption des médicaments et aussi considéré comme deuxième source de leur excrétion, qui peut avoir lieu le long du tube digestif en particulier par la voie biliaire débouchant dans les matières fécales (Sébastien ; et *al.*, 2014).

### 2.4.2. Autres voies d'élimination

- **Élimination sudorale** : négligeable
- **Élimination pulmonaire** : pour quelques médicaments, elle représente la voie principale d'élimination

- **Élimination dans le lait** : (voie accessoire) pour les femmes allaitantes, mais elle constitue un danger pour le nouveau-né

### **3. La qualité d'un médicament**

Selon la norme ISO, la qualité d'un médicament est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites (WHO, 2016)

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies (Holloway. 2004).

#### **3.1.1. Contrôle physico-chimique**

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge...etc., (WHO., 2016).

#### **3.1.2. Contrôle microbiologique**

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999) . Les essais microbiologiques ont été conçus pour le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de croître en aérobiose. Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de micro-organismes présumé. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée (Ph. Eur. 2014).



### **3.2. Stratégie de contrôle**

C'est un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liés (WHO, 2016). : A la substance active, aux matières premières et aux composants du produit Aux installations et conditions de fonctionnement des équipements; Aux contrôles en cours de fabrication; Aux spécifications du produit fini; ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle

### **3.3. Système d'assurance qualité pharmaceutique**

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs, intégrant les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication (Ansm, 2013).

### **3.4. La gestion de la qualité**

C'est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication.

### **3.5. Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

L'autorisation de mise sur le marché fournit des informations qui permettent le contrôle de la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. Il fournit des ingrédients pertinents et formulation détaillée du produit, identification de ses principes actifs, durée de conservation, conditions de stockage et caractéristiques d'emballage (Mathieu, 2016).

## **4. Les différents types d'excipients**

Les excipients sont des substances inertes ajoutées aux médicaments pour remplir diverses fonctions, telles que la stabilisation, la libération contrôlée, la saveur, la couleur et la facilitation

de la formulation. Voici quelques-uns des principaux types d'excipients utilisés dans les médicaments, avec des références bibliographiques :

- **Agents liants** : Ces excipients sont utilisés pour agglomérer les ingrédients actifs et les excipients dans les comprimés pour assurer leur cohésion. Les agents liants courants comprennent la cellulose microcristalline, l'amidon et le polyéthylène glycol.( Gohel ,2005)

- **Agents désintégrants** : Ces excipients aident à la désintégration des comprimés ou des gélules dans le tractus gastro-intestinal, favorisant ainsi la libération des ingrédients actifs. Les exemples incluent la crospovidone, la croscarmellose sodique et l'amidon pré-gélatinisé

( Ali , 2013).

- **Agents lubrifiants** : Ces excipients réduisent la friction entre les particules de médicament et les surfaces de la machine lors du processus de compression pour la fabrication des comprimés. Des exemples d'agents lubrifiants sont le stéarate de magnésium et le talc (Rantanen et Khinast ; 2005).

- **Agents colorants** : Ces excipients sont ajoutés aux médicaments pour leur donner une couleur distinctive ou pour masquer la couleur des ingrédients actifs. Ils peuvent être d'origine naturelle ou synthétique (Martindale, 2017).

- **Agents édulcorants et saveurs** : Ces excipients sont utilisés pour améliorer le goût des médicaments, en particulier des formes pharmaceutiques orales telles que les sirops et les comprimés à croquer. Des exemples incluent le saccharose, le sorbitol et les arômes artificiels (Khomane et al ., 2013).

## **5. Les bonnes pratiques de fabrication**

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice International Conference on Harmonisation (ICH, 2013), qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication.

### **5.1. Les dix grands principes des BPF**

1. Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
2. Suivre scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
3. Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.
4. Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
5. Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
6. Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
7. Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.
8. Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
9. Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
10. Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité.

### **5.2. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)**

Les bonnes pratiques de laboratoire BPL se définissent comme une allure qualité basée sur des principes qu'à garantir une qualité optimale au sein du laboratoire. Elles apposent notamment dans le domaine pharmaceutique (Le dorze, 2003). La première réglementation des bonnes pratiques de laboratoire ayant une portée internationale a été mise en place aux Etats-Unis pour faire face a une ouverture de confiance résultant des pratiques Laxistes et/ou frauduleuses d'un certain nombre de scientifiques. Les principes de la réglementation BPL sont clairs : fixer les règles de base pour la planification, la réalisation, la documentation, le contrôle et la diffusion des résultats des études. La mise en place d'une législation américaine a été suivie par la naissance d'une série des mesures réglementaires sanitaires dans tous les pays industrialisés (Caroline et al, 2017).

### **5.3. Les cinq M**

Pour éviter les risques de non qualité qui peuvent survenir en cours de fabrication et de conditionnement et ainsi maîtriser la qualité, il est mis en place selon les BPF la règle des 5M dont la qualification fait partie intégrante. L'observance de cette règle vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit (Ernoul, 2013).

- **Matières** : elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes.
- **Milieu** : les locaux doivent être adaptés, l'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité.
- **Main d'œuvre** : le personnel doit être qualifié, motivé et formé
- **Méthodes** : elles doivent être décrites avec précision d'où l'importance d'un système documentaire adéquate.
- **Matériel** : les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listés afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage de tous les appareils sont très importants et la qualification va prouver et démontrer que l'équipement a été bien installé, fonctionne correctement et conduit aux résultats attendus.

### **5.4. Le système documentaire**

La documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité, elle permet de retracer l'historique d'un lot » (Lanoux et al., 2003). Un bon système-qualité repose sur un manuel documentaire efficace (log book), dont le système documentaire permet de s'assurer que : Tous ce qui doit être fait est décrit (procédures, modes opératoires, consignes ....etc.); Ce qui est écrit est effectivement réalisé; Tout ce qui a été réalisé est enregistré sur un support approprié (Gad , 2016).

## **6. Processus de fabrication des formes pharmaceutiques**

La fabrication des médicaments correspond à des opérations de production et de conditionnement. Les opérations de production comprennent plusieurs étapes :

Contrôle des matières premières et des articles de conditionnement, fabrication proprement dite, contrôle de la qualité du produit fini, libération des lots fabriqués (reconnus conformes aux spécificités), stockage des lots de médicaments en attente de leur distribution.

### **6.1. La pesée**

La pesée est une étape primordiale dans la production des médicaments, elle délivre aux ateliers de production, les produits nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique. La pesée est donc organisée de manière à assurer le respect des normes d'hygiène et de sécurité. Elle vise à obtenir la précision et la traçabilité des opérations. L'opération de pesée est généralement isolée afin de limiter tous les risques de contamination et d'erreur, tous les flux de produits, d'air, de personnels, matériels et documents sont maîtrisés pour éviter les risques (Allen et *al*, 2013).

### **6.2. Le Tamisage**

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50 µm. Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction refusée est ensuite pesée (Pharmacopée Européenne, 2005). Les facteurs susceptibles d'influer sur les résultats du tamisage sont liés : - Aux tamis, - Au produit : forme et taille des particules, électrostatisme, friabilité et cohésion de la poudre, - Aux conditions opératoires : hygrométrie et température, conditions de vibrations, durée de l'analyse, masse de l'échantillon (Aulton et *al*, 2017).

### **6.3. La granulation**

Elle a pour but de transformer la poudre à comprimer (mélange de principe actif et l'excipient), difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granulés ou grains qui sont destinés à la fabrication des comprimés. Cette modification de texture de la poudre à comprimer présente les caractères suivants : une densité plus élevée, un meilleur écoulement, une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution), une compression facile (obtention de comprimé de poids uniformes et de résistance mécanique correcte). La granulation peut s'effectuer selon deux procédés :

#### **6.3.1. Granulation par voie sèche**

Utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des PA thermolabiles et hydrolysables. Ce procédé de granulation peut être réalisé, soit par briquetage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en de gros comprimés grossiers appelés briquettes qui sont ensuite broyées et les grains obtenus, calibrés par tamisage; soit par compactage qui consiste à transformer la poudre à comprimer, par passage entre deux cylindres, en une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée (Parikh, 2015).

### **6.3.2. Granulation par voie humide**

Utilisée lorsque le PA supporte la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation couramment utilisé, comporte quatre phases successives :

\* Humidification ou mouillage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par apport d'un liquide mouillant (eau par exemple) ou liant (solution de gomme par exemple).

\* Granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granulés humides.

\* Séchage qui consiste à sécher les granulés humides dans des étuves ou des séchoirs.

\* Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granulés secs et de taille hétérogène, des granulés secs et de taille homogène (Parikh, 2015 ).

### **6.4. Le calibrage**

Consiste à réduire la taille des particules du grain obtenu. Il permet d'augmenter la surface spécifique et la vitesse de dissolution du principe actif, améliorant la biodisponibilité. Les propriétés d'écoulement sont aussi améliorées permettant un meilleur remplissage des matrices lors de la compression.

### **6.5. Mélange**

Le mélange peut être réalisé de différentes manières, en fonction de la nature des ingrédients et des exigences spécifiques du médicament. Les méthodes couramment utilisées incluent le mélange par voie sèche et le mélange par voie humide.

#### **6.5.1. Mélange par voie sèche**

Les ingrédients solides sont mélangés ensemble à l'aide de techniques telles que le mélange en tambour, le mélange en poudre, le mélange en vrac ou le mélange en lit fluidisé. Des équipements spécialisés, tels que des mélangeurs à pales, des mélangeurs à vis, des mélangeurs à haute vitesse ou des mélangeurs à cône, peuvent être utilisés pour assurer un mélange homogène et uniforme (Gad, 2008).

### **6.5.2. Mélange par voie humide**

Les ingrédients solides sont mélangés avec un liquide, généralement de l'eau ou une solution appropriée, pour former une pâte ou une suspension. Ce mélange peut être réalisé à l'aide de mélangeurs à hélice, de mélangeurs à pales, de mélangeurs à agitation ou de mélangeurs sous vide (Parikh, 2017).

### **6.6. Remplissage**

Le remplissage des gélules dans l'industrie pharmaceutique est un processus essentiel pour la production de médicaments sous forme de gélules. Il peut être effectué à l'aide de différentes technologies, notamment le remplissage par capsules, le remplissage par poudre, le remplissage par granulés, et le remplissage par liquides. Les principaux objectifs du remplissage des gélules sont d'assurer la précision du dosage, la stabilité du médicament, et la conformité aux normes de qualité réglementaires (Prabhakar et *al.*, 2015).

### **6.7. Conditionnement**

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini. Le conditionnement se distingue en deux types en fonction de son rôle envers le produit semi-ouvré, ainsi on distingue le conditionnement primaire et secondaire (Segeon, 2005).

#### **6.7.1. Conditionnement primaire**

On appelle conditionnement primaire le conditionnement qui est en contact direct avec le médicament, tels que les flacons, les bouteilles, les seringues, les sachets, etc. Ces matériaux doivent être choisis avec soin pour éviter toute contamination du médicament par des produits chimiques ou des micro-organismes étrangers. Des tests de compatibilité peuvent être effectués pour s'assurer que les matériaux de conditionnement ne réagissent pas avec le médicament et n'altèrent pas sa qualité (Searle, et Skinner, 2016).

#### **6.7.2. Conditionnement secondaire**

En revanche, se réfère aux emballages extérieurs, tels que les boîtes, les étiquettes, les notices, etc. Ces emballages sont conçus pour protéger le produit contre les dommages physiques, la lumière, l'humidité et les polluants environnementaux. De plus, ils peuvent contenir des informations importantes sur le produit, telles que la posologie, les contre-indications, les effets secondaires, etc. afin de garantir une utilisation appropriée et sûre du médicament. Le

conditionnement secondaire peut également être utilisé pour aider à renforcer la conformité du traitement aux patients. Par exemple, l'utilisation de blister pack peut aider à maintenir la régularité de la prise de médicaments en fournissant une indication visuelle claire de la prise quotidienne (ARNOLD, 2019).

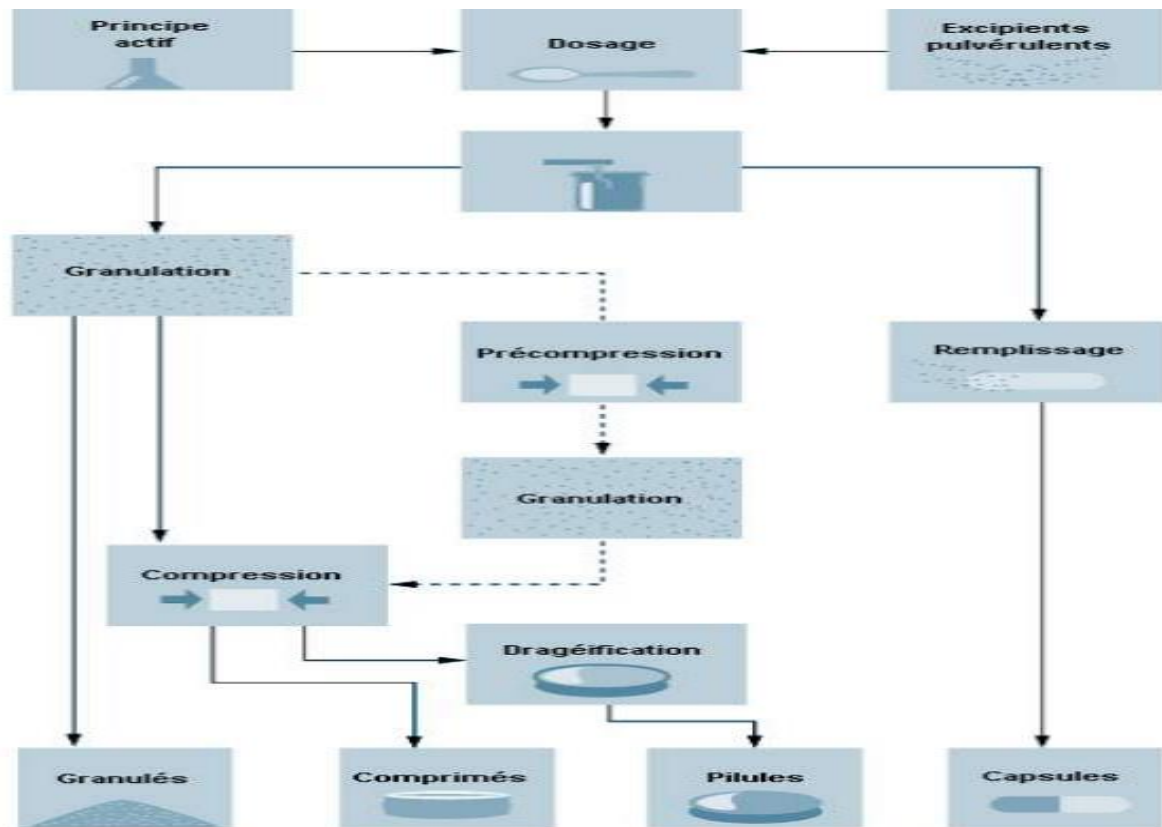


Figure 3 : Différentes étapes de fabrication d'un médicament

## 7. LES ANTI-INFLAMMATOIRES

### 7.1.1. Généralités

La thérapie anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réaction spécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique) (Muster, 2005) . Elle est généralement menée par des molécules de synthèses du type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien (Corticoïdes). Ce sont des médicaments largement utilisés mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (Irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (Trabsa, 2015).



