



لجمهورية 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 :

Processus de fabrication et contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de «Cébrex 200 mg ».

Présenté par : TALBI Louiza

Le : 24/06/2025

ZOUYED Douaa

Jury d'évaluation :

Président : Dr. MOSBAH Asma

Pr. UFM. Constantine 1.

Encadreur : Dr. GHERBOUDJ Ouissem

MCA. UFM. Constantine 1.

Examinateur : Dr. BELLOUM Zahia

MAA. UFM. Constantine 1.

Responsable de stage : Mme. KHAMAJA Salwa

Responsable de fabrication LDM

Année universitaire : 2024-2025

REMERCIEMENT

On dit souvent que « le trajet et aussi important que la destination »

Les cinq années de maîtrise nous ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase somme tout simple mais que a une grande portée pédagogique

Ce parcours en effet ne s'est pas réalisé sans défit et sans soulever de nombreuse question pour lesquelles les réponses nécessite de longue heures de travaille

Nos remerciements s'adressent en premier lieu au bon DIEU qui nous a donner la force et les moyens pour continue et accomplir nos étude et qui a mis dans notre chemin les bonnes personnes et nous a confié aux bonne mains

Avec plein de gratitude nous tenons à remercier notre professeur et notre encadrant Dr GHERBOUDJ Ouissem pour son aide ses judicieux conseil tout au long de notre parcourre universitaire ses orientation et sa disponibilité

Nos plus vifs remerciements a tout le personnel du groupe LDM .tout l'équipe de production dirigé par madame KHAMAJA Selwa .et tout l'équipe du laboratoire contrôle qualité LDM à leur tête madame BENCHAIB Ferial responsable contrôle qualité pour l'excellent accueil les précieux conseils avisée et ses aide durant tout la période du stage

Nous voudrions également remercier les membres de jury pour le grand honneur qui elles nous font en acceptant de juger ce travaille

Nos profondes remerciements vont également à tous mes professeur et les personne qui nous ont aidé et soutenue de près ou de loin au cours de réalisation de ce mémoire et durant les deux années master

Dédicace

Je dédie ce mémoire a :

À mon père, Modèle d'intégrité, de sagesse et de persévérence. Merci pour ton amour tes précieux conseils, ton soutien inébranlable et les valeurs que tu m'as transmises. C'est en suivant ton exemple que j'avance chaque jour avec confiance et détermination. Ton sourire illumine ma vie et la rend plus joyeuse et pleine de sens que dieu garde pour moi

A ma mère, la première source de mon courage, de ma force et de mon espoir. Ton amour inconditionnel, tes sacrifices silencieux et ta foi en moi ont été les fondations de chaque pas que j'ai pu faire. Ce travail porte en lui un peu de tout ce que tu m'as donné

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. J'espère qu'ils trouveront à travers ce travail l'expression de toute ma reconnaissance et mon amour.

A ma chère et unique sœur HINDA , ma confidente et mon pilier. je lui exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour. pour ses encouragements permanents, et son soutien moral.

A mon meilleur amie et mon binôme DOUAA Tu es une personne exceptionnelle qui rend chaque moment plus doux, chaque fou rire plus fort, et chaque épreuve plus facile à surmonter. Tu es plus qu'une amie, tu es une sœur de cœur. Ne change jamais, le monde a besoin de gens comme toi.

A tous les bonnes personnes dans ma vie je leurs dédie ce projet et le fruit de mes efforts durant toutes les années de mon parcours éducatif.

LOUIZA

Dédicace

C'est avec beaucoup d'émotion que je dédie cet humble ouvrage :

A mon cher père, qui a été pour moi un soutien et un encouragement tout au long de mon parcours académique. Je tiens à lui exprimer ma gratitude et mon amour pour tous ses efforts en mon nom.

À ma mère, mon partenaire de vie qui m'a soutenu et qui a lutté pour arriver jusqu'à ce jour et qui n'a rien retenu pour me rendre heureuse. Je suis le fruit de ses efforts.

À mes frères : Mouhamed, Souhaib et Abd elMoez, qui me voient comme un modèle et un soutien pour eux après mon père

À mon binôme et sœur du cœur LOUIZA, qui m'a soutenu tout au long de mon parcours universitaire, qui m'a appris le vrai sens de l'amitié et qui a partagé avec moi les bons et les mauvais jours. Tu es la patrie qui m'entoure toujours de bonheur et la grande partie de ma vie.

À ma famille, j'espère que ce travail vous honore et que vous récolterez les fruits de vos efforts.

A toutes les personnes qui m'ont soutenu tout au long de ma vie

DOUAA

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Aperçu bibliographique	
1 Pharmacologie générale	3
1.1 Définition	3
1.2 Classification de la pharmacologie	3
1.2.1 Pharmacocinétique	3
1.2.2 Pharmacodynamique.....	3
1.2.3 Pharmacovigilance.....	3
1.2.4 La pharmacie galénique	3
1.3 Définition d'un médicament.....	4
1.4 L'origine des médicaments.....	4
1.4.1 Naturelle.....	4
1.4.2 Synthétique	4
1.4.3 Médicaments semi-synthétiques	5
1.4.4 Microbiologique	5
1.5 La composition du médicament.....	5
1.5.1 Principe actif.....	5
1.5.2 Excipient	6
1.6 Les différentes formes des médicaments.....	6
1.6.1 Les formes orales.....	7
1.6.2 Les formes liquides	7
1.6.3 Les formes dermiques.....	8
1.6.4 Les formes inhalées	8
1.6.5 Les formes injectables.....	8
1.6.6 Les formes rectales.....	8
1.7 Les différentes voies d'administration des médicaments	9
1.7.1 Voie locale	9
1.7.2 Voie orale	9
1.7.3 Voie parentérale	9
1.7.4 Voie rectale	9
1.7.5 Voie respiratoire.....	9
1.7.6 La voie cutanée	10
1.8 Les différents types de médicaments.....	10
1.8.1 Générique.....	10
1.8.2 Princeps.....	10
2 Le procédé de fabrication des gélules	11
2.1 La pesée.....	11
2.2 Le tamisage	11
2.3 Le mélange.....	12
2.3.1 Le mélange par voie sèche	12
2.3.2 Le mélange par voie humide	12
2.4 La granulation.....	12

2.4.1	La granulation par voie sèche	12
2.4.2	La granulation par voie humide	13
2.5	Le séchage	13
2.6	Le calibrage	13
2.7	Le remplissage des gélules	13
2.8	Le conditionnement	13
2.8.1	Le conditionnement primaire	14
2.8.2	Le conditionnement secondaire	14
3	Assurance qualité	14
3.1	La qualité d'un médicament	15
3.2	Les bonnes pratiques de fabrication	15
3.3	L'autorisation de mise sur le marché	15
3.4	Le contrôle qualité d'un médicament	15
3.4.1	Le contrôle qualité physico-chimique	15
3.4.2	Le contrôle qualité microbiologique	16
3.5	La pharmacopée européenne	16
4	Cébrex 200 mg	17
4.1	Le principe actif (Célécoxib 200 mg)	17
4.2	Présentation des excipients	18
4.2.1	Lactose monohydraté	18
4.2.2	Croscarmellose sodium	18
4.2.3	Magnésium stéarate	18
4.2.4	Povidone	19
4.2.5	Sodium lauryl sulfate	19
Chapitre 2 : Matériel et méthodes		
1	Le groupe LDM	21
1.1	Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)	21
1.2	Présentation de l'entreprise	21
1.3	Les différents compartiments de l'industrie LDM	21
1.4	La validation LNCPP	22
2	La vie de CEBREX 200 mg dans LDM	22
2.1	Le pré pesée	23
2.2	Les tests généraux pour les matières premières	23
2.2.1	Caractères organoleptiques	23
2.2.2	Détermination du pH	23
2.2.3	Acidité ou alcalinité	24
2.3	Les Tests spécifiques pour chaque matière première	24
2.3.1	Principe actif (Célécoxib 200 mg)	24
2.3.2	Povidone	26
2.3.3	Lactose monohydraté	27
2.4	La pesée	27
2.5	Tamisage	27
2.6	La granulation	28
2.6.1	Mélange à sec	28
2.6.2	Mouillage	29
2.7	Séchage appareil LAF (lit d'air fluidisé)	29
2.8	Contrôle au cours de fabrication In Process (IPC)	30
2.8.1	Contrôle d'humidité résiduelle	30
2.9	Calibrage	30
2.10	Remplissage	30