### **7.1.2. Définition des médicaments anti-inflammatoires**

Les médicaments anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés dans le traitement local ou général de l'inflammation. Ce sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur l'étiologie de l'inflammation, ils sont indiqués quand ce processus physiologique devient gênant, notamment à cause de la douleur qu'il provoque ( Moussaoui, 2012) .

## **7.2. Types des anti-inflammatoires**

On distingue deux catégories d'anti-inflammatoires : les uns sont hormonaux (les anti-inflammatoires stéroïdiens AIS ou des corticoïdes) et les autres ne sont pas (les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS).

### **7.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)**

#### **7.2.1.1 Définition**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont de puissants agents anti-inflammatoires aux points d'impact multiples sur les différentes étapes et les différents mécanismes des réactions inflammatoires. Couramment dénommés corticoïdes ou corticostéroïdes, ce sont des hormones secrétées par les glandes corticosurrénales. L'appellation glucocorticoïdes est due à leur action sur le métabolisme glucidique et protidique. Les AIS généralement utilisés en thérapeutique sont dérivés de synthèse chimique, des produits qui imitent l'hormone antidouleur naturelle. Ils contribuent à maîtriser l'inflammation ce qui permet de soulager la douleur. Es corticostéroïdes ou glucocorticoïdes (GC) sont utilisés dans l'optique de parer au processus inflammatoire déclenché et auto-entretenu par un certain nombre de médiateurs (histamine, tryptase, leucotriènes, prostaglandines, etc), libérés par les cellules immunocompétentes (mastocytes, basophiles, éosinophiles, macrophages...) secondairement au conflit antigène / site récepteur spécifique, qu'il soit cellulaire ou humoral. Les AIS sont utilisés dans plusieurs maladies inflammatoires et agissent sur la réaction Inflammatoire sans en supprimer la cause) (Katzung et al , 1992).

### **7.2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens « AINS »**

#### **7.2.2.1. Définition**

Les AINS, à la différence des glucocorticoïdes, regroupent différentes classes chimiques de synthèse de structure non stéroïdienne) (Muster, 2005). Ce sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (Mécanisme, chimique, infectieuse, immunologique) et ils sont très efficaces pour la douleur et l'inflammation. En raison de leurs propriétés, cette classe thérapeutique est l'une des plus utilisées dans le monde (4,5% de la consommation médicamenteuse des pays industrialisés) (Taïba, et *al.*, 2017) .Cependant, ils sont connus pour de multiples effets indésirables, notamment des saignements gastro-intestinaux, des effets secondaires cardiovasculaires et néphrotoxiques) (Wongrakpanich et *al.*, 2018).

#### **7.2.2.2. Historique**

L'effet médical de l'écorce de Saule et d'autres plantes a été observé dans plusieurs civilisations depuis des siècles.

En Angleterre, au milieu du XVIIIe siècle, Edmund Stone présenta dans une lettre adressée au président de la Royal Society (société scientifique royale) « un compte rendu de l'efficacité de l'écorce de Saule dans le traitement des fièvres ». Le principe actif de l'écorce de Saule est un glucoside amer appelé salicine. Par hydrolyse, la salicine donne naissance au glucose et à l'alcool salicylique. Ce dernier peut être transformé en acide salicylique, soit *in vivo*, soit par manipulation chimique. Après la démonstration de ses effets anti-inflammatoires, ce composé a été introduit en Médecine en 1899 sous le nom d'Aspirine. Après l'indométacine, une foule de produits a été introduite en Médecine dans divers Pays depuis de nombreuses décennies. ) (Cronstein et Bertino,2001).

#### **7.2.2.3. Mécanisme d'action**

Le principal mécanisme d'action des AINS est l'inhibition de l'enzyme cyclooxygénase (COX), nécessaire pour convertir l'acide arachidonique en thromboxanes, prostaglandines et prostacyclines. ) (Vane, 1971). Il existe deux iso enzymes de la cyclooxygénase, COX-1 et COX-2. La COX-1 est exprimée de façon constitutive dans le corps et joue un rôle dans le maintien de la muqueuse gastro-intestinale, de la fonction rénale et de l'agrégation plaquettaire. La COX- 2 est exprimée de manière inductible lors d'une réponse inflammatoire. La plupart des AINS sont non sélectifs et inhibent à la fois la

COX-1 et la COX-2. Cependant, les AINS sélectifs à la COX-2 (ex. Le célécoxib) ne ciblent que la COX-2 et ont donc un profil d'effets secondaires différent (fig.6). Parce que la COX-1

est le principal médiateur pour assurer l'intégrité de la muqueuse gastrique et que la COX-2 est principalement impliquée dans l'inflammation, les AINS sélectifs à la COX-2 devraient fournir un soulagement anti-inflammatoire sans compromettre la muqueuse gastrique.) (Ricciotti., 2011).

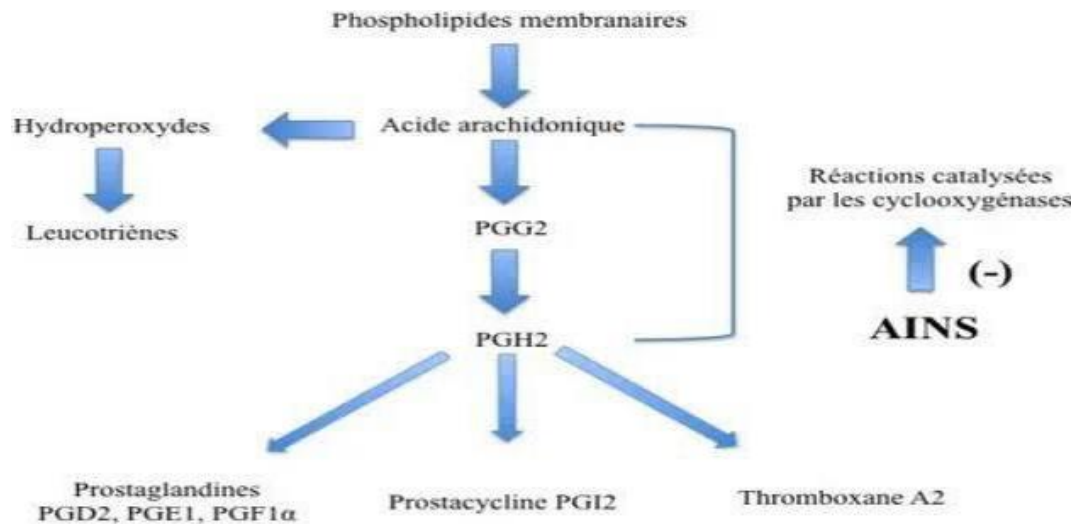


Figure 4 : Mécanisme d'action des AINS. (Nicolas Jean-François, 2001)

#### 7.2.2.4. Classification des AINS

Les AINS constituent une classe thérapeutique chimiquement hétérogène, correspondant à un vaste groupe de molécules qui possèdent des propriétés fondamentales : antipyrétiques, anti inflammatoires et antalgiques. Ils peuvent être classés selon leur structure chimique, selon le risque lié à leur utilisation, ou selon la demi-vie d'élimination

##### -Classification selon la structure chimique

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des acides faibles liposolubles, selon leur noyau chimique de base, sont répartis en 7 groupes : salicylés, indoliques, fénamates, arylcarboxyliques, enoliques, sulfonanilides et coxibs. ) (Cohen et Jacquot, 2008)

##### - Classification selon leur sélectivité

Les AINS peuvent aussi être classés selon le degré de sélectivité (et donc d'inhibition) de l'AINS pour l'une ou l'autre COX. Quatre catégories se distinguent là encore :

Les AINS sont classés selon leur sélectivité en 4 groupes

- Les inhibiteurs non sélectifs : inhibition des deux COX aux posologies usuelles,

Aspirine et AINS classiques aux doses thérapeutiques ;

- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-1 : uniquement l'aspirine à faible dose;

- Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 : inhibent préférentiellement à dose faible la COX-2, mais perdent leur sélectivité à plus forte dose et inhibent aussi la COX-1: Nimésulide® et Méloxicam ;

- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : les COXIBS (Grandin, 2013) .

#### **- Classification selon le risque lié à leur utilisation**

Selon le niveau de risque lié à leur utilisation, les AINS peuvent être classés en 3 situations administratives :

- Liste I : présentent des risques plus importants, avec une demi-vie longue et des indications limitées ;

- Liste II : présentent des risques acceptables ;

- Hors liste : semblent présenter un risque suffisamment limité et contrôlable pour pouvoir être utilisés sans prescription médicale par exemple : les salicylés et certains AINS à dose antalgique (Ibuprofène et kétoprofène) ) (Monassier, 2013) .

### **7.3. But de l'utilisation des anti-inflammatoires**

C'est de suspendre ou de ralentir la réaction inflammatoire. Ils sont utilisés lorsque la réaction inflammatoire est exagérée et chronique ou associée à des phénomènes immunologiques. ) (Wongrakpanich et *al.*, , 2018).

### **8. Le célécoxib**

Est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui agit en inhibant sélectivement l'enzyme cyclooxygénase-2 (COX-2), réduisant ainsi la production de prostaglandines inflammatoires (Figure 5). Il est principalement utilisé pour traiter la douleur et l'inflammation

associées à des conditions telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante (Bresalier *et al.*, 2005).



Figure 5 : une boîte de Cebrex

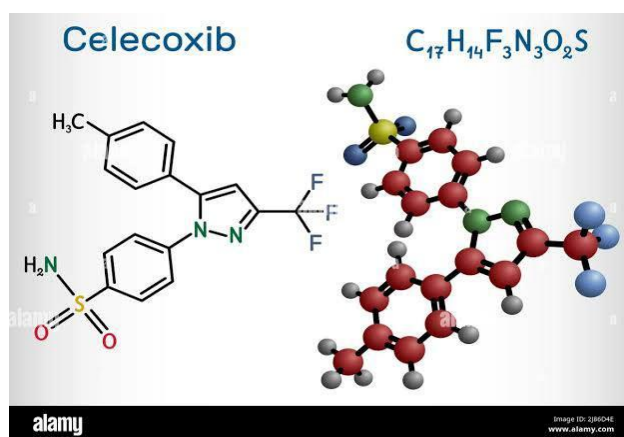


Figure 6 : la structure chimique et la formule brute

### 8.1. Historique

Le développement du célécoxib est le résultat d'une recherche visant à créer des AINS plus sélectifs, avec moins d'effets secondaires gastro-intestinaux par rapport aux AINS traditionnels. En 1998, la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis a approuvé le célécoxib pour un usage médical sous le nom de marque Celebrex, commercialisé par Pfizer. Les premières études cliniques ont démontré l'efficacité du célécoxib dans le soulagement de la douleur et de l'inflammation chez les patients atteints d'arthrose et d'autres maladies inflammatoires. Depuis lors, il est largement utilisé dans la pratique clinique pour traiter une gamme de troubles inflammatoires. (Bombardier *et al.*, 2000).

## **8.2. Les excipients**

### **8.2.1. Le lactose monohydraté**

Est une forme cristalline du lactose, un glucide présent dans le lait. Il est couramment utilisé comme excipient dans l'industrie pharmaceutique pour diverses fonctions, telles que l'agent de compression, le liant et le diluant dans la fabrication de comprimés et de capsules (Allen, et Popovich, 2009).

### **8.2.2. Le lauryl sulfate de sodium (SLS)**

Également connu sous le nom de dodécyl sulfate de sodium, est un composé chimique largement utilisé dans divers produits de soins personnels, tels que les shampooings, les gels douche et les dentifrices, en raison de ses propriétés tensioactives. Il agit comme un agent moussant et détergent, aidant à éliminer la saleté et le sébum de la peau et des cheveux (Mallikarjun, et Rajendraprasad, 2015).

### **8.2.3. Le Kollidone K30**

Est une marque déposée de polyvinylpyrrolidone (PVP), un polymère hydrosoluble utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme agent de liant, de stabilisateur et de solubilisateur. Il est largement utilisé dans la fabrication de comprimés, de solutions et de suspensions pharmaceutiques.

### **8.2.4. Le croscarmellose de sodium**

Est un excipient pharmaceutique largement utilisé comme agent désintégrant dans les formulations de comprimés et de capsules. Il favorise la désintégration rapide et complète des formes pharmaceutiques solides, ce qui permet une libération rapide et efficace du médicament dans le tractus gastro-intestinal. (Ruddy *et al.*, 2000).

### **8.2.5. Le stéarate de magnésium**

Est un sel d'acide stéarique et de magnésium largement utilisé comme agent lubrifiant dans l'industrie pharmaceutique. Il est utilisé pour faciliter le processus de fabrication des comprimés en réduisant l'adhérence des particules et en améliorant l'écoulement des poudres lors de la compression. (Rowe *et al.*, 2009) .

### **8.2.6. L'eau purifiée**

Est de l'eau qui a été traitée pour éliminer les impuretés et les contaminants, tels que les bactéries, les virus, les minéraux et les produits chimiques, afin de répondre aux normes de qualité spécifiques à son utilisation. Elle est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de médicaments, les laboratoires de recherche, la préparation de solutions et d'injections, ainsi que dans d'autres applications sensibles où la pureté de l'eau est cruciale. (United States Pharmacopeia. 2020) .

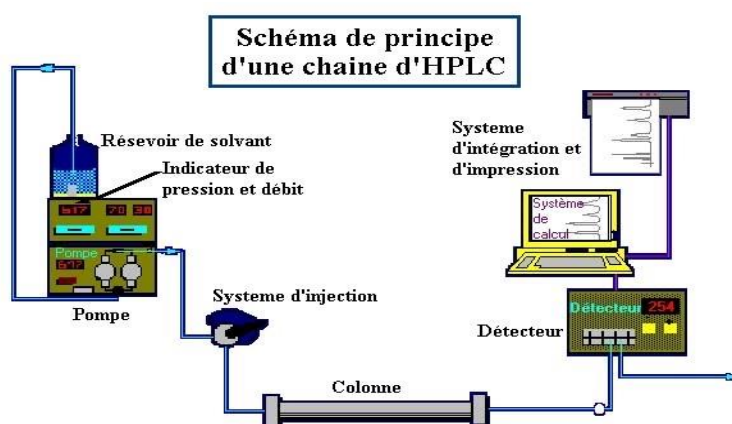
### 8.3. Mode action

Le célécoxib est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui agit en inhibant sélectivement une enzyme appelée COX-2. Cette enzyme est responsable de la production de prostaglandines, des substances impliquées dans l'inflammation et la douleur. En inhibant la COX-2, le célécoxib réduit l'inflammation et soulage la douleur, tout en minimisant les effets secondaires gastro-intestinaux associés à l'inhibition de la COX-1.

## 9. Les techniques les plus utilisées dans l'industrie pharmaceutiques

### 9.1. La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

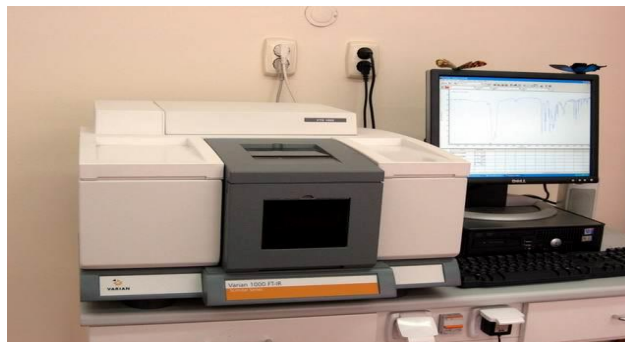
Est une technique analytique utilisée pour séparer, identifier et quantifier les composés chimiques dans un échantillon. Elle repose sur la séparation des constituants d'un mélange en les faisant passer à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire, sous l'effet d'un solvant mobile à haute pression. Les différents composés se séparent en fonction de leur affinité pour la phase stationnaire et leur interaction avec le solvant mobile ( Rang et *al.*, 2019).



**Figure 7** : le Principe de HPLC et l'appareillage

### 9.2. La spectroscopie infrarouge (IR)

Est une technique analytique utilisée pour identifier les liaisons chimiques présentes dans un échantillon. Elle repose sur l'absorption de la lumière infrarouge par les liaisons moléculaires, ce qui permet d'obtenir un spectre caractéristique des composés présents dans l'échantillon. Ce spectre peut être utilisé pour identifier les groupes fonctionnels et les structures chimiques des composés. (Ghebaour et Paraschiv, 2012) .



**Figure 8 :** le Spectroscopie infrarouge

### **9.3. Les ultraviolets (UV)**

sont une forme de rayonnement électromagnétique dont la longueur d'onde est plus courte que celle de la lumière visible, mais plus longue que celle des rayons X. Ils sont généralement divisés en trois catégories : les UV-A, les UV-B et les UV-C, en fonction de leur longueur d'onde et de leur capacité à pénétrer dans l'atmosphère terrestre. Cette définition est couramment retrouvée dans des ouvrages de physique et de biologie (Bais et *al.* , 2015) .



**Figure 9 :** Ultraviolet



## **10. Présentation du Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)**

### **10.1. Informations générales**

LDM est une entreprise familiale fondée en 1997 par les frères Mohamed, Ahmed et Mouloud ELAMMOUCHI ; son activité consiste en l'importation et la production de produits pharmaceutiques à usage humains. Le groupe LDM assure :

- La fabrication, le conditionnement et la commercialisation des produits LDM ;
- la fabrication, le conditionnement et la commercialisation par contrat de sous-licence des produits du laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) (Panadol Extra 1g, Rhume-Grippe (R&G)) ;
- La fabrication et le conditionnement par contrat de sous-traitance avec plusieurs laboratoires fabricants de plusieurs spécialités pharmaceutiques, (PHARMETHIC, ABBOTT, SANOFI, SERVIER, TABOUK).
- L'importation et la distribution de produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques ;
- La promotion médicale ;
- La formulation et développement.

LDM a un permis d'exploitation valide délivré par le ministère de la santé pour la fabrication des produits pharmaceutiques présentés sous les formes : sèches non antibiotiques, pâteuses (pommade, crème et gels) et conditionnement primaire des formes sèches antibiotiques non bêtalactamiques. Les coordonnées du LDM sont les suivantes :

- Raison sociale: LDM groupe
- Forme juridique: société à responsabilité limité
- Adresse : Zone industrielle Oued Hamimime – 25100 El Khroub – Constantine.
- Tél : 031 95 53 03 / 04
- Fax : 031 95 51 82
- Site internet : [www.ldmgroupe.com](http://www.ldmgroupe.com)
- Logo



**Figure 10 :** Logo de l'industrie LDM

### **10.2. Validation et Audit**

Le laboratoire contrôle qualité a été doté d'une décision de validation par le Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP), renouvelable chaque 2 ans, suite à un audit réalisé par ce dernier et ce, dans le but d'effectuer le contrôle physico- chimique et microbiologique de différents produits.

### **10.3. Les différents compartiments de l'industrie LDM**

- Unité de production.
- Stockage de la matière première et du produit fini.
- Le département de contrôle qualité est subdivisé en plusieurs unités fonctionnelles :
  - Laboratoire de contrôle physico-chimique central.
  - Laboratoire de contrôle microbiologique central.
  - Laboratoire de contrôle microbiologique central.
  - Laboratoire de contrôle IPC (au cours de fabrication).
  - Logistique de contrôle de la qualité

**Tableau1** Les différentes activités et les objectifs du chaque unité du laboratoire LDM

Laboratoires	Activités
<p><b>Laboratoire de contrôle microbiologique</b></p> <p>Réparti en plusieurs unités :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Une salle de stérilisation.</li> <li>-Une salle de préparation des milieux de cultures</li> <li>-Une salle de manipulation (ensemencement) et lecture.</li> <li>-Une salle de culture cellulaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Réalisation des analyses microbiologiques sur les matières premières et les produits finis.</li> <li>-Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique.</li> </ul>
<p><b>Laboratoire de contrôle physico-chimique</b></p> <p>Comporte plusieurs salles différentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Une unité de contrôle comportant plusieurs chaines HPLC, spectrophotomètre infrarouge et ultraviolet.</li> <li>-Une unité de développement de nouveaux produits.</li> <li>-Une unité de préparation et de manipulation physico chimique</li> <li>-Une salle de pesée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Réalisation des analyses physico-chimiques sur les matières premières et les produits finis.</li> <li>-Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique.</li> </ul>
<p><b>Laboratoire de Contrôle en cours de fabrication « In process »</b></p> <p>cette unité comporte une grande salle munie de différents appareils de contrôle de qualité.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Assurance de la conformité des substances actives selon les spécifications.</li> <li>-vérification des procédés pendant la production et ajustement des procédés si nécessaire</li> </ul>

# **MATERIEL ET METHODES**

### **III-Matériel et Méthodes**

Le présent travail a été réalisé au niveau du Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM), situé à la zone industrielle Oued Hamimime –El Khroub – Constantine. Il est basé sur le suivi de la production et le contrôle qualité d'un médicament non obligatoirement stérile de la famille des anti-inflammatoires « **CEBREX 200mg** », et la confirmation de la conformité du produit fini aux normes recommandées dans la pharmacopée européenne.

#### **1. Suivi du processus de production du CEBREX 200mg**

La fabrication est l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Après la réception et la vérification de la conformité des matières premières le processus de production du médicament passe par les étapes suivantes :



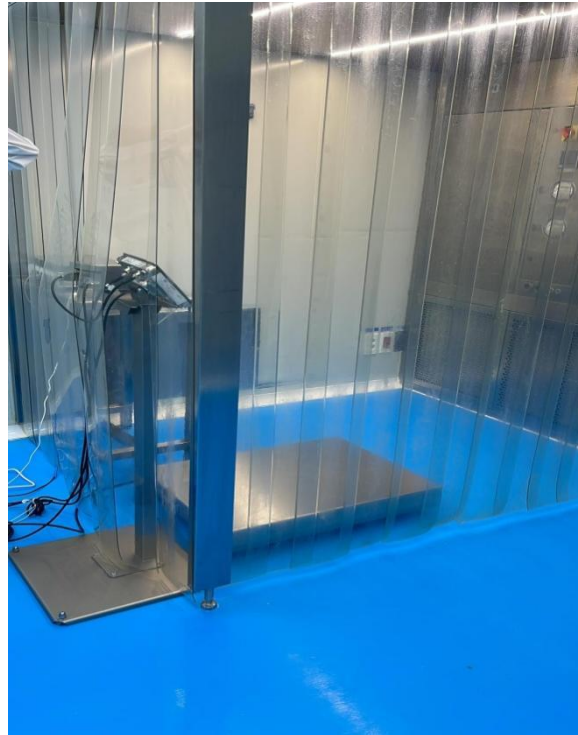
**Figure 11** : réception des matières premières

#### **1.1. La pesée**

Cette étape consiste à peser les ingrédients étiquetés (principes actifs et excipients).

Vérifiez le numéro de lot interne, la date de production, la quantité et l'étiquette des matières premières avant de peser.

Pesé la quantité spécifiée dans le fichier batch à l'aide de deux balances (une petite balance et une grande balance).



**Figure 12 :** salle de pesée

### **1.2. Le tamisage**

Le tamisage est une étape de la préparation des poudres entrant dans la fabrication de produits pharmaceutiques.

Il s'agit de passer la poudre au tamis pour éliminer particules de mauvaise taille.

Cette opération permet d'obtenir une poudre uniforme de taille uniforme, ce qui facilite les étapes ultérieures de fabrication telles que le mélange et la granulation.

Procéder au tamisage des matières suivantes avec un tamis de 0.5 mm avec une vitesse de calibre de 700 rpm :

- ❖ CELECOXIB
- ❖ Lactose monohydraté
- ❖ Povidone K30
- ❖ Lauryl sulfate de sodium
- ❖ Croscarmellose de sodium



**Figure 13 :** Calibreur CPS line

### **1.3. La Granulation**

La granulation est une étape cruciale dans la fabrication de médicaments. Elle consiste à agglomérer les ingrédients actifs et les excipients en granules de taille uniforme pour faciliter le processus de compression ou de déformation des comprimés. Cela améliore la stabilité, la dissolution et la biodisponibilité du médicament. Dans ce cas elle se fait dans l'équipement Granulateur vertical PRO.



**Figure 14 :** Granulateur vertical PRO

### **1.4 Mélange à sec**

Ce mélange est une solution contenant du PA (CELECOXIB) et des excipients (croscarmellose, lactose, povidone).

Cela se fait dans une machine appelée granulateur mélangeur (Granulateur vertical Pro), pendant 10 minutes à une vitesse de 60 tr/min afin que le mélange soit homogénéisé.



**Figure 15 :** Mélangeur à conteneur GLATT

### **1.5 Mouillage**

Ajouter la solution liante au mélange dans le mélangeur-granulateur par la pompe doseuse pendant 09 minutes et après maintenir la granulation pendant 01 min.

### **1.6 Séchage**

Après l'étape de mouillage, le produit doit être séché à l'aide d'un appareil appelé LAF (lit d'air fluidisé) à des intervalles de (2-4) % d'humidité totale jusqu'à atteindre une forme stable.

L'appareil fonctionne avec une température de soufflage réglée à des intervalles de (60-65) °C et un débit de soufflage de 300-2500 m<sup>3</sup>/h pendant 40min.





**Figure 16 :** Lit d'air fluidisé VS COMBO

### **1.7 Calibrage**

Pour effectuer le calibrage, utiliser un calibreur (GSE 200) avec un tamis de 0.8 mm et vitesse de 600 rpm, pour obtenir le produit granulé et garantir une distribution uniforme des gélules et des performances optimales sans provoquer de problèmes techniques.

### **1.8 Homogénéisation du mélange finale et Lubrification**

Le produit calibré est transféré à la chambre de mélange dans le mélangeur à conteneur (GLATT) , ensuite on ajoute l'excipient tamisé stéarate de magnésium .

### **1.9 Mise en gélule (Remplissage)**

Le remplissage des gélules se fait dans la machine PLANETA 100 MG2 , avec des paramètres spécifiques fourni par l'utilisateur pour remplir les gélules avec le poids voulu.



**Figure 17 : Remplisseuse gélule PLANETA 100 MG2**

## **1.10 Le conditionnement**

### **1.10.1 Conditionnements primaires**

Le but de cette étape est de former un blister complet constitué de PVC + produit + aluminium.

Après ajout de Cebrex 200mg (profondeur et longueur), le PVC refroidit et se solidifie.