2.11	Contrôle de lancement de remplissage des gélules IPC.....	33
2.11.1	Contrôle organoleptique.....	33
2.11.2	Test de désagrégation	34
2.12	Le conditionnement	35
2.12.1	Conditionnement primaires	35
2.12.2	Conditionnement secondaire.....	36
2.13	Contrôle qualité de Cébrex 200 mg LDM (produit fini)	37
2.13.1	Contrôle physico-chimique	37
2.14	Contrôle qualité microbiologique du produit fini.....	45
2.14.1	Examen de l'échantillon	45
2.14.2	Dénombrement microbien.....	45
2.14.3	Recherches des germes spécifiques.....	46
Chapitre 3 : Résultats et discussion		
1	Contrôle qualité des matières premières	48
1.1	Contrôle qualité de Célécoxib 200 mg (principe actif)	48
1.1.1	Caractères organoleptiques.....	48
1.1.2	Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'Infrarouge	48
1.1.3	Recherche des impuretés.....	49
1.1.4	Dosage	52
1.2	Povidone.....	53
1.3	Le Croscarmellose sodique.....	55
1.4	Magnésium stéarate	55
1.5	Lactose monohydrate.....	56
1.6	Sodium lauryl sulfate.....	56
2	Contrôle au cours de fabrication In Process (IPC)	57
2.1	Contrôle de l'humidité résiduelle	57
2.2	Contrôle de lancement de remplissage des gélules IPC.....	57
2.3	Désagrégation	58
2.4	Test de l'étanchéité	58
3	Contrôle qualité du produit fini Cébrex 200 mg	59
3.1	Contrôle qualité physico-chimique.....	59
3.1.1	L'aspect.....	59
3.1.2	Identification	59
3.1.3	Masse moyenne.....	60
3.1.4	Uniformité de masse	62
3.1.5	Dosage	62
3.1.6	Test de l'uniformité de teneur par uniformité de masse	64
3.1.7	Test de dissolution.....	65
3.2	Contrôle Microbiologique Cébrex 200 mg LDM (Produit Fini)	65
Conclusion	68	
Bibliographie	69	
Résumé	72	
Abstract.....	73	
ملخص.....	74	
Annexes	75	

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ: Assurance Qualité

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

C : Conforme

CQ: Contrôle Qualité

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Total

DMLT : Dénombrement des Moisissures et Levures Total

EP: Eau Purifiée

EX : EXcipient

PA : Principe Actif

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

Imp: IMPuretés

IPC: In Process Control

IR : Infra Rouge

LDM : Laboratoire Diagnostique Magrébine

MIN : MINute

ND : Non DéTECTé

PF : Produit Fini

pH : Potentiel Hydrogène

PH-EUR : Pharmacopée Européen

S : Seconde

TR : Temps de Rétention

UV : Rayon UltraViolet

µl : Microlitre

Liste des tableaux

Chapitre 2

Tableau 1 : Les différentes activités et les objectifs de chaque unité du laboratoire LDM	22
Tableau 2 : Conditions chromatographiques pour le test de dosage et substances apparentées.....	40
Tableau 3 : Nombre d'injection de blanc et STD et E.....	41
Tableau 4 : Les substances apparentées	42
Tableau 5 : Les conditions opératoires du test de dissolution	44

Chapitre 3

Tableau 6 : Résultats du contrôle physico chimique du principe actif (Célécoxib 200 mg).....	48
Tableau 7 : Les substances apparentées dans le principe actif Célécoxib	51
Tableau 8 : Résultats du dosage du principe actif	53
Tableau 9: Résultat du contrôle physico chimique du povidone.....	54
Tableau 10 : Plages de viscosité typiques et plages de viscosité, exprimées en valeur K.....	54
Tableau 11: Résultats du contrôle physico chimique de Croscarmellose sodique	55
Tableau 12 : Résultat du contrôle physico chimique de magnésium stéarate.....	55
Tableau 13 : Résultat du contrôle physico chimique du lactose monohydrate	56
Tableau 14 : Résultats du contrôle physico chimique de sodium lauryl sulfate ..	56
Tableau 15 : Résultat du contrôle de l'humidité résiduelle	57
Tableau 16 : Résultat du contrôle de lancement de remplissage des gélules.....	58
Tableau 17: Résultats du contrôle in process de test de désagrégation	58
Tableau 18 : Résultat du contrôle in process du test de l'étanchéité	58
Tableau 19 : L'identification du Célécoxib	60
Tableau 20 : La masse moyenne de Cébrex 200 mg LDM.....	61
Tableau 21 : Les résultats du test de l'uniformité de masse	62
Tableau 22 : Exemple de calcul	63
Tableau 23 : Résultats du dosage.	64
Tableau 24 : Résultats d'uniformité de la teneur.....	64
Tableau 25 : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini Cébrex 200 mg	66

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1: Classification de la pharmacologie	4
Figure 2 : Origine et composition des médicaments	5
Figure 3: Classification des différentes formes pharmaceutiques.....	7
Figure 4 : Les différents types de forme dermique	8
Figure 5 : Les différentes voies d'administration des médicaments	10
Figure 6 : La salle de pesée.....	11
Figure 7 : Machine de tamisage CPS LINE.....	11
Figure 8 : Mélangeur V	12
Figure 9 : Machine de séchage.....	13
Figure 10 : CEBREX 200 mg.....	14
Figure 11 : Les étapes de fabrication des gélules	14
Figure 12 : Contrôle qualité physico chimique	16
Figure 13 : La pharmacopée européenne	17
Figure 14 : Structure chimique de (Célécoxib ph . monographe 2591)	17
Figure 15 : Structure chimique de lactose monohydraté ph. EUR monographe 0985.....	18
Figure 16 : Structure chimique de povidone ph. EUR monographe 0685.....	19

Chapitre 2

Figure 17 : Logo de l'industrie LDM	21
Figure 18 : Réception des matières premières	23
Figure 19: Salle de pesée.....	27
Figure 20 : Calibreur CPS line	28
Figure 21 : Granulateur vertical PRO	28
Figure 22 : Mélangeur à conteneur GLATT	29
Figure 23 : Lit d'air fluidisé VS COMBO	29
Figure 24 : Appareil de mesure de l'humidité résiduelle	30
Figure 25 : Aspiration de la poudre	
Figure 26 : Aspiration des	
gélules vides	31
Figure 27 : Remplisseuse gélule PLANETA 100 MG2	31
Figure 28 : La pesée des gélules remplis 8 Kg.....	32
Figure 29 : Mesure la taille des gélules gabarit de taille 2	33
Figure 30 : Appareil de désagrégation.....	34
Figure 31 : le Conditionnement primaire	35
Figure 32 : Appareil de test d'étanchéité sous vide (Vacuum Leak Tester).....	36
Figure 33: Le Conditionnement secondaire	37
Figure 34 : La Solution Standard	38
Figure 35 : La Solution essai	38
Figure 36 : Appareil de dissolution (dissolu-test).....	43
Figure 37 : Boite ensemencer de la recherche d'<i>E.coli</i> du produit fini Cebrex 200mg	47