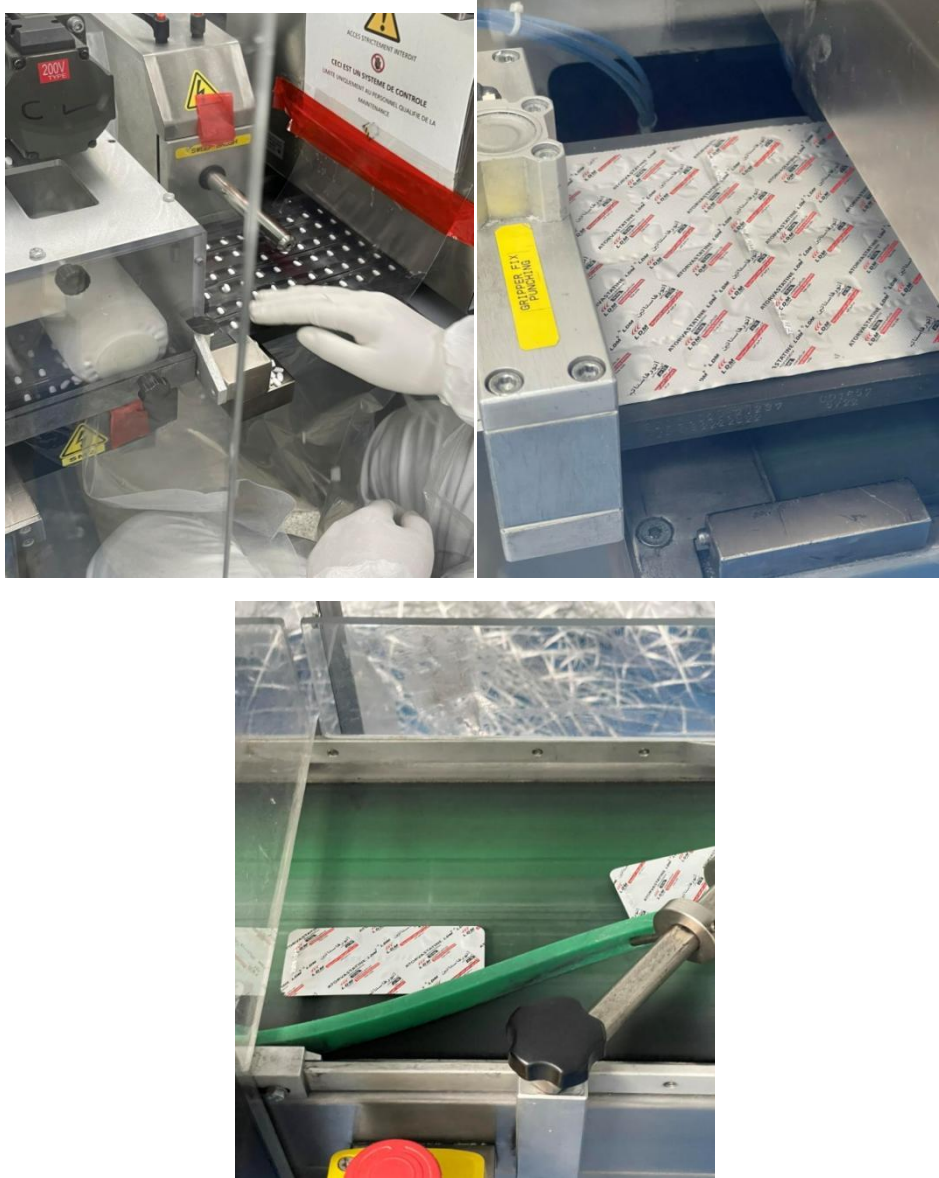
– Le PVC formé se déplace le long de la ligne de production jusqu'à la station de remplissage où se trouvent les gélules.

L'espace résultant est rempli puis l'ensemble est transporté vers un poste de scellement.

- L'aluminium est également transporté vers la station de scellage sous forme de rouleaux de feuilles imprimées. L'air chaud scelle le PVC. Ceci équivaut à l'étape de thermo-scellage.

- L'article emballé passe ensuite par un poste de découpe où il est découpé et donne au blister sa forme définitive selon la configuration souhaitée.

– Une fois les blisters formés et marqués, ils sont transportés vers l'encartonneuse dans un emballage secondaire à l'aide du tapis.



**Figure 18:** le Conditionnement primaire

### **1.10.2 Conditionnement secondaire**

L'opération implique d'introduire le blister et la notice dans l'étui. La machine est aussi accompagnée d'une boîte à magazines et de consignes.

- Après l'arrivée des blisters à l'encartonneuse, le tapis roulant de l'atelier blister les déplace vers cette dernière.
- En cas d'arrivée d'un blister, la cellule de détection envoie un signal à la mémoire d'indice.

- Un dossier intégré à l'encartonneuse plie les billets en colonnes et est positionné du côté opposé du blister.
- Retirez la boîte plate en magasin, ouvrez-la en ligne et positionnez-la devant le blister et la notice correspondante.
- Les blisters et les instructions s'insèrent dans la boîte à l'aide d'un curseur.

La boîte est marquée des informations exigées par les autorités sanitaires (numéro de lot, DDP et DDF) puis pliée .

– A la fin de l'emballage, une vignette est automatiquement apposée sur la boîte à sa sortie de l'encartonneuse.



**Figure 19 :** le Conditionnement secondaire

### **1.11 Contrôle qualité au cours de fabrication (in process)**

Dans la fabrication des gélules de Cebrex (célécoxib), divers tests de contrôle en cours de processus (IPC) sont réalisés pour garantir la qualité et la sécurité du produit. Ces tests sont

essentiels pour vérifier que chaque lot de médicaments respecte les spécifications avant d'être commercialisé. Voici quelques-uns des principaux tests utilisés pendant la fabrication :

1/ **Contrôle de la matière première:** Les matières premières, y compris l'ingrédient actif et les excipients, sont testées pour leur identité, leur pureté et leur conformité aux spécifications établies.

2/ **Contrôle du poids des gélules:** Les gélules sont pesées individuellement pour vérifier la variation de poids. Pour les gélules de gélatine dure, le poids net du contenu est calculé en soustrayant le poids de la coque de gélatine du poids total. Pour les gélules de gélatine molle, le contenu est retiré et pesé après évaporation du solvant utilisé pour le lavage .

3/ **Uniformité du contenu:** Ce test vérifie que la quantité de l'ingrédient actif dans chaque gélule se situe dans une plage acceptable (généralement 85 % à 115 % de la dose indiquée sur l'étiquette) .

4/ **Test de désintégration:** Ce test évalue le temps nécessaire pour que la gélule se désintègre complètement dans un milieu simulant les conditions de l'estomac, assurant ainsi que le médicament est libéré correctement pour une absorption optimale .

5/ **Test de dissolution:** Ce test mesure le taux et l'étendue de la dissolution du médicament à partir de la gélule dans un milieu liquide, ce qui est crucial pour garantir que le médicament sera absorbé efficacement dans le corps .

6/ **Contrôle de la teneur en humidité:** La teneur en eau des gélules est mesurée pour prévenir la dégradation du médicament et pour maintenir sa stabilité.

### 1.12 Diagramme de fabrication

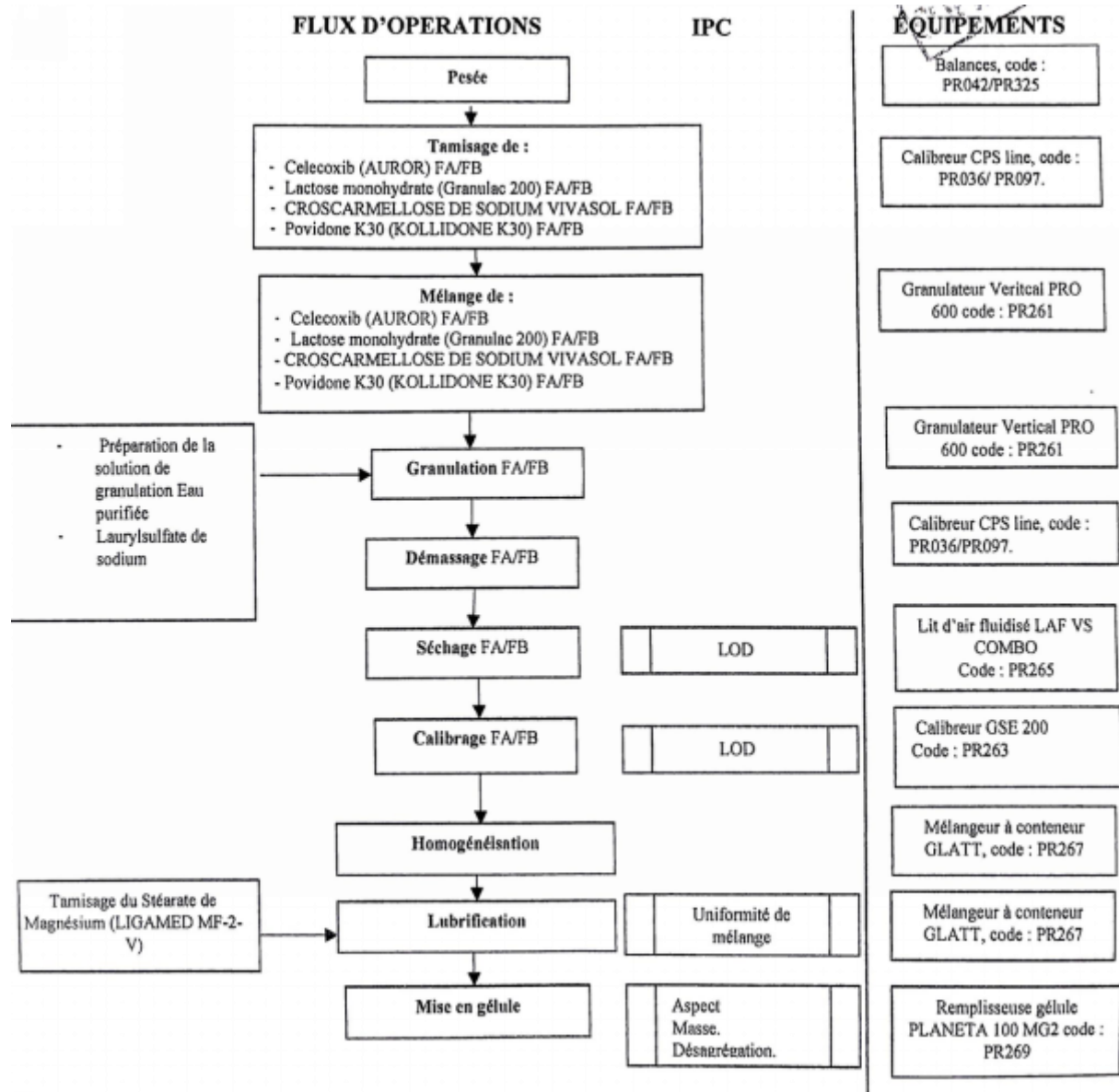


Figure 20 : Flux de fabrication

## 2. Contrôle qualité de Cebrex 200 mg LDM (produit fini)

### 2.1 Contrôle physico-chimique

Suite à la production, une série des tests a été réalisé sur le produit Cebrex 200 mg LDM pour évaluer certaines qualités essentielles, à savoir :

### **2.1.1 Aspect**

Ce test est effectué visuellement à l'œil nu pour confirmer l'aspect et la couleur de la gélule de gélatine et du contenu (la poudre).



**Figure 21** : Gélule de gélatine dure de taille 2

### **2.1.2 Identification et dosage du PA Celecoxib dans le produit CEBREX 200mg LDM**

#### **- Par HPLC**

Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution essai du dosage correspond au temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution standard.

#### **- Par UV**

L'identification de la CELECOXIB LDM 200 mg est réalisé selon la pharmacopée 9.2ème édition par UV double faisceau entre 200 et 400. En mesurant les densités optiques des solutions testées et de la solution référence. L'appareil est constitué d'un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monographique, d'un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance, deux cuves en quartz destinées à contenir la solution à examiner et le blanc, et d'un détecteur qui détecte le signal électrique obtenu et l'envoyer à un enregistreur qui trace le spectre.

#### **➤ Mode opératoire**

##### **- Préparation de la Solution Standard :**

Préparation d'une solution de référence de celecoxib de concentration d'environ **0,016 mg/ml** avec un mélange de solvants : **75%** Acétonitrile et **25%** Eau Purifiée.

- **Préparation de la Solution Essai:**

• Mettre le contenu d'une gélule et sa capsule dans une fiole jaugée de 250 ml. Ajouter 80% du volume total avec le mélange de solvant, agiter pendant 15 minutes, et mettre dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes. Laisser la solution se refroidir à la température ambiante et compléter le volume avec le même solvant, bien mélanger au minimum 5 min. Laisser la solution se reposer environ 30 min. Faire une dilution si nécessaire. Pour obtenir une concentration théorique finale de 0.016 mg/ml. Si nécessaire, filtrer à travers un filtre de 0.45µm. Éliminer les premières gouttes.

- **Conditions Spectrophotométriques :**

**Appareil :** Spectrophotomètre UV-VIS

**Cellule :** cellule en quartz de 1 cm

**Longueur d'onde :** 252 nm

**Référence:** Acétonitrile / eau purifiée 75/25 (v/v)

- **Analyse:**

La densité optique de la solution standard et solutions testés a été déterminée entre 205 nm à 350 nm.

- **Critères d'acceptation :**

Le spectre de la solution essai est compatible avec le spectre de standard avec un maximum approximatif à 252 nm.

### **2.1.3 Masse moyenne**

Pour l'ensemble des gélules du même lot 20 gélules ont été pesés séparément remplies et vides dans l'ordre en utilisant un balance de précision 1 mg.

**-Norme :** 270mg  $\pm$ 10% [243mg-297mg].

La masse moyenne des gélules CELECOXIB LDM 200mg doit se trouve dans les limites de [Mt  $\pm$ 10 %] de la masse théorique qui est 270mg, c'est-à-dire dans l'intervalle 270mg  $\pm$ 10 % [243-297] mg

Si la masse théorique des gélules CELECOXIB LDM 200 mg est dans l'intervalle [243-297] mg, On pourra conclure en se référant aux normes de la PH EUR 9.2ème édition que la gélule satisfait à l'essai d'uniformité de masse si :



- **Deux (02)** gélules au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne  $\pm 10\%$ , 18/20 : Mm  $\pm 10\%$

- **Aucune** gélule ne doit s'écarter de la masse moyenne  $\pm 20\%$ . 20/20 : Mm  $\pm 20\%$ .

#### **2.1.4 Dosage**

Le dosage de CELECOXIB LDM 200 mg est réalisé selon la PH EUR 9.2ème édition par HPLC qui permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. En mesurant les temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution essai et de la solution standard. Aussi déterminer toutes les impuretés dans les préparations expérimentales.



**Figure 22 :** Chromatographie Liquide à Haute Performance

Les préparations et les conditions chromatographiques du dosage sont identiques à celle des substances apparentées. Les essais ont été préparés selon le mode opératoire suivant :

##### ➤ *Mode opératoire*

#### **\*Préparation des solutions**

- **Solution tampon triéthylamine 1% pH 3.0 :**

triéthylamine : Eau (1 : 99 v/v). Bien mélanger minimum 5 min, ajuster le pH à 3.0 + 0.1 en utilisant acide phosphorique ou l'hydroxyde de sodium

- **Diluant :** Méthanol: Eau (75: 25 v/v), bien mélanger minimum 5 min.

- **Solution Standard : (STD).**

50 mg de Celecoxib standard de référence ont été mit dans une fiole de 100 ml, puis leurs l'ajouter 80 ml du diluant, ensuite bien mélanger et mette au bain ultrasons jusqu'à dissolution complète. Le volume complète avec le diluant=0,5 mg/ml.



**Figure 23 :** la Solution Standard

**-Solution essai: (E).**

- Dans une fiole jaugée de 500 ml, introduire le contenu de 5 gélules ainsi que leurs capsules vide
  - ajouter 400 ml du diluant. Agiter pendant 15 minutes.
  - mettre dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes.
  - laisser la solution se refroidir à température ambiante puis compléter au volume avec le même diluant bien mélanger minimum 5 min
  - Laisser la solution se reposer environ 30 min.
  - Faire une dilution de 5 ml de cette solution dans 20 ml avec le diluant
  - Filtrer à travers un filtre à seringue de 0.45µm. Éliminer les premiers millilitres
- C= 0.5 mg/ml.



**Figure 24 :** la Solution essai

• **Procédure**

Les viales remplies avec les différentes solutions, une injection séparative de 10 µL du Blanc, du standard et de l'essai, ont été placées dans le carrousel d'HPLC. Les paramètres de la colonne et le système de gradient utilisés pour HPLC sont illustrés dans les tableaux suivants :

**Tableau 2 :** Conditions chromatographiques pour le test de dosage et substances apparentées.

<b>Colonne</b>	Supelco LC-18-DB. (150×4.6)mm. 5µm ou équivalent
<b>Phase mobile</b>	Méthanol : Solution tampon de triéthylamine 1% pH 3.0 (62 :38 V/V)
<b>Débit</b>	1.0mL /min
<b>Longueur d'onde</b>	254nm
<b>Volume d'injection</b>	10 µl
<b>Température colonne</b>	40 °C
<b>Blanc</b>	Diluant

- **Séquence d'injection :**

**Tableau 3 :** nombre d'injection de blanc et STD et E

<b>Injection</b>	<b>Nombre d'injection</b>
Blanc	1
Solution de standard (STD)	5
Solution essai (E)	3

**-conformité du système chromatographie :**

\*Conformité du système :

Enregistrer les chromatogrammes et déterminer les paramètres suivants

RSD (5 injections STD) ..... ≤ 2.0%

Facteur de trainée de Celecoxib. .... ≤ 1.5

A• Déterminé l'aire de Celecoxib dans chaque solution essai et standard et l'aire de chaque impureté dans la solution essaie

B• Calculer la teneur de Celecoxib selon la formule suivante :

$$\text{Celecoxib \%} = \frac{R_x/R_s \times C_s/C_x \times P_m \times T_s/100}{\times 100 - \text{LOD}/100 \times 100/200}$$

\* Dans laquelle :

R<sub>x</sub> : Aire du pic celecoxib dans la solution essaie

R<sub>s</sub> : Aire moyenne du pic de Celecoxib dans la solution standard

C<sub>x</sub> : Concentration du produit fini dans la solution essai (mg/ml)

C<sub>s</sub>: concentration de Celecoxib dans la solution standard (ng/ml)

P<sub>m</sub>: Masse moyenne des gélules

T<sub>s</sub>: Titre de Celecoxib standard (%) sur sa base

LOD: Taux d'humidité du standard Celecoxib

- **Norme** : (190-210) mg/Cp ou [95%-105%]

- Calculer le pourcentage de chaque impureté en négligeant tout pic dû au blanc et les pics présentant des taux inférieurs à la limite de quantification (0.05%) Toutes les impuretés connues sont identifiées par leur temps de rétention relatif cités dans le tableau ci-dessous

$$\text{Impureté(\%)} = \frac{R_x/R_s \times C_s/C_x \times P_m \times T_s/100}{\times 100 - \text{LOD}/100 \times 100/200}$$

\* Dans laquelle:

R<sub>x</sub> : Aire du pic de l'impureté dans la solution essai

R<sub>s</sub>: Aire moyenne du pic de Celecoxib dans la solution standard

Cx: Concentration de produit fini dans la solution essai (mg/ml)

Cs: Concentration de Celecoxib dans la solution standard, (mg/ml)

Pm : Masse moyenne des gélules.

Ts: Titre du Celecoxib standard (%) sur sa base anhydre.

TOD : Taux d'humidité du standard Celecoxib

**Tableau 4** : les substances apparentées

TTR (temps de rétention relatif)	Impureté
0.17	4-Sulphonamidophenyl hydrazine
0.37	4-methylacetophenone
0.48	SC-64488
0.62	SC-64487
0.84	SC-58762
1.36	SC-62779

### **2.1.5 Uniformité de la teneur**

L'essai suivant est effectué en utilisant les masses individuelles des dix premières gélules obtenues pour chaque gélule de l'essai de la masse moyenne. A partir des résultats du dosage, calculer la teneur en principe actif pour chaque gélule

$$Ti (\%) = (Mi \times T)/Mm$$

\*Dans laquelle :

Ti = Teneur individuelle (mg)

T= Teneur moyenne du principe actif (dosage du lot en %)

Mi = Masse Individuelle des gélules (mg)

Mm = Masse Moyenne du lot (mg)

### **2.1.6 Test de dissolution**

Le profil de libération a été mesurer dans un appareil à dissolution conforme à la pharmacopée européenne en utilisant un appareil à palette tournante de 12 postes

➤ **Mode opératoire**

• **Milieu de dissolution**

10 g de lauryl sulfate de sodium et 6,55g de sodium phosphate tribasique anahyre dans 1000 ml d'eau. Agiter pour dissoudre et ajuster à pH =12 ±0,1.

• **Phase mobile**

Préparation d'une solution de triethylamine à 0,5% : en mettant 0,5g (0.67 ml) de treithyamine dans 100ml d'eau. Bien mélanger. Ajuster le Ph à 7 (±0,1) avec l'acide phosphorique. Faire un autre mélange d'Acétonitrile et du tampon : (55 :45v/v), bien mélanger minimum 5 min

• **Solution standard**

Dissoudre 20mg de celecoxib standard de référence dans 200 ml de milieu de dissolution 2ml d'ACN peut être ajoutés pour dissoudre la substance .C=0,1 mg/ml.

• **Solution essai(E) : Se fait sur 6 gélules**

Mettre 1000 ml du milieu de dissolution dans chaque récipient et laisser l'appareil s'équilibré à une température de 37± 0,5 °C avec une gélule dans chaque récipient, opérer à une vitesse de 50 rpm. A la fin des 45mn, des échantillons de 10 ml ont été prélevés de chaque récipient, et filtrer à travers un filtre ou seringue de 0.45 Um .C=0.1 mg/ml. 1.6.

• **La Dissolution**

- Procédure :

Les viales remplis avec les différentes solutions, une injection séparative de 5µL du Blanc (milieu de dissolution), du standard et de l'essai, ont été placées dans le carrousel d'HPLC.

Les paramètres de la colonne, le système de gradient utilises pour HPLC et de séquence d'injection sont illustrés dans les tableaux suivants :

**Tableau 5** : Les conditions opératoires du test de dissolution

Appareil	USP type 2 ( palette )
Vitesse de rotation	50 rpm
Milieu de dissolution	Sodium phosphate tribasique anhydre 0.04M contenant 1% de sodium lauryl sulfate à ph = 12±0.1
Volume	1000ml
Température	37 °C ± 0.5 °C
Durée	45 min

-Les conditions chromatographique :

Colonne ..... Zorbax SB-C8. (70×4.6)mm , 3.5 -um ou équivalent

Phase mobile. .... Acétonitrile

Débit. .... 1.5ml / min

Longueur d'onde. .... 256 nm

Volume d'injection. .... 5 ul

Température colonne. .... ambiante

- Calcul :

Calculer la teneur de célécoxib dissout selon la formule suivante :

$$\text{Celecoxib \%} = \frac{R_x}{R_s} \times \frac{C_s}{C_x} \times \frac{T_s}{100} \times 100 - \text{LOD} / 100 \times 100 / 200$$

\*Dans laquelle:

R<sub>x</sub> : Aire du pic de l'impureté dans la solution essai

R<sub>s</sub>: Aire moyenne du pic de Celecoxib dans la solution standard

C<sub>x</sub>: Concentration de produit fini dans la solution essai (mg/ml)

C<sub>s</sub>: Concentration de Celecoxib dans la solution standard, (mg/ml)

T<sub>s</sub>: Titre du Celecoxib standard (%) sur sa base anhydre.

TOD : Taux d'humidité du standard Celecoxib

Norme : Q = 75% (Q+5 ≥ 80 %) après 45 min.

**Tableau 6** : les Critères d'acceptation

Niveau	Nombre d'unités examinés	Critère d'acceptation
S1	6	Aucune unité n'est inférieure a Q+5 (80%).
S2	26	La moyenne des 12 unités (S1+S2) est 2 Q (75%) et aucune unité n'est inférieure a Q-15 (60 %)
S3	12	La moyenne des 24 unités (S1+S2+S3) 2 Q (75%). Au maximum 2 unités peuvent être inférieures à Q-19160 %) et aucune valeur n'est inférieure a 0-25 (50%).

## **2.2 Contrôle microbiologique de Cebrex 200 mg LDM (produit fini)**

Pour les tests microbiologiques de stabilité de produit fini Cebrex LDM 200mg, cinq 05 boites ont été prélevées au hasard et à différents niveaux de production.

- **Préparation de l'échantillon**

Déblisterer aseptiquement 31 gélules (l'équivalent de 10 g de Cebrex LDM 200mg), dans 90 ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium stérile TSE (ph=7.0),

Mettre au bain marie à 40°C pour faciliter la dissolution du produit et mélanger soigneusement au vortex de temps à autre.

- **Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT)**

**Norme :** Pas plus de  $10^3$  UFC/g

- **Milieu de culture :** TSA

- **Nombre de boites :** Deux boites + Une boite de témoin négatif

- **Technique d'ensemencement :** En profondeur

- Introduire dans chacune des deux boites 1ml de l'échantillon préparé, ajouter 15-20ml du milieu gélosé liquéfié et maintenu en surfusion à 45°C, Mélanger soigneusement les boites en effectuant des mouvements en forme de C et de 8.

- **Durée et temps d'incubation :** Inverser les boites et incuber à 30-35°C médiane 33°C pendant 3-5 jours.

Préparer un témoin négatif.

- **Dénombrement des levures et moisissure totales(DLMT)**

- **Norme :** Pas plus de  $10^2$  UFC/g

- **Milieu de culture :** SDA

- **Nombre de boites :** Deux boites + Une boite de témoin négatif.

- **Technique d'ensemencement :** En profondeur.

Introduire dans chacune des deux boites 1ml de l'échantillon préparé, ajouter 15-20ml du milieu gélosé liquéfié et maintenu en surfusion à 45°C, Mélanger soigneusement les boites en effectuant des mouvements en forme de C et de 8.



- **Durée et temps d'incubation:** Inverser les boîtes et incuber à 20-25°C médiane 23°C pendant 5-7 jours.

- Préparer un témoin négatif.

- **Recherche *Escherichia coli***

Norme : Absence/g

- **Pré-incubation :**

Ensemencer 10ml de l'échantillon dans 100ml du milieu liquide TSB, incuber à 30-35°C médiane 33°C pendant 18-24heures. - Sélection et subculture :

Transférer 1ml du contenu dans 100ml de milieu liquide MacConkey, incuber à 42-44°C médiane 43°C pendant 24-48heures.

Repiquer sur milieu gélosé MacConkey et incuber à 30-35°C médiane 33°C pendant 18-72heures. - Préparer un témoin négatif.

**Tableau 7 :** Normes de conformité

Norme flore Dénombrée	Produit conforme	
	Limite d'acceptation	Limite maximale d'acceptation
DGAT	$\leq 10^3$ UFC/g	$\leq 2 * 10^3$ UFC
DMLT	$\leq 10^2$ UFC/g	$\leq 2 * 10^2$ UFC

# **RÉSULTATS ET DISCUSSION**

## VI. Résultats et discussion

La présente étude a pour but de suivre la production et le contrôle qualité d'un médicament non obligatoirement stérile de la famille des anti-inflammatoires « Cébrex 200 mg LDM », et de confirmer sa conformité aux normes recommandées par la pharmacopée européenne.

### 1. Contrôle qualité de Cebrex 200 mg LDM (produit fini)

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques (Ph. Eur, 2019). Et consiste à déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...), identifier et doser le ou les principes actifs, déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification, déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, pH, ...) (Bouchard, 2009). La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production (Bonnet, 2007) en l'occurrence ; contrôle des matières premières (substance(s) active(s) et excipients), contrôle in-process des produits semi-finis et contrôle du produit fini (Le Hir et *al.*, 2001; Ph. Eur, 2016).

Dans ce chapitre, on va présenter les résultats obtenus par le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du médicament CEBREX 200 mg, afin de déterminer leur conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition.

### 1.1 Contrôle physico-chimique

#### 1.1.1 Aspect

Les résultats des tests de l'aspect de Cebrex 200 mg LDM sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 8:** Aspect des gélules de Cebrex 200 mg LDM

Test	Norme	Résultats
Aspect	Gélule de gélatine dure de taille 02 et d'une couleur Tête : blanche opaque Corps : blanc opaque. Contenu : poudre de couleur blanche.	<b>Conforme</b>

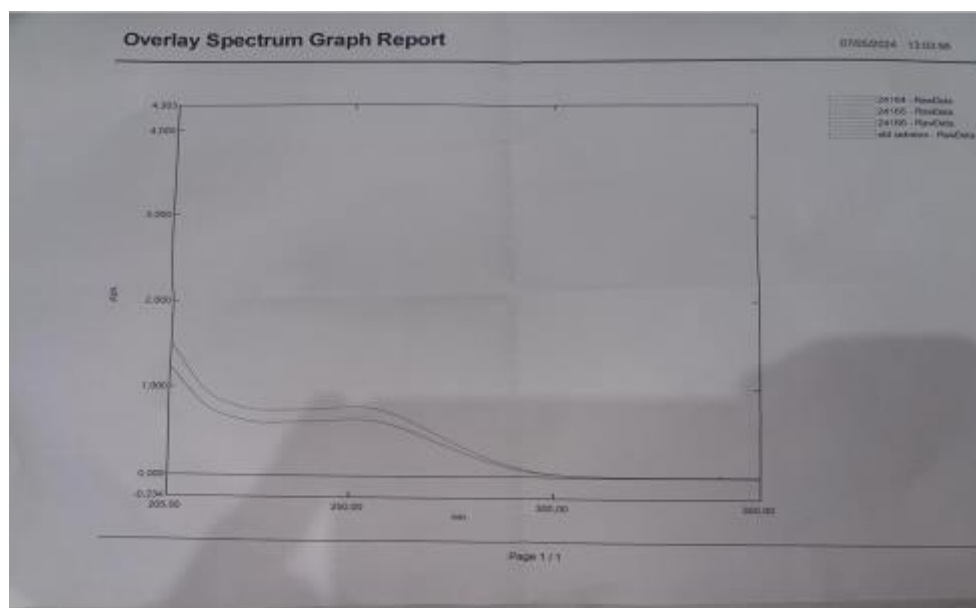
Les résultats obtenus indiquent que l'aspect des gélules Cebrex 200 mg LDM satisfait aux critères de la pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition.