Chapitre 3

Figure 38 : Spectre de référence infrarouge pour Célécoxib 200 mg.....	49
Figure 39 : Spectre infrarouge de la solution à examiner Célécoxib 200 mg	49
Figure 40 : Chromatogramme de la solution à examiner	50
Figure 41 : Chromatogramme de la solution du blanc.....	50
Figure 42 : Chromatogramme de la solution témoin C.....	50
Figure 43 : Chromatogramme de la solution standard	51
Figure 44 : Chromatogramme du dosage de la solution standard	52
Figure 45 : Chromatogramme du dosage de la solution à examiner	53
Figure 46 : Gélule de gélatine dure de taille 2	59
Figure 47 : Spectre UV du pic principal de la solution standard et la solution essai de Célécoxib LDM.....	60
Figure 48 : Chromatogramme de la solution standard	62
Figure 49 : Chromatogramme de la solution essai	62
Figure 50 : Chromatogramme de la solution tampon	63
Figure 51 : Chromatogramme de la solution blanc	63
Figure 52 : Chromatogramme du pic principal du temps de rétention de la solution standard du test de dissolution.....	65
Figure 53 : Chromatogramme du pic principal du temps de rétention de la solution essai du test de dissolution.....	65
Figure 54 : Résultats d'analyse microbiologique de Cébrex LDM	66

Introduction

Introduction

L’industrie pharmaceutique occupe une place cruciale dans les systèmes de santé mondiaux. Elle regroupe un ensemble d’acteurs, qu’ils soient publics ou privés, engagés dans la recherche, la production et la distribution de médicaments destinés à préserver et améliorer la santé humaine et animale (Gennaro, 1990).

L’activité de l’industrie pharmaceutique est portée par les laboratoires pharmaceutiques ainsi que les entreprises de biotechnologie. Ce secteur stratégique constitue un moteur essentiel de croissance pour l’économie mondiale. Il joue un rôle particulièrement important dans les pays émergents et en développement, qui pourraient à l’avenir occuper une place majeure dans cette industrie (Ministère de l’Industrie, 2011).

En Algérie, l’industrie pharmaceutique est considérée par les autorités publiques comme un secteur vital et stratégique, tant pour son poids économique que pour sa portée symbolique, puisqu’elle incarne la santé et le bien-être de la population. Face aux évolutions du marché du médicament, les stratégies adoptées dans ce domaine – telles que l’innovation, la diversification et la communication – visent à concilier performance économique et intérêt général. La présente étude a pour objectif d’analyser les véritables enjeux liés à la stratégie algérienne dans le secteur pharmaceutique (Bessouh, 2017).

Conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique est une étape essentielle tout au long du processus de production des médicaments. Ce processus comprend plusieurs phases, notamment la pesée des matières premières, la fabrication (mélange, granulation, compression ou mise en solution), le conditionnement primaire et secondaire, ainsi que l’étiquetage. À chaque étape critique, des contrôles rigoureux sont effectués pour garantir la conformité du produit aux spécifications. Le contrôle physico-chimique permet de vérifier des paramètres tels que la concentration, la pureté, le pH ou encore la dissolution du principe actif. Parallèlement, le contrôle microbiologique s’assure de l’absence de micro-organismes pathogènes ou contaminants. Ces vérifications sont indispensables pour assurer la qualité, la sécurité et l’efficacité du médicament avant sa mise sur le marché.

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

Notre travail a élaboré l'étude des paramètres physico-chimiques et microbiologiques et la procéder de fabrication de CEBREX 200 mg pour déterminer sa conformité avec les normes en vigueur et donc sa qualité allant de sa matière première jusqu'au produit fini.

Ce mémoire est structuré en trois chapitres :

- ✓ Le premier chapitre consiste à une synthèse bibliographique qui s'intéresse à donner quelques connaissances concernant les généralités sur les médicaments, l'assurance qualité, et une présentation de notre médicament Cébrex 200 mg
- ✓ Le deuxième chapitre concerne la description de nos travaux pour la vie de Cébrex 200 mg dans l'industrie LDM à partir de la production jusqu'à le contrôle qualité.
- ✓ La discussion des résultats décrits et détaillée dans le troisième chapitre.

Le mémoire est achevé par une conclusion générale, suivie de la liste des références bibliographiques et des Annexes.

Chapitre 1

Aperçu bibliographique

1 Pharmacologie générale

1.1 Définition

La pharmacologie est la science qui a pour objet l'étude des médicaments, est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences. Elle doit être distinguée de la thérapeutique qui concerne les choix stratégiques pour traiter un malade en fonction de son individualité et des armes disponibles (diététique, chirurgie, radiothérapie, kinésithérapie, homéopathie, thermalisme, phytothérapie, psychanalyse, psychothérapie... et pharmacologie) (Rang et al., 2019).

1.2 Classification de la pharmacologie

La pharmacologie peut être classée en plusieurs sous-disciplines (figure 1), notamment :

1.2.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le parcours du médicament dans l'organisme, de son absorption à son élimination, en passant par sa distribution, son métabolisme et sa biodisponibilité (Anonyme1, 2018).

1.2.2 Pharmacodynamique

La pharmacodynamie étudie les effets du médicament sur l'organisme, notamment ses effets thérapeutiques (Brunton, 2018).

1.2.3 Pharmacovigilance

La science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments. (Buclin, 2019).

1.2.4 La pharmacie galénique

La pharmacie galénique est l'art et la science de préparer, conserver et présenter les médicaments, en s'appuyant sur des techniques technologiques appelées pharmaco technique (Aronson et al., 2020).

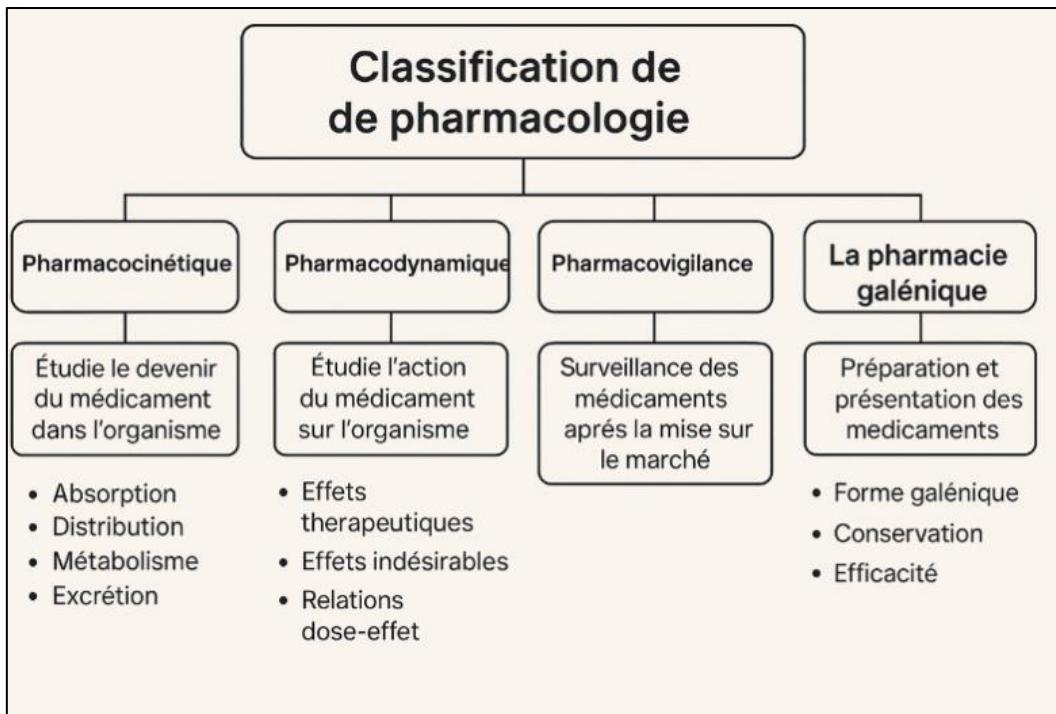


Figure 1 : Classification de la pharmacologie

1.3 Définition d'un médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, 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 (Vallet, 2017).