### 1.1.2 Identification

Les résultats de l'identification du PA **Celecoxib**, par HPLC et par UV sont présentés dans le tableau ci-dessous, et dans la figure 25.

**Tableau 9** : L'identification du Celecoxib

Test	Norme	Résultats
<b>Identification</b>	- <b>Par HPLC</b> : le pic de rétention du pic principal de la solution standard doit être identique à celui de la solution essai en analysant les chromatogrammes de dosage.	<b>Conforme</b>
	- <b>par UV</b> : le spectre UV du pic principal de la solution standard doit être identique au spectre UV de la solution essai en analysant les chromatogrammes du dosage.	<b>Conforme</b>



**Figure 25** : le spectre UV du pic principal de la solution standard et la solution essai de Celecoxib LDM

La spectroscopie UV-Visible permet d'accéder qualitativement à des renseignements quant à la nature des liaisons présentes au sein de l'échantillon mais également de déterminer quantitativement la concentration d'espèces absorbant dans ce domaine spectral (Lévy ; 2012).

La figure 25 montre que les spectres UV du pic principal de la solution standard et la solution essai de Celecoxib LDM sont identiques, On constate que le médicament est conforme.

**1.1.3 Masse moyenne**

Après avoir pesé les 20 gélules pleines et vide, la masse de la poudre a été calculée en fonction de la différence entre les masses des gélules pleines et vide. Les conclusions tirées sont exposées dans le tableau 10.

**Tableau 10** : la masse moyenne de Cebrex 200 mg LDM.

Cebrex 200 mg						
Lot	Gls remplis	Gls vides	Poudre	Moy	min	Max
24164	350.3	77.4	272.9	273.60	265	278.9
	349.8	75.8	274			
	347.3	77.4	269.9			
	347.2	74.7	272.5			
	347.7	76.3	271.4			
	354	75.1	278.9			
	351.2	78.1	273.1			
	349.8	76.2	273.6			
	346	75.3	270.7			
	345.8	74.5	271.3			
	348.2	78.2	270			
	350.2	75.4	274.8			
	354.3	78.5	275.8			
	350.7	75.6	275.1			
	353.1	74.8	278.3			
	353.9	76.4	277.5			
	353.4	77.3	276.1			
	341.7	76.7	265			
	353	77.2	275.8			
	351.3	76	275.3			

Les résultats figurant dans le tableau ci-dessus présentent les différentes masses obtenues dont :

- La masse individuelle minimale des gélules remplies est 347.2 mg par ailleurs la masse maximale est 354.4 mg.
- La masse individuelle minimale des gélules vides est 74.5 mg par ailleurs la masse maximale est 78.5 mg.
- La moyenne de la masse minimale entre les gélules (remplies plus vides) du lot contrôlé est 265 mg, par ailleurs la masse maximale est 278.9 mg.
- La masse moyenne totale est estimée égale à 273.6 mg.

-Les résultats démontrent que les masses moyenne (273.60) sont compris dans l'intervalle exigé par la PHE 10 ième édition.

#### **1.1.4 Uniformité de masse**

Les résultats de ce test sont présentés dans le tableau ci-dessou.

**Tableau 11** : les résultats du test de l'Uniformité de masse

<b>Test</b>	<b>Spécification</b>	<b>Norme</b>	<b>Résultats</b>
Uniformité de masse	± 10%	18/20	<b>Conforme</b>
	± 20%	20/20	

Les résultats sont réponsus aux normes : deux gélules au maximum peuvent s'écarter de contenu moyen± 10% et aucune gélule ne doit s'écarte de contenu moyen ± 20% ce qui confirmer l'identité de contenu (poudre) des gélules Cebrex LDM, et sont satisfait aux critères de la pharmacopée européenne 10-ème édition

#### **1.1.5 Dosage**

Le dosage de la solution standard et essai se fait par HPLC. Les résultats de dosage sont présentés dans les Figures 26 et 27.

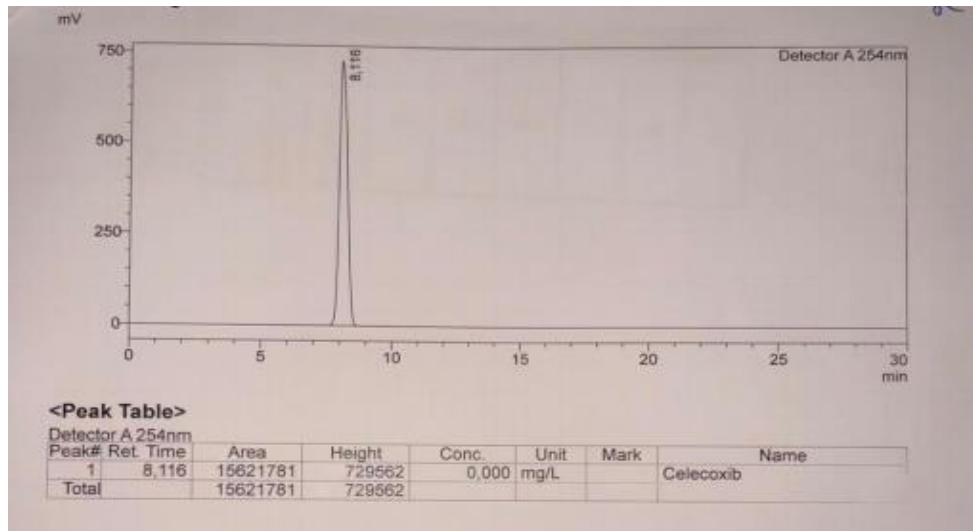


Figure 26 : Chromatogramme de la solution standard

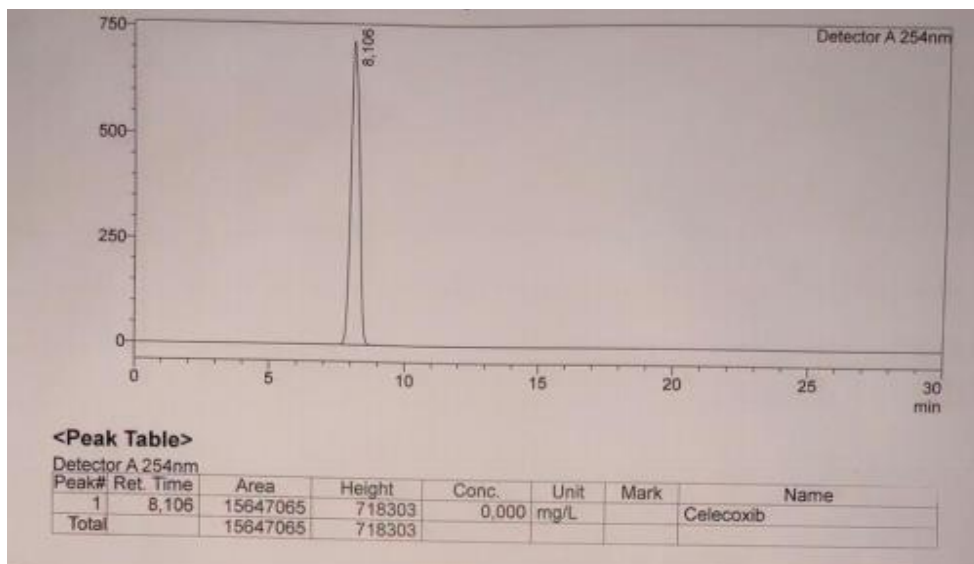


Figure 27 : Chromatogramme de la solution essai

Pour convertir les aires données par HPLC en pourcentage on applique la formule suivante :

$$T = Ae/At \times Ct/Ce \times T/100 \times (100-LOD)/100 \times Pm \times 100/200$$

Dont :

Ae : aire de l'échantillon

At : aire de standard

Ct : concentration de standard

Ce : concentration de l'échantillon

T : le titre de standard

LOD : la teneur en eau du standard

La teneur de celecoxib est calculée comme suit

**Tableau 12 :** exemple de calcul

Dosage de Cebrex 200mg								
lot	A ESSAI	AIR STD	P STD	P ESSAI	M MOY	T	LOD	%
21128	15647065	15621781	50.2	1353.8	271.01	100.2	0.1	100.755804

**Tableau 13 :** les résultats de dosage.

Test	Spécification	Norme	Résultats
<b>Dosage</b>	RSD : 0.1 %.	$\leq 2.0\%$	<b>Conforme</b>
	Temps de rétention du pic principal de la solution essai (8.106).	Identique ou proche à celui de la solution standard (8.116).	<b>Conforme</b>
	Le pourcentage Cebrex LDM (%) : 100.755804%.	[95% -105%].	<b>Conforme</b>

- Le temps de rétention du pic principal de Cebrex 200 mg (8.106 min) est proche à celui de la solution standard (8.116 min) est ça qui confirmé l'identité de principe actif.
- Le pourcentage Cebrex LDM est 100.755804% et cette valeur fait partie du cadre de la norme [95%-105%].

Les résultats obtenus indiquent que le teneur du principe actif est conforme, et satisfait aux critères de la pharmacopée européenne 10-ème édition.

### 1.1.6 Test de dissolution

Ce Test est réalisé sur 6 gélules, les résultats sont résumés dans le tableau suivant

**Tableau 14 :** Résultats de dissolution



Cebrex 200 mg dissolution							
2416 cp 2	1047497	1055206	20.2	200	100.2	0.1	100.36

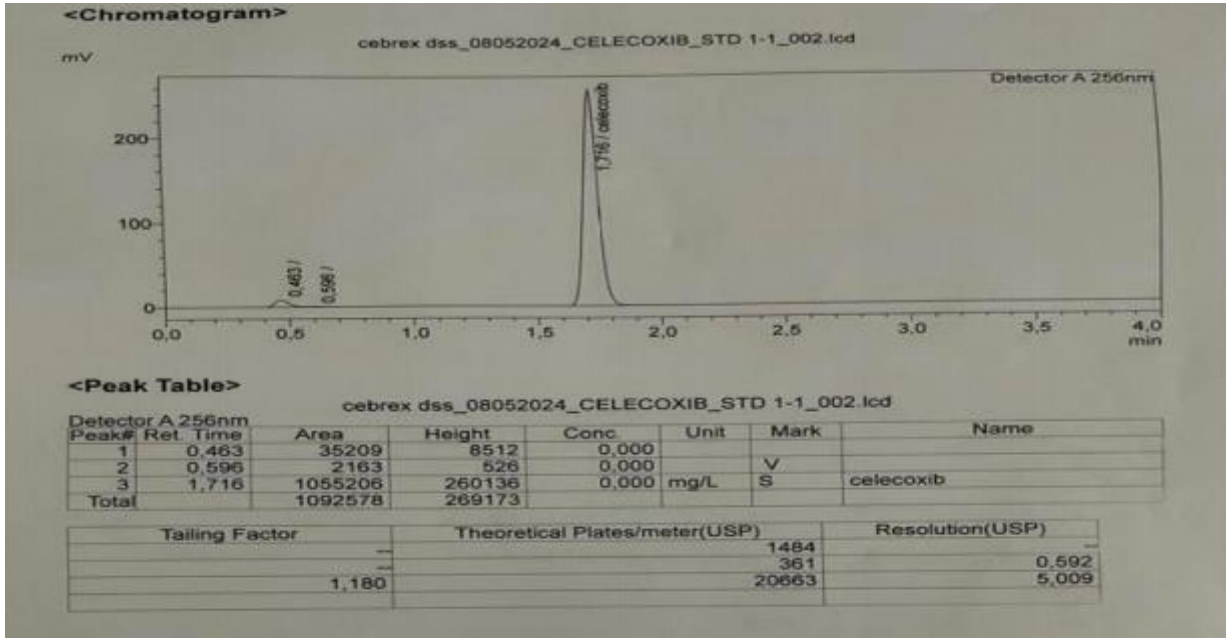


Figure 28 : Chromatogramme du pic principal du temps de rétention de la solution standard du test de dissolution.

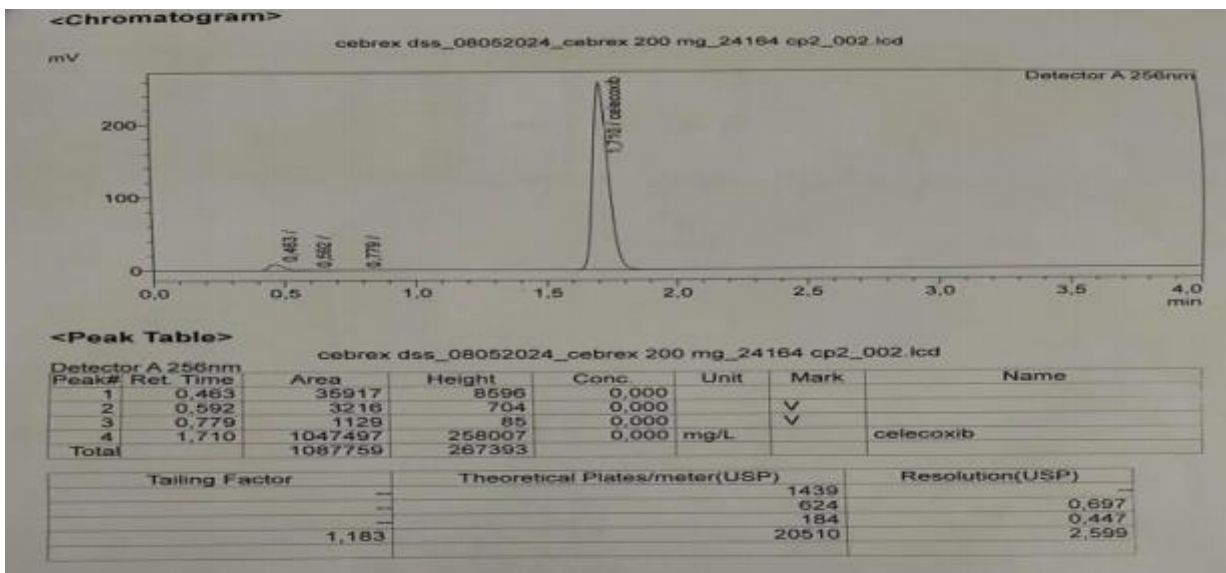


Figure 29 : Chromatogramme du pic principal du temps de rétention de la solution essai du test de dissolution.

- Le temps de rétention de la solution standard (1.716 minutes) est compatible ou proche à celui de la solution essai Cebrex LDM (1.710 minutes), c'est qui confirmer et attestera de l'identité de la pureté du concept actif.
- Tous les résultats obtenus démontrent que le produit Cebrex LDM est conforme, et répondant aux critères de la pharmacopée européenne 10-ème édition.

**1.1.7 Test de l'uniformité de teneur par uniformité de masse**

Les résultats de ce test sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 15** : les résultats d'uniformité de la teneur

UT par variation de masse cebrex 200 mg										
	Mi	T	Mm	Ti	min	max	moy	k	s	va
24164	272.9	99.7	273.6	99.44	98.35	101.63	99.42	2.4	0.91	2
	274	99.7	273.6	99.85						
	269.9	99.7	273.6	98.35						
	272.5	99.7	273.6	99.30						
	271.4	99.7	273.6	98.90						
	278.9	99.7	273.6	101.63						
	273.1	99.7	273.6	99.52						
	273.6	99.7	273.6	99.70						
	270.7	99.7	273.6	98.64						
	271.3	99.7	273.6	98.86						

**-Exemple de calcule :**

$$Ti\% = Mi \times T / M$$

$$Ti\% = 272.9 \times 99.7 / 273.6 = 99.44$$

On conclut que les teneurs individuelles en substances actives des unités composant l'échantillon sont dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon. Les résultats sont satisfaisants au test d'identification en se basant sur les spécifications de la pharmacopée.

### **1.2 Contrôle Microbiologique Cebrex 200 mg LDM ( Produit Fini )**

L'analyse microbiologique de substances pharmaceutiques pour la fabrication de produits finaux sont prescrites par les pharmacopées des différents marchés. Elles doivent être effectuées par un laboratoire accrédité BPF. Dans ce cas le contrôle microbiologique est l'un des tests de stabilité qui a pour but d'assurer la régularité et la stabilité des produits, C'est tests doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

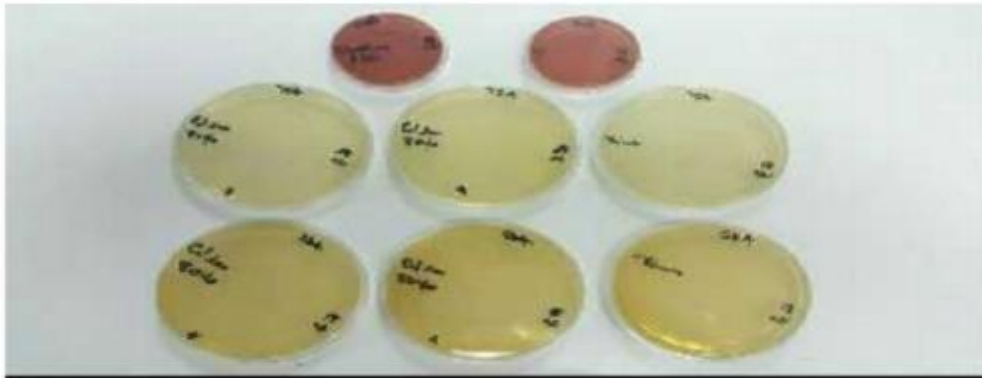
L'analyse microbiologique de produit fini reflète sa pureté microbiologique affirmée par l'absence totale des bactéries totaux ainsi que l'absence de *Escherichia coli* et levure et moisissures, ceci témoigne le respect des conditions de conservation au niveau du magasin de stockage.

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini Cebrex LDM 200 mg sont récapitulés dans le tableau 16

**Tableau 16 :** Résultat d'analyse Microbiologique

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

Selon la pharmacopée européenne, le produit fini (Cebrex LDM 200 mg) est satisfait à l'essai, dont il y a une absence totale de germes aérobies mésophile viable totaux, des levures et moisissures, Ainsi pour les germes spécifiques d'*E.coli*, et ce indique que le produit fini est conforme.



**Figure 30** : résultats d'analyse microbiologique de Cebrex LDM.

Selon la pharmacopée européenne 9.2ème édition, le produit Cebrex LDM 200 mg est satisfait aux exigences du contrôle microbiologique dans lequel il y'a :

- Absence totale de germes aérobie mésophile viable totaux et des levures et moisissures.
- La recherche d'*E. coli* a marqué l'absence totale des colonies rouges non colloïdes et par conséquent l'absence d'*E. coli*. Et ceci indique que le produit est conforme et stable.

Cette qualité microbiologique s'explique par l'efficacité de la désinfection du matériel et des locaux, le contrôle des règles d'hygiène, les bonnes conditions qui assurent la conservation des produits finis, et le respect total de Bonnes pratiques de fabrication (BPF).

# CONCLUSION

## **V. CONCLUSION**

Avant de mettre le médicament sur le marché, une étape importante et nécessaire est franchie, à savoir le contrôle physico-chimique et microbiologique, afin de s'assurer de la qualité du produit qui sera délivré aux patients. Par conséquent, les entreprises pharmaceutiques doivent prouver que les méthodes utilisées lors de ce contrôle sont valides et que leur produit est exempt de tout dommage.

Dans cette étude, nous avons découvert les différentes étapes de production du médicament « Cebrex 200 mg LDM » et exploré en profondeur les analyses physico-chimiques et microbiologiques appliquées à la production des médicaments.

Les analyses physico-chimiques sont essentielles pour garantir la qualité et l'efficacité des produits pharmaceutiques, en évaluant des paramètres tels que la solubilité, la stabilité, et la composition chimique. Parallèlement, les analyses microbiologiques jouent un rôle crucial dans la sécurité des médicaments en identifiant et en quantifiant les micro-organismes présents, assurant ainsi que les produits sont exempts de contamination et adaptés à l'utilisation humaine.

Les résultats obtenus au cours de cette étude démontrent clairement que l'intégration rigoureuse de ces analyses dans le processus de production pharmaceutique permet non seulement de respecter les normes réglementaires, mais aussi d'améliorer la confiance des consommateurs envers les produits médicaux. En particulier, les études de cas analysées ont montré que les entreprises pharmaceutiques qui investissent dans des technologies avancées pour ces analyses peuvent réduire les coûts à long terme en évitant les rappels de produits et en augmentant l'efficacité de la production.

En conclusion, la mise en œuvre systématique des analyses physico-chimiques et microbiologiques est indispensable pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments. Ces analyses contribuent à la fabrication de produits pharmaceutiques fiables, sécurisés et efficaces, renforçant ainsi la santé publique et la confiance dans l'industrie pharmaceutique. Pour aller de l'avant, il est recommandé de continuer à innover dans ces domaines et d'adopter de nouvelles technologies analytiques pour répondre aux défis émergents et aux exigences réglementaires en constante évolution.

RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

## VI. Références Bibliographiques

### -A-

- **A F. Bais, R. L. McKenzie, G. Bernhard, P. J. Aucamp, M. Ilyas, S. Madronich et K. Tourpali. (2015).** « Ozone depletion and climate change : impacts on UV radiation », *Photochem. Photobiol. Sci.*, vol. 14, 2015, p. 19–52
- **Ali A, Ahmed IS, Sheraz MA, Ali J.(2013).** Disintegrants: A critical review. *J Pharm Sci Res.* ;5(4):93-98.
- **Allen, L. V. Jr., & Popovich, N. G. (2009).** *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.* Lippincott Williams & Wilkins.
- **Allen, Loyd V. and Nicholas G. Popovich. ,(2013).** "Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems." Lippincott Williams & Wilkins,
- **Ansm. (2013).** guide des bonnes pratiques de fabrication
- **Ansm. (2016).** Le code de la santé publique article l. 5121-15
- **ARNOLD, T. (2019).** Thèse de doctorat d'état en pharmacie. Implémentation de nouveaux poinçons en compression suite à des problèmes d'épaisseur en conditionnement.
- **Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2020).** Monitoring the safety of medicines. In D. M. Knipe & M. A. McKee (Eds.), *Oxford Textbook of Public Health* (6th ed., Vol. 1). Oxford University Press.u
- **Aulton, M. E., Taylor, K. M. G. (2017).** "Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines." Churchill Livingstone.

### -B-

- **Bengeloun F. 2015.** Voies d'administration et formes pharmaceutiques.
- **Bresalier RS, Sandler RS et Quan H.(2005).** Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* ;352(11):1092-1102.
- **Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (Eds.). (2018).** *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.* McGraw-Hill Education.



- **Buclin, Foley et Livio,(2019)**. « Pharmacovigilance, hémovigilance, vaccinovigilance, tératovigilance... : Quelles retombées imprévues pour les patients, les intervenants de santé et les systèmes de soins ? », *Anthropologie & Santé*, n° 19, - Mathieu Guerriaud, « Droit pharmaceutique

**-C-**

- **C. Prudhomme. (2014)**. Guide des Médicaments, Maloine, 5<sup>e</sup> édition,

-**Caroline Moermond, Amy Beasley, Roger Breton, Marion Junghans, Ryszard Laskowski, Keith Solomon et Holly Zahner. (2017)**. « Assessing the reliability of ecotoxicological studies: An overview of current needs and approaches », *Wiley*, vol. 13, n° 4, 30 janvier 2017, p. 640–651

- **Chast F. (2016)**. Médicaments en 100 questions ; taillandier

- **Cohen Y, Jacquot C. (2008)**. Abrégé Pharmacologie. 6e édition. Paris : ELSEVIER MASSON.

- **Cronstein, B. N., Bertino Jr, J. R. (Eds.). (2001)**. "The Molecular and Cellular Therapeutics of Anesthesia." Springer Science & Business Media.

**-D-**

- **Diaz Pulido .(2015)**. Conférence Matières premières : la politique européenne [archive] ; Commission européenne, Belgique, 04 juin , Colloque

- **Djamila A. (2010)**. Thèse de doctorat : Synthèse, étude physico-chimique et pré formulation d'un dérivé PYRIDO [3,2g] QUINOLEINE TRIMETHYLE. Marseille. Université de la Méditerranée.

**-E-**

- **Elsevier Masson . (2016)**. [archive] », sur [elsevier-masson.fr](http://elsevier-masson.fr) (ISBN 9782294747564, consulté le 2016).

- **Ernoul R. (2013)**. Le grand livre de la qualité : management par la qualité dans l'industrie, une affaire de méthodes édition afnor page 17-23.

-**European Pharmacopoeia Commission. (2020)**. Water for pharmaceutical use. In European Pharmacopoeia (10th ed., Vol. 1). Council of Europe.

**-G-**

- **Gad, S. C. (2008).** Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes
- **Gad, S. C. (Ed.). (2016).** "Good Laboratory Practice Regulations." CRC Press
- **Ghebaour, A., & Paraschiv, I. (2012).** Pharmaceutical Technology in Pharmacy Practice. In T. M. Gruia & L. D. Gruia (Eds.), Pharmacy Practice (pp. 21–50). InTech. <https://doi.org/10.5772/30789>
- **Ghebaour, A., & Paraschiv, I. (2012).** Pharmaceutical Technology in Pharmacy Practice. In T.M. Gruia & L. D. Gruia (Eds.), Pharmacy Practice (pp. 21–50). InTech. <https://doi.org/10.5772/30789> Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., Knollmann, B. C. (Eds.). (2011).
- **Gohel MC, Jogani PD. (2005).** A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharm Sci ;8(1):76-93.
- **Grandin M. ; (2013).** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne [Thèse]. Angers : Université Angers

**-H-**

- **Holloway.K . (2004).** Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique
- [https://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes\\_pratiques\\_de\\_fabrication](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes_pratiques_de_fabrication)

**-I-**

- **ICH Q10. (2013).** Système qualité pharmaceutique.

**-K-**

- **Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. (Eds.). (2017).** "Basic and Clinical Pharmacology." McGraw-Hill Education.
- **Khomane KS, More HN, Mali RG, Pawar SP.(2013)** Study of pharmaceutical excipients used in tablets formulation. Pharm Innov.;2(6):61-68.

- **Kivitz, A. J., Nayiager, S., Schimansky, T., Lu, T., DeTora, L., & Walker, D. (2001).** Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *American Journal of Gastroenterology*, 96(4), 1019-1027

**-L-**

- **Lanet j, (1991).** La qualité pharmaceutique. Edition santé. p : 23

- **Lanoux B, Lerch C, Bénézech D, Lambert G. (2003).** Système comparaison de deux cas d'implantation de l'ISO9001. Documentaire de l'assurance qualité et structure des processus .vol 8, no 4.), les anti-inflammatoires non-steroidiens. Module de Pharmacologie Clinique DCEM3. Faculté de Médecine de Strasbourg;

- **Le dorze H. (2003).** Normes équipement et matériel de laboratoire. Tome2. France : AFNOR.

- **Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard, C. Charrueau et S. Crauste-Manciet. (2016).** *Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, Elsevier Masson, , 10<sup>e</sup> éd.

**-M-**

- **Mallikarjun, M. S., & Rajendraprasad, N. (2015).** Evaluation of Effect of Sodium Lauryl Sulfate on Oral Mucosa: A Review. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 27(4), 576-579.

- **Martindale.(2017).** The Complete Drug Reference. 39th ed. London, UK: Pharmaceutical Press;

- **Mathieu Guerriaud. (2016).** « Droit pharmaceutique [archive] », sur *www.elsevier-masson.fr*, Elsevier Masson, 2016 (ISBN 9782294747564, consulté le 8 juillet

- **Moussaoui. (2012).** A, Dahman M. Contrôle physico-chimique, microbiologique et pharmacotoxicologique d'un anti-inflammatoire Kétoprofène [Mémoire]. Blida : Université Saad Dahlab ;

- **Muster, D. (2005).** Médicaments de l'inflammation. Edition Elsevier Paris. 21-29

**-N-**

- **Nathalie Mayer.(2020).** « Principe actif [archive] », sur futura-sciences.com, Futura (consulté le 13 janvier ).
- **Nicolas Jean-François, Florence Cousin and Jean Thivolet (2001).** Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. John Libbey Eurotext, 2001, 55-58.