1.4 L'origine des médicaments

1.4.1 Naturelle

Certains éléments simples comme le soufre ou le fer, autrefois utilisés comme remèdes, sont encore présents dans la médecine actuelle

Les médicaments appartiennent aux trois règnes : végétale, animale et minérale :

1.4.1.1 Animale

Certains médicaments peuvent contenir dans leurs excipients des substances d'origines animales notamment de la gélatine de porc

1.4.2 Synthétique

Ces médicaments sont produits à partir de produits chimiques synthétiques, tels que l'aspirine ou le paracétamol (Foye, 2013).

1.4.3 Médicaments semi-synthétiques

Les médicaments semi-synthétiques sont dérivés de substances naturelles, mais subissent des modifications chimiques en laboratoire pour améliorer leur efficacité, stabilité ou propriétés pharmaceutiques (Dhanasekaran, 2016).

1.4.4 Microbiologique

Les médicaments d'origine microbiologique sont des substances actives produites par des micro-organismes comme des bactéries, des champignons ou des levures, qui synthétisent des composés biologiquement actifs utilisés ensuite à des fins thérapeutiques (figure 2) (Demain, 2014).

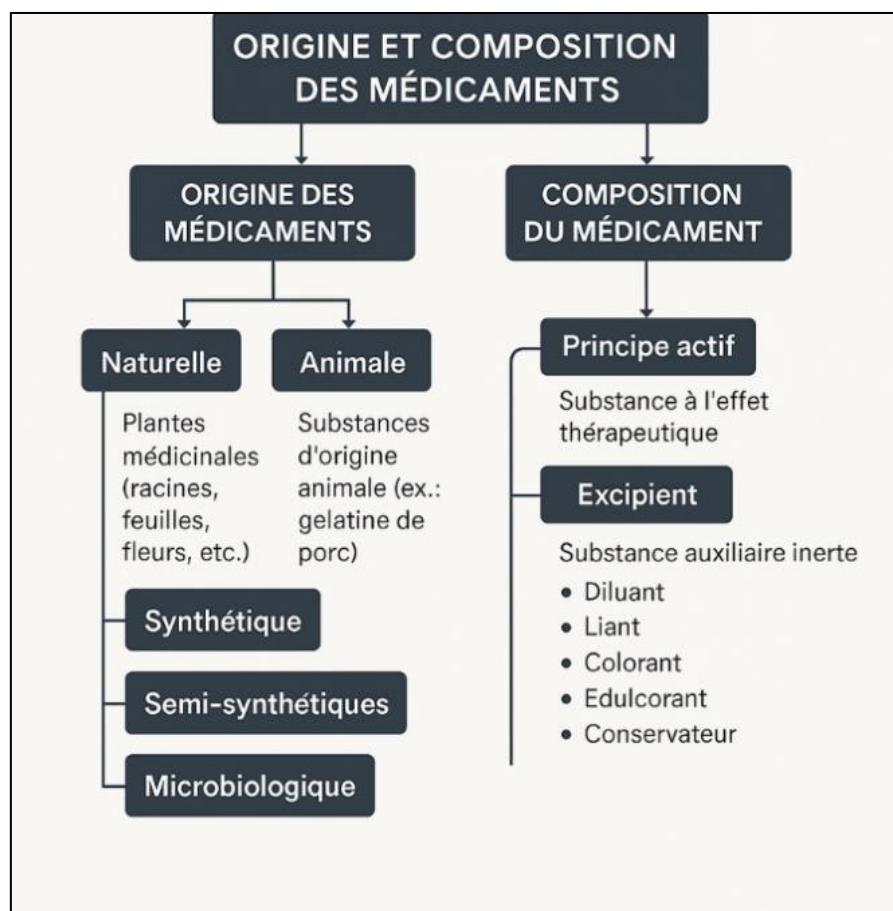


Figure 2 : Origine et composition des médicaments

1.5 La composition du médicament

Un médicament est composé d'un ou de plusieurs principes actifs et d'un ou plusieurs excipients (diluants, liants, agents d'écoulement, lubrifiants, colorants ou encore aromatisants) (Anonyme2, 2020).

1.5.1 Principe actif

Un médicament contient des principes actifs (PA), qui sont responsables de l'action pharmacologique recherchée. Le PA est la substance qui confère au médicament ses

propriétés curatives ou préventives. C'est le composant essentiel et obligatoire du médicament (Mayer, 2020).

1.5.2 Excipient

L'excipient est une substance inerte qui ne joue pas de rôle thérapeutique direct, mais qui permet la préparation du médicament. Il améliore l'aspect, le goût, assure la conservation, facilite la mise en forme et l'administration du médicament. De plus, il aide à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme.

On discerne plusieurs types d'excipients, dans le cas d'un comprimé nous distinguons :

- ✓ **Diluant** : phase continue qui permet la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- ✓ **Liants** : permettent au mélange de poudre d'être cohésif, et assure la formulation des comprimés.
- ✓ **Colorants** : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- ✓ **Édulcorant** : excipients qui assurent la modification du goût, permettant de rendre une préparation agréable et de masquer le goût amer d'un principe actif.
- ✓ **Intermèdes** : substances qui entrent dans formulation des médicaments en assurant sa stabilité intrinsèque.
- ✓ **Conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation physique, chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament (Anonyme2, 2020).

1.6 Les différentes formes des médicaments

La forme pharmaceutique est la présentation du médicament (comprimé, sirop, crème, etc.), adaptée à sa voie d'administration pour garantir son efficacité (Le Hir, 2016).

Il existe un très grand nombre de voies d'administration des formes pharmaceutiques Les plus usuelles sont les formes par (figure 3).

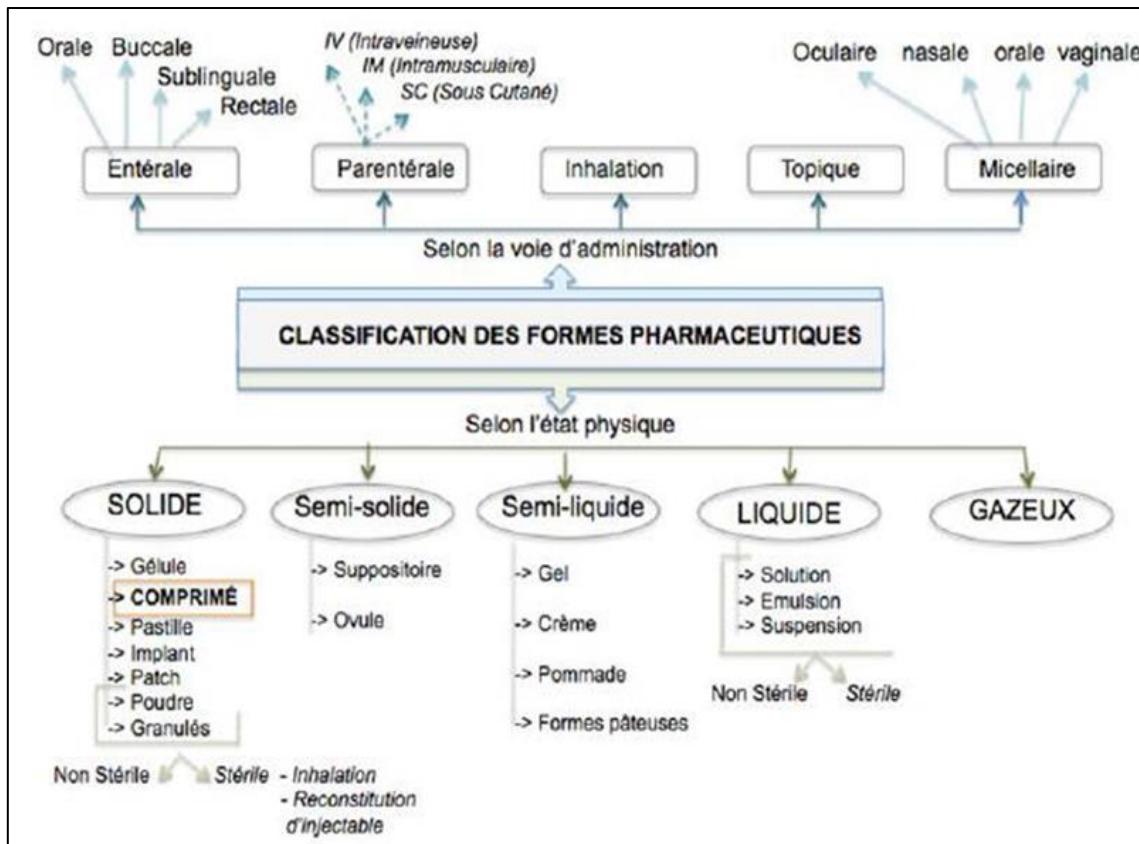


Figure 3: Classification des différentes formes pharmaceutiques

1.6.1 Les formes orales

Les médicaments à avaler se présentent sous forme liquide (sirops, solutions) ou solide (comprimés, pilules, gélules, poudres, etc.) (Le Hir, 2016).

1.6.1.1 Les comprimés

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules (Khezzaren, 2014).

1.6.1.2 Les gélules

Les gélules, forme la plus courante aujourd'hui, sont composées de deux cylindres de gélatine colorée emboîtés hermétiquement. Elles permettent d'administrer des doses précises de poudres, granulés, micro-capsules ou liquides, et doivent être avalées entières pour être dissoutes par le suc gastrique (Le Hir, 2016).

1.6.2 Les formes liquides

1.6.2.1 Sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65 %, leur

assure, en prenant un minimum de précautions, une protection anti-microbienne (Khezzaren, 2014).

1.6.3 Les formes dermiques

Ces formes permettent d'appliquer le médicament sur la peau. Il peut soit agir localement, soit pénétrer à travers la peau et passer dans le sang. Les principales formes pour application cutanée sont les pommades (préparations grasses), les crèmes (moins grasses), les gels (non gras, limpides), les solutions et les poudres (figure 4) (Dr Liguori, 2016).

Forme	Composition / Structure	Propriétés	Domaines d'utilisation
Gels	Structure solide, modulable selon solvant et structure moléculaire	Élasticité modulable	Chimie, agroalimentaire, biochimie
Crèmes	Émulsions (phase aqueuse + phase lipophile) stabilisées par des émulsifiants	Homogènes, pour application cutanée	Usage cutané
Pommades	Corps gras + poudres actives (jusqu'à 20 %)	Adhérentes, bonne pénétration	Usage cutané

Figure 4 : Les différents types de forme dermique

1.6.4 Les formes inhalées

Elles permettent de délivrer de fines particules de médicament directement dans les bronches, couramment utilisées pour traiter l'asthme et la bronchite chronique (Anonyme2, 2020).

1.6.5 Les formes injectables

Certaines substances, comme l'insuline et les vaccins, nécessitent une administration par injection en raison de leur non-absorption intestinale ou pour un effet rapide et intense (Anonyme2, 2020).

1.6.6 Les formes rectales

Le suppositoire permet de traiter des personnes ayant des difficultés à avaler les médicaments ou de traiter localement certaines affections du rectum ou de l'anus. Il doit être conservé à l'abri de la chaleur (Anonyme2, 2020).

1.7 Les différentes voies d'administration des médicaments

1.7.1 Voie locale

La voie locale concerne les médicaments topiques, dont l'action est limitée à la zone d'application. Elle permet de traiter diverses affections de la peau, des muqueuses ou des organes comme l'œil, l'oreille, le nez, le vagin ou la vessie. Les formes utilisées incluent crèmes, gels, pommades, aérosols, comprimés, ou liquides pour application ou instillation (Anonyme3, 2025).

1.7.2 Voie orale

La voie orale est la plus naturelle pour administrer un médicament, car elle utilise le système digestif, dont la fonction principale est d'absorber les éléments essentiels à la vie. C'est la voie privilégiée pour faire entrer une substance dans l'organisme (Bentafat, 2023).

1.7.3 Voie parentérale

La voie parentérale est utilisée en urgence ou lorsque les médicaments ne peuvent pas être absorbés par le système digestif. Elle inclut les injections intraveineuses, sous-cutanées et intramusculaires, permettant une absorption rapide et systémique des principes actifs (Bentafat, 2023).

1.7.4 Voie rectale

Les médicaments destinés à la voie rectale sont utilisés pour leur activité locale, ou par leur activité systémique lorsque les autres voies d'administration sont difficilement utilisables :

- Dans les cas. De vomissements ou d'obstruction gastro-intestinale.
- Quand les PA risquent d'être inactivés par les sécrétions gastriques acides....
- Lorsque le PA subit une forte altération lors du 1ere passage hépatique.

L'utilisation de la voie rectale présente cependant quelques inconvénients :

- Le début de l'activité thérapeutique est souvent plus tardif que par les autres voies.
- La quantité totale de PA absorbé est quelquefois inférieure à celle obtenue par les autres voies » (Bentafat, 2023).

1.7.5 Voie respiratoire

Cette voie consiste à administrer un médicament dans l'appareil respiratoire par inhalation ou par instillation.

1.7.5.1 L'inhalation

Consiste à faire pénétrer dans les voies respiratoires du gaz ou de la vapeur d'eau chargés de substances médicamenteuses volatiles. Elle est notamment utilisée dans le traitement de l'asthme.

1.7.6 La voie cutanée

La voie cutanée est une voie d'administration des médicaments au niveau de la peau, en vue d'une action locale. La voie permettant une action générale s'appelle voie transdermique (figure 5) (Bentafat, 2023).

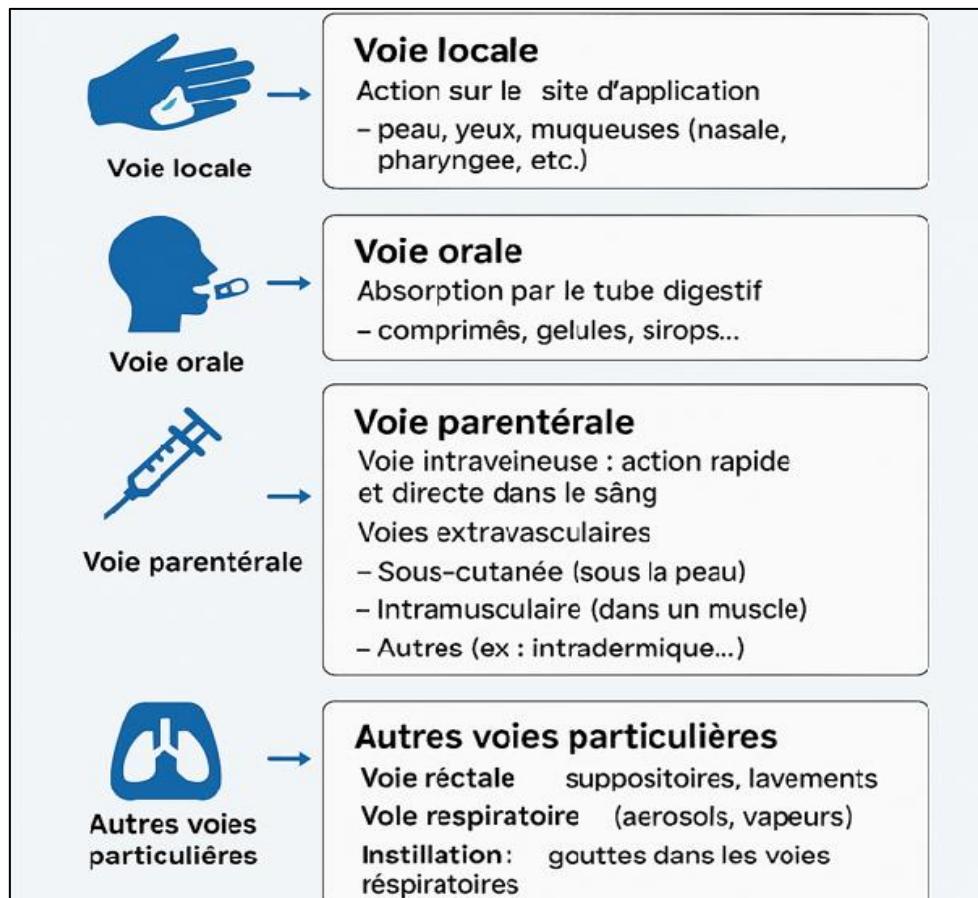


Figure 5 : Les différentes voies d'administration des médicaments

1.8 Les différents types de médicaments

1.8.1 Générique

Un produit pharmaceutique générique est une spécialité ayant une composition similaire à un médicament déjà commercialisé, avec le même dosage et la même forme. Il doit démontrer, si nécessaire, sa bioéquivalence avec le médicament de référence par des études de biodisponibilité (Anonyme4, 2017).