**-P-**

- **Parikh, D. M. (2017).** Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology.
- **Parikh, D. M. (Ed.). (2015).** "Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology." CRC Press.
- **Prabhakar K, Afreen S, Siddique K, Afroz S, Yasmin S. (2015).** Capsule Filling Machines: Size, Types, Working Principle, Parts and Operation. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. ; 6(5): 1923-1929.

**-R-**

- **R Onahès., B Devaller. (1988).** Chimie générale. 4ème édition. Raymond -www.doc-etudiant.fr/Sciences/Pharmacie/Expose-Les-excipients pharmaceutiques- 42048.html .
- **Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2019).** Rang & Dale's Pharmacology (9th ed.). Elsevier.
- **Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2019).** Rang & Dales Pharmacology (9th ed.). Elsevier.
- Rantanen J, Khinast J. (2006), Pharmaceutical Spray Drying: Predicting the particle size distribution of a pulmonary drug during spray drying. Chem Eng Sci. 2006;61(3):910-922. doi:10.1016/j.ces.2005.06.018.
- **Ricciotti E, FitzGerald GA.(2011).** Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. ;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
- **Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E. (Eds.). (2009).** Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th ed.). Pharmaceutical Press.
- **Ruddy, S., Harris, E. D., Sledge, C. B. (Eds.). (2000).** Kelley's Textbook of Rheumatology (6th ed.). W.B.Saunders Company.

**-S-**

- **Sattar M, Sayed OM, Lane ME.(2014).** Oral transmucosal drug delivery--current status and future prospects. *Int J Pharm.* Aug 25;471(1-2):498-506.
- **Searle, R., & Skinner, R. (2016).** *Pharmaceutical Packaging Technology.* 2nd ed.
- **Sébastien M., Mathieu G., Nicolas C. (2014).** *Bases fondamentales en pharmacologie :*
- **Segeon, T. (2005).** *Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot: exemple de comprimés et gélules. Thèse de doctorat en pharmacie, Université d'Henri Poincaré-Nancy.*
- **Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., ... & Makuch, R.(2000).** *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Jama, 284(10), 1247-1255.*

**-T-**

- Taïba, I., Boumahrat, M., Boulifa, A. (2017).** *Evaluation de l'activité anti inflammatoire, analgésique, antioxydante et antipyrétique de la plante médicinale*
- **Trabsa, H. (2015).** *Activité antioxydantes et anti-inflammatoire des fractions des plantes :sedumsediforme et lyciumarabicum .Thèse de doctorat en sciences Spécialité : Biochimie. Université ferhetabbassétif 1.19*

**-U-**

- **United States Pharmacopeia. (2020).** *Chapter 1; Water for Pharmaceutical Purposes. InUnited States Pharmacopeia and National Formulary (USP 43–NF 38). United States Pharmacopeial Convention.*

**-V-**

- **Vane J.R. (1971).** *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol. ; 231 (25) :232-5 .*

**-W-**

- **WHO.(2016).** *Guidelines on packaging for pharmaceutical products, technical report series n°902*

- **WHO:(2016)**; Guidelines on validation – appendix 6: validation on qualification of systems, utilities and equipment
- **Wiam D. (2013)**. Projet fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur en chimie industrielle : études des interactions physico-chimiques des bêtabloquants avec les excipients. Université de Carthage.
- **Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A (2018)**. Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* ;9(1):143-150.
- **Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., et Rangaswami, J. (2018)**. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and disease*, 9:1, 143 Algérienne *Salvia Officinalis.L. Mémoire de Master en Biologie spécialité : Toxicologie. Université Frères Mentourie. Constantine. 2-14.*

# RÉSUMÉS

## VII. Résumé

L'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) Cebrex fait partie du sous-groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (anti-COX2). Des prostaglandines sont produites par le corps humain, ce qui peut entraîner une douleur et une inflammation. Dans les maladies comme la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose, il est plus produit par l'organisme. Son action consiste à réduire la production de ces substances, ce qui permet ainsi de réduire la douleur et l'inflammation. Afin de garantir l'efficacité thérapeutique du Cebrex 200 mg et sa qualité marchande, il est essentiel de mener des études de stabilité afin de garantir que ses propriétés essentielles ne se modifient pas ou se modifient au mieux dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption. Il est essentiel d'assurer une surveillance adéquate et continue de ces études, en prenant en considération les conditions de conservation pendant le stockage et pendant l'utilisation doivent également être définies pour évaluer la durée de validité des produits. Le contrôle microbiologique et physicochimique constitue une étape primordiale pour la libération d'un produit fini conformément aux spécifications préétablies parmi lesquelles : Aspect, Identification, Masse moyenne, Uniformité de masse, Dosage par HPLC, Uniformité de la teneur, Dissolution, Substance apparentées et Tests microbiologiques (DGAT, DLMT, la recherche de *E. coli*) au sein du laboratoire de contrôle qualité du groupe LDM. En se référant principalement à la pharmacopée européenne 10ème édition, les résultats d'analyse ont montré que les gélules de Cebrex LDM 200 mg sont de bonne qualité.

**Mots clés :** Cebrex LDM 200 mg , contrôle physico-chimiques , contrôle microbiologique , Pharmacopée Européenne



## **Abstract**

The nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) Cebrex is part of the subgroup of selective cyclooxygenase-2 (anti-COX2) inhibitors. Prostaglandins are produced by the human body, which can lead to pain and inflammation. In diseases like rheumatoid arthritis and osteoarthritis, it is produced more by the body. Its action consists of reducing the production of these substances, which thus reduces pain and inflammation. In order to guarantee the therapeutic effectiveness of Cebrex 200 mg and its marketability, it is essential to carry out stability studies to ensure that its essential properties do not change or change at best in tolerable proportions until its date of expiry. It is essential to ensure adequate and continuous monitoring of these studies, taking into consideration the conservation conditions during storage and during use must also be defined to assess the validity period of the products. Microbiological and physicochemical control constitutes an essential step for the release of a finished product in accordance with pre-established specifications including: Appearance, Identification, Average mass, Mass uniformity, HPLC determination, Content uniformity, Dissolution, Related substances and Tests microbiological (DGAT, DLMT, E. coli research) within the quality control laboratory of the LDM group. Referring mainly to the European Pharmacopoeia 10th edition, the analysis results showed that Cebrex LDM 200 mg capsules are of good quality.

**Keywords:** Cebrex LDM 200 mg , physic-chemical control , microbiological control , European Pharmacopoeia

## ملخص

يعد الدواء المضاد للالتهابات غير الستيرويديّة (NSAID) سيبركس جزءاً من مجموعة فرعية من مثبطات إنزيمات الأكسدة الحلقية الانتقائية-2) المضادة لـ (COX2). يتم إنتاج البروستاجلاندين في جسم الإنسان، مما قد يؤدي إلى الألم والالتهاب. في أمراض مثل التهاب المفاصل الروماتويدي وهشاشة العظام، يتم إنتاجه أكثر من قبل الجسم. ويتمثل عملها في الحد من إنتاج هذه المواد، مما يقلل بالتالي من الألم والالتهاب. من أجل ضمان الفعالية العلاجية لـ Cebrex 200 mg وقابليته للتسويق، من الضروري إجراء دراسات الثبات للتأكد من أن خصائصه الأساسية لا تتغير أو تتغير في أحسن الأحوال بنسب مقبولة حتى تاريخ انتهاء صلاحيته. ومن الضروري ضمان المراقبة الكافية والمستمرة لهذه الدراسات، مع الأخذ في الاعتبار أيضاً شروط الحفظ أثناء التخزين وأثناء الاستخدام لتقييم فترة صلاحية المنتجات. تشكل المراقبة الميكروبيولوجية والفيزيائية والكيميائية خطوة أساسية لإصدار المنتج النهائي وفقاً للمواصفات المحددة مسبقاً بما في ذلك: المظهر والتعريف ومتوسط الكتلة وتوحيد الكتلة وتحديد HPLC وتوحيد المحتوى والذوبان والمواد ذات الصلة والاختبارات الميكروبيولوجية (DGAT)، DLMT، *E. coli* داخل مختبر مراقبة الجودة التابع لمجموعة LDM. وبالرجوع بشكل رئيسي إلى الإصدار العاشر من دستور الأدوية الأوروبي، أظهرت نتائج التحليل أن كبسولات Cebrex LDM 200 mg ذات نوعية جيدة.

## الكلمات المفتاحية

- دستور الأدوية الأوروبي، المراقبة الفيزيائية والكيميائية، المراقبة الميكروبيولوجية LDM 200 .
- ، mg سيبركس،

# **ANNEXES**

## **Annexes**

### **Annexe 1**

#### **Réactifs et Milieux de culture**

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

La gélose Tryptone-Soja (TSA) est un milieu d'utilisation générale, permettant la croissance et l'isolement d'une grande variété de micro-organismes

Composition:

-Tryptone : 15g

-Peptone papainique de soja: 5g

-chlorure de sodium :5g

-Agar:15g

-ph final :7.3 +0.2

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

La gélose Sabouraud est un milieu d'utilisation générale, permettant la croissance et l'isolement d'une grande variété de levures et moisissures. L'addition de chloramphénicol inhibe la croissance des bactéries Gram positif et Gram négatif .

Composition:

-Peptone :10g

-Glucose massé:20g

-Agar agar : 15g

-L'eau distillé : 1000ml

**-Milieu gélosé de MacConkey « MCA ».**

La gélose de MacConkey est un milieu sélectif utilisé pour l'isolement des entérobactéries dans les eaux, les produits alimentaires, les produits pharmaceutiques et biologiques d'origine animale, ainsi que les produits cosmétiques.

Composition:

-peptone pancréatique de gélatine : 17g

-peptone pancréatique de caséine : 1.5g

-peptone péptique de viande : 1.5g

-lactose : 10g

-chlorure de sodium : 5g

-sel biliaire : 1.5g

-Rouge neutre: 30mg

-violet de gentiane: 1 mg

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

Le TSB est une formulation de milieu de culture liquide qui contient de la tryptone, du soja, du chlorure de sodium, du diphosphate de potassium et du glucose. Il fournit une source équilibrée de nutriments tels que les acides aminés, les peptides et les glucides, permettant la croissance de nombreux types de microorganismes, y compris les bactéries aérobies et anaérobies facultatives. Utilisé couramment dans les laboratoires de microbiologie, il sert à des applications diverses telles que la culture de souches bactériennes pour des tests de sensibilité, la préparation de pré-cultures pour des fermentations, et l'analyse microbiologique générale.

Ce milieu est apprécié pour sa capacité à supporter une large gamme de bactéries, ce qui en fait un outil essentiel dans la recherche et les diagnostics microbiologiques.

Composition:

-Peptone de caseine:5g

-Peptone de viande : 5g

-citrate de sodium:10g

-citrate de fer<sup>3</sup> :1g

-bile de boeuf desséchée :8g

-theosulfate de sodium : 10g

-NaCl :10g

-Sacarose :20g

**-Milieu liquide de MacConkey « MCB ».**

Le MCB est un milieu de culture liquide formulé spécifiquement pour soutenir la croissance des mycobactéries. Il contient divers nutriments essentiels, y compris des extraits de bœuf, des peptides, des sels minéraux, des vitamines et du glucose, qui fournissent un environnement favorable pour la croissance de ces microorganismes. Ce milieu peut être enrichi avec des suppléments comme l'acide oléique-albumine-dextrose-catalase (OADC) pour améliorer la croissance et la viabilité des mycobactéries. Utilisé couramment dans les laboratoires de microbiologie, le MCB est essentiel pour l'isolement, la culture, et les tests de sensibilité des mycobactéries, notamment dans le contexte de la recherche sur la tuberculose et d'autres infections mycobactériennes.

Composition:

-peptone pancreatique de gelatine : 17g

Peptone pancreatique de caseine : 1.5g

-peptone peptique de viande : 1.5g

-lactose : 10g

## **Annexe 2**

### **Matériels et Équipements**

- Bec Bunsen/ Hotte à flux laminaire.
- Boîtes de pétri stériles.
- Pipettes Pasteur stériles.
- Pipettes graduées stériles.
- Flacons ou Erlenmeyer avec bouchons stériles.
- Propipettes.
- Incubateurs à : 23°C, 35°C, 43°C.
- Compteur de colonies.
- Agitateur Vortex.
- Bain-marie.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : MESSELLEM Yahia  
YAHIAOUI Khaled Abdelmadjid

**Suivi du processus de production et contrôle qualité d'un produit pharmaceutique,  
Gélule « Cebrex 200 mg ».**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et Contrôle Qualité**

L'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) Cebrex fait partie du sous-groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (anti-COX2). Des prostaglandines sont produites par le corps humain, ce qui peut entraîner une douleur et une inflammation. Dans les maladies comme la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose, il est plus produit par l'organisme. Son action consiste à réduire la production de ces substances, ce qui permet ainsi de réduire la douleur et l'inflammation. Afin de garantir l'efficacité thérapeutique du Cebrex 200 mg et sa qualité marchande, il est essentiel de mener des études de stabilité afin de garantir que ses propriétés essentielles ne se modifient pas ou se modifient au mieux dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption. Il est essentiel d'assurer une surveillance adéquate et continue de ces études, en prenant en considération les conditions de conservation pendant le stockage et pendant l'utilisation doivent également être définies pour évaluer la durée de validité des produits. Le contrôle microbiologique et physicochimique constitue une étape primordiale pour la libération d'un produit fini conformément aux spécifications préétablies parmi lesquelles : Aspect, Identification, Masse moyenne, Uniformité de masse, Dosage par HPLC, Uniformité de la teneur, Dissolution, Substance apparentées et Tests microbiologiques (DGAT, DLMT, la recherche de *E. coli*) au sein du laboratoire de contrôle qualité du groupe LDM. En se référant principalement à la pharmacopée européenne 10ème édition, les résultats d'analyse ont montré que les gélules de Cebrex LDM 200 mg sont de bonne qualité.

**Mots clés :** Cebrex LDM 200 mg , contrôle physico-chimiques , contrôle microbiologique , Pharmacopée Européenne

**Laboratoires de recherche :** Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM). Zone industrielle Oued Hamimime –El Khroub – Constantine.

**Président :** Pr. KACEM CHAUCHE Noredine (Pr. - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** Dr. GHORRI Sana (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur(s) :** Dr. BOUDJEMAA Sonia (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).