1.8.2 Princeps

Un médicament « princeps » ou d'origine est un médicament créé par un laboratoire qui détient l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet. Une fois le brevet expiré, d'autres laboratoires peuvent produire un médicament identique, avec la même molécule active, sous le nom de médicament « générique » (Anonyme4, 2017).

2 Le procédé de fabrication des gélules

La production pharmaceutique transforme les matières premières en médicaments finis, suivant des normes strictes de qualité (nationales, européennes et internationales) pour garantir l'hygiène, la sécurité, la protection de l'environnement et un haut standard de qualité pour les patients (Leem, 2018).

2.1 La pesée

La pesée et la répartition des solides et liquides sont des opérations courantes en pharmacie, effectuées manuellement pour les solides et par gravité ou pompage pour les liquides, souvent dans un atelier de stockage ou lors de la mise en forme pharmaceutique (figure 6) (Ali, 2013).



Figure 6 : La salle de pesée

2.2 Le tamisage

La manipulation d'ingrédients pharmaceutiques doit respecter des normes de sécurité. L'utilisation d'un tamis vibrant est cruciale pour garantir la qualité du produit en éliminant la contamination excessive, évitant ainsi des litiges avec les clients (figure 7) (Aulton, 2017).



Figure 7 : Machine de tamisage CPS LINE

2.3 Le mélange

Le mélange pour les applications industrielles est assez général et peut englober différentes significations en fonction du contexte. Cependant, dans le domaine industriel, le mélange fait référence à la combinaison homogène de deux ou plusieurs substances pour obtenir un produit final spécifique (Gad, 2008).

2.3.1 Le mélange par voie sèche

Le mélange des matières premières, incluant principes actifs et excipients, se fait en deux étapes : un pré-mélange manuel, puis un mélange final mécanique dans les locaux dédiés, à l'aide du même bin utilisé pour la récolte (Gad, 2008).

2.3.2 Le mélange par voie humide

Les ingrédients solides sont mélangés avec un liquide (souvent de l'eau ou une solution) pour former une pâte ou une suspension, à l'aide de différents types de mélangeurs (hélice, pales, agitation ou sous vide) (figure 8) (Parikh, 2017).



Figure 8 : Mélangeur V

2.4 La granulation

Dans le domaine pharmaceutique, la granulation consiste à agglomérer de la poudre pour former des grains ou des granulés. On distingue deux procédés de granulation (Parikh, 2015).

2.4.1 La granulation par voie sèche

Cette technique est utilisée pour les produits sensibles à l'humidité, à la chaleur ou très solubles. Des liants en poudre sèche sont employés pour assurer la cohésion des particules (Parikh, 2015).

2.4.2 La granulation par voie humide

La granulation est un procédé pharmaceutique visant à agglomérer des poudres fines grâce à un liant et un agent de mouillage, afin de favoriser la formation de particules plus grosses (Parikh, 2015).

2.5 Le séchage

Le séchage, utilisé à toutes les étapes de la fabrication pharmaceutique, consiste à éliminer les solvants par chaleur pour obtenir un produit sec. Ce procédé, basé sur l'évaporation ou la sublimation, doit être maîtrisé pour préserver la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament (figure 9) (Arnold, 2019).



Figure 9 : Machine de séchage

2.6 Le calibrage

La réduction de la taille des particules améliore la biodisponibilité du principe actif, la vitesse de dissolution et les propriétés d'écoulement, facilitant ainsi la compression (Roy-An, 2011).

2.7 Le remplissage des gélules

Le remplissage des gélules assure un dosage précis, la stabilité du médicament et le respect des normes, avec divers types de contenus possibles (poudres, granulés, liquides, capsules) (Prabhakar et al., 2015).

2.8 Le conditionnement

Le conditionnement est une étape majeure dans la production d'un médicament. Un bon emballage permet tout d'abord de protéger et conserver correctement votre produit. Les gélules et comprimées sont en effet souvent composés d'éléments chimiques sensibles à la lumière et à l'humidité (figure 10) (Segeon, 2005).



Figure 10 : CEBREX 200 mg

2.8.1 Le conditionnement primaire

Le conditionnement primaire désigne l'emballage en contact direct avec le produit pharmaceutique. Il assure la protection, la stabilité, la qualité et, si nécessaire, la stérilité du médicament tout au long de sa conservation (Searle & Skinner, 2016).

2.8.2 Le conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire un composant d'emballage qui est en contact direct avec un composant de conditionnement primaire et qui peut fournir une protection supplémentaire à l'article (figure 11) (Arnold, 2019) .

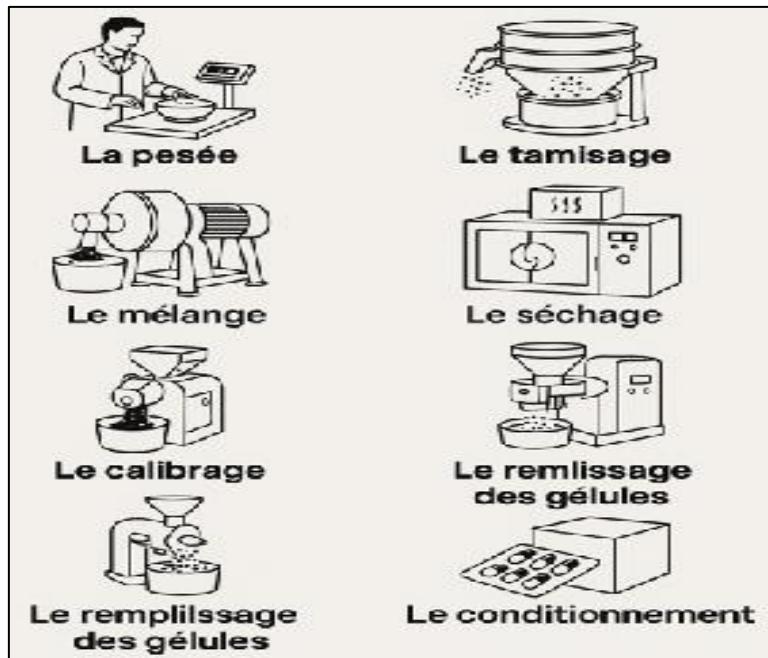


Figure 11 : Les étapes de fabrication des gélules

3 Assurance qualité

L'assurance qualité (QA) est un processus visant à s'assurer que les produits ou services respectent les normes attendues. Elle garantit la conformité aux exigences internes et

réglementaires, tout en assurant une qualité uniforme et une bonne expérience client (Keravec, 2004).

3.1 La qualité d'un médicament

La qualité des médicaments est essentielle à leur efficacité et leur sécurité. Elle repose sur une fabrication rigoureuse, un approvisionnement fiable et une bonne conservation lors du transport et du stockage (WHO, 2006).

3.2 Les bonnes pratiques de fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), définies par l'OMS, sont un ensemble de règles visant à garantir la qualité et la sécurité des produits. Elles assurent une fabrication conforme, réduisent les risques, et protègent à la fois le consommateur et l'entreprise (Wehrlé, 2012).

3.3 L'autorisation de mise sur le marché

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est une validation obligatoire délivrée par les autorités de santé après évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament, basée sur des données de qualité, précliniques et cliniques (Komguep, 2005).

3.4 Le contrôle qualité d'un médicament

Le contrôle qualité pharmaceutique vérifie la conformité des matières premières, produits intermédiaires et finis aux normes établies, par le biais de tests et d'analyses approfondis (Yekpe, 2014).

3.4.1 Le contrôle qualité physico-chimique

Le contrôle physico-chimique, encadré par l'ANSM et des normes ISO, mesure des paramètres comme la température, le pH et l'humidité pour garantir la qualité des matières premières dans la fabrication des médicaments. Le contrôle physico-chimique des médicaments vise à vérifier leur qualité, identité, pureté, concentration, stabilité et conformité aux normes. Il comprend différentes techniques analytiques, dont l'HPLC, la spectroscopie UV-Visible, l'infrarouge, le dosage chimique... etc.

3.4.1.1 HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance)

Technique de séparation permettant d'identifier et de quantifier les composants d'un mélange. Les substances sont séparées sur une colonne chromatographique et détectées généralement par UV. On utilise HPLC dans le Contrôle de pureté, teneur en principe actif, dosage d'impuretés, etc.

3.4.1.2 Spectroscopie Infrarouge (IR)

Technique qui mesure l'absorption des rayons infrarouges par une molécule. Les liaisons chimiques vibrent à des fréquences spécifiques, permettant l'identification des groupes

fonctionnels. On utilise IR dans la Vérification de l'identité des substances, étude de la structure chimique.

3.4.1.3 Spectrophotométrie UV-Visible (UV-VIS)

Technique qui mesure l'absorption de la lumière UV ou visible par une solution. Chaque substance a un spectre d'absorption propre selon sa structure électronique. Utilisée pour le dosage des principes actifs ou la vérification de la concentration.

3.4.1.4 Dosage chimique (titrage)

Méthode quantitative qui permet de déterminer la concentration d'un composé dans une solution. Réaction entre le composé à doser et un réactif de concentration connue. Utilisée Contrôle de la teneur en substance active ou en impuretés (figure 12) (Bouchard, 2009).

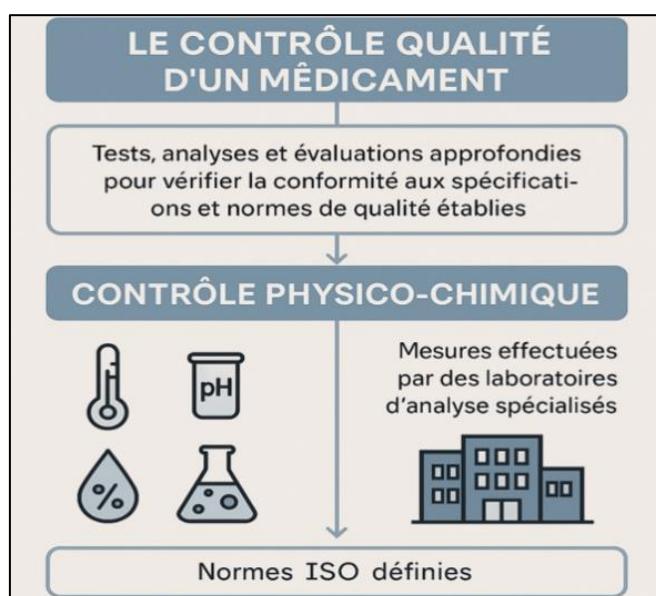


Figure 12 : Contrôle qualité physico chimique

3.4.2 Le contrôle qualité microbiologique

Les analyses microbiologiques des substances pharmaceutiques, prescrites par les pharmacopées (Ph. Eur., USP, JP), doivent être réalisées par un laboratoire certifié BPF. Elles incluent la détermination du nombre de germes, de particules et d'endotoxines, ainsi que l'évaluation de l'efficacité des conservateurs, selon le produit et son étape de fabrication (Scribon, 1999) .

3.5 La pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) définit les normes de qualité officielles pour les médicaments en Europe. Juridiquement contraignantes, ces normes soutiennent l'industrie pharmaceutique et les systèmes de santé, assurant un contrôle qualité tout au long du cycle de vie des produits (figure 13) (ph.Eur.11.3, 2024).



Figure 13 : La pharmacopée européenne

4 Cébrex 200 mg

CEBREX 200 mg est utilisé chez les adultes pour soulager les signes et symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde de la spondylarthrite ankylosante

4.1 Le principe actif (Célécoxib 200 mg)

Le célecoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui agit en bloquant sélectivement l'enzyme COX-2, responsable de la production de prostaglandines impliquées dans la douleur et l'inflammation. Cette sélectivité permet de limiter les effets secondaires digestifs fréquents avec les AINS classiques. Il se présente sous forme de gélules dosées à 200 mg, avec une teneur en principe actif comprise entre 98,0 % et 102,0 %, et sa formule chimique est $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$.

4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzènesulfonamide (Ph. Eur). Sa structure chimique est (figure 14) :

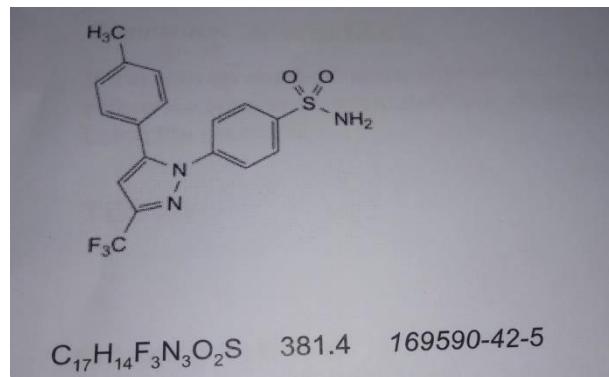


Figure 14 : Structure chimique de (Célécoxib ph. monographie 2591)

4.2 Présentation des excipients

4.2.1 Lactose monohydraté

Le nom Lactose était autrefois utilisé au Royaume-Uni.

O- β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-a-D-glucopyranose monohydraté

Le lactose monohydraté est un glucide simple naturel, ou sucre, que l'on trouve uniquement dans le lait des mammifères. Pour cette raison, il est aussi communément appelé «sucre de lait». Sa structure chimique est (figure 15) (ph.Eur.11.3, 2024).

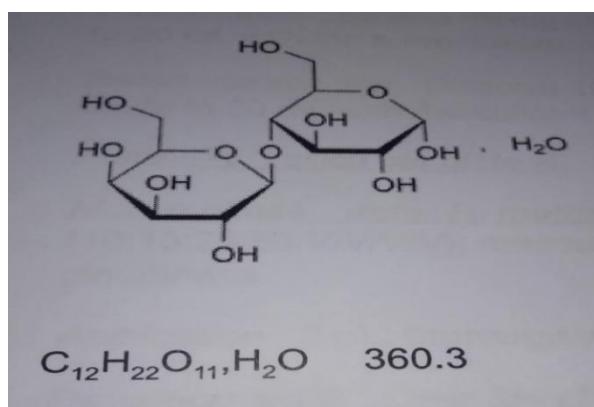


Figure 15 : Structure chimique de lactose monohydraté ph. EUR monographie 0985

4.2.2 Croscarmellose sodium

La croscarmellose sodique est un excipient pharmaceutique classé parmi les super désintégrant. Elle est utilisée pour faciliter la désintégration rapide des comprimés ou gélules une fois en contact avec les fluides gastro-intestinaux, favorisant ainsi la libération et la dissolution du principe actif. Son efficacité repose sur sa forte capacité d'absorption d'eau, qui provoque une expansion radiale des particules, entraînant l'éclatement mécanique du comprimé.

Chimiquement, il s'agit d'une cellulose carboxyméthylée réticulée partiellement substituée, avec un degré de substitution (somme des substitutions acide et salin : A + S) compris entre 0,60 et 0,85 sur substance séchée, selon la Pharmacopée Européenne (monographie 0985) (ph.Eur.11.3, 2024).

4.2.3 Magnésium stéarate

Le stéarate de magnésium, de formule chimique $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$, est un sel couramment utilisé dans les domaines alimentaire et pharmaceutique, notamment comme anti-agglomérant sous le nom E470b. Sa principale fonction est de prévenir l'agglomération des ingrédients en empêchant leur adhésion ou leur compactage. Il s'agit d'un composé de magnésium associé à

un mélange d'acides gras solides, constitué essentiellement de stéarate et de palmitate de magnésium, obtenus à partir de matières premières d'origine végétale ou animale.

Selon la Pharmacopée Européenne (monographie 0229), sa teneur en magnésium, exprimée en substance sèche, doit se situer entre 4,0 % et 5,0 %. De plus, la fraction des acides gras doit contenir au minimum 40,0 % d'acide stéarique, et la somme des acides stéarique et palmitique doit atteindre au moins 90,0 % (ph.Eur.11.3, 2024).

4.2.4 Povidone

La povidone iodée est un antiseptique à large spectre utilisé pour ses propriétés bactéricides et fongicides, notamment contre *Candida albicans*. Il s'agit d'un iodophore, c'est-à-dire un complexe entre un polymère (la povidone) et de l'iode, libérant environ 10 % d'iode actif. Ce complexe permet une libération progressive et contrôlée de l'iode, prolongeant son action tout en réduisant son agressivité sur les tissus.

Chimiquement, la povidone (ou polyvidone) est constituée de polymères linéaires de 1-éthénylpyrrolidin-2-one, dont le nom systématique est **α -hydro- ω -hydropoly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)éthylène]**.

Selon la Pharmacopée Européenne (monographie 0685), la povidone doit contenir entre 11,5 % et 12,8 % d'azote (sur substance anhydre). Les différents types de povidone se distinguent par leur viscosité en solution, mesurée par une valeur K nominale, qui varie généralement de 10 à 120. sa structure chimique est (figure 16) (ph.Eur.11.3, 2024) .

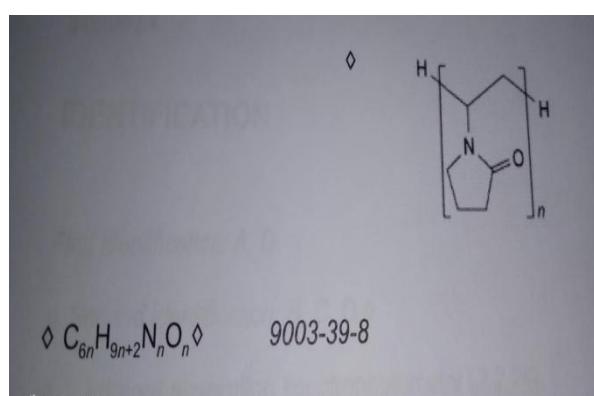


Figure 16 : Structure chimique de povidone ph. EUR monographie 0685

4.2.5 Sodium lauryl sulfate

Le sodium lauryl sulfate, aussi appelé sodium dodécyl sulfate (SDS), est un tensioactif anionique utilisé principalement comme agent émulsifiant dans les formulations

pharmaceutiques. Il permet de stabiliser les mélanges d'ingrédients non miscibles et favorise la solubilisation de certaines substances. Il est aussi utilisé pour ses propriétés moussantes. Il s'agit d'un mélange d'alkylsulfates de sodium, contenant majoritairement du dodécylsulfate de sodium ($C_{12}H_{25}NaO_4S$), dont le poids moléculaire est de 288,4 g/mol. Selon la Pharmacopée Européenne (monographie 0098), ce mélange doit contenir au moins 85,0 % d'alkylsulfates exprimés sous forme de dodécylsulfate de sodium (ph.Eur.11.3, 2024).

Chapitre 2

Matériel et méthode

1 Le groupe LDM

1.1 Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)

LDM est une entreprise de droit Algérien en plein expansion avec plus de 700 collaborateurs de différents profils, une équipe pluridisciplinaire compétente qui fait aujourd’hui la fierté d’un des acteurs majeurs de l’industrie pharmaceutique et parapharmaceutique en Algérie.

1.2 Présentation de l’entreprise

L’usine est située au niveau de la zone industrielle de Oued Hamimime à El Khroub, wilaya de Constantine. Un gros investissement qui date de 1997. L’unité de production répond aux normes internationales avec un strict respect des standards mondiaux en la matière. Toutes les formes usuelles sont fabriquées à savoir les formes sèches (comprimés, capsules et sachets), les formes pâteuses (gels, crèmes et pommades) et les formes liquides. Spécialisé dans la fabrication et la distribution des produits de santé

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
- Logo (figure 17)



Figure 17 : Logo de l’industrie LDM

1.3 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 IPC (control in process) ;
- Logistique de contrôle de la qualité (tableau 1).

Tableau 1 : Les différentes activités et les objectifs de chaque unité du laboratoire LDM

Laboratoires	Activités
Laboratoire de contrôle microbiologique Répartie en plusieurs unités -Une salle de stérilisation -Une salle de préparation des milieux de culture -Une salle de manipulation (ensemencement) et lecture - Une salle de culture cellulaire	-Réalisation des analyses microbiologiques sur la matière première et les produits finis -Rédaction des comptes rendus d'analyse et control microbiologique
Laboratoire de control physico-chimique Comporte plusieurs salles différentes : -Une unité de control comportant plusieurs chaines HPLC. spectrophotométrie infra rouge Et ultraviolet -Une unité de développement de nouveaux produits -Une unité de préparation et de manipulation physico-chimique -Une salle de pesée	-Réalisation des analyses physico-chimiques sur la matière première et le produit finis -Réalisation des comptes rendus d'analyse de control microbiologique
Laboratoire de contrôle en cours de fabrication (in process) Cette unité comporte une grande salle munie de différents appareils de contrôle qualité	-Assurance de la conformité des substances selon la spécification -Vérification des procédés pendant la production et ajustement des procédés si nécessaire

1.4 La validation LNCPP

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.

2 La vie de CEBREX 200 mg dans LDM

C'est une opération de la transformation des matières premières en produit fini. Répond à des normes de qualité nationale européennes et internationales et garantit le respect de l'hygiène de l'environnement et de la sécurité.

2.1 Le pré pesée

Après la réception et la vérification de la conformité des matières premières par rapport aux étiquettes vertes « accepté » dans la salle pré pesée en passe à l'étape suivant (figure 18)



Figure 18 : Réception des matières premières

2.2 Les tests généraux pour les matières premières

2.2.1 Caractères organoleptiques

2.2.1.1 Aspect

Le contrôle visuel nous permet de déterminer à première vue les critères de produit tel que : la forme, la taille, la couleur et le contenu du médicament.

2.2.1.2 Solubilité

Le but est de vérifier la solubilité de la poudre dans plusieurs solvants ; On prend plusieurs tubes contenant déjà une quantité de cette poudre et on introduit dans chacun un type de solvant et on agite les tubes pendant 2 à 3 minutes.

2.2.2 Détermination du pH

Ce test a pour but de déterminer si une substance est acide, basique ou neutre. Pour cela, on utilise un pH-mètre, un appareil composé d'un boîtier électronique qui affiche la valeur du pH, et d'une électrode en verre qui permet la mesure.

Le fonctionnement du pH-mètre repose sur la corrélation entre la concentration en ions hydronium (H_3O^+) dans la solution et la différence de potentiel électrochimique détectée par l'électrode.

2.2.3 Acidité ou alcalinité

Nous avons ajouté 1,0 g de la substance à examiner dans un bécher, puis versé 20 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. Le mélange a été porté à ébullition pendant une minute tout en agitant continuellement. Après refroidissement, le mélange a été filtré. Ensuite, nous avons pris 10 ml du filtrat et ajouté 0,05 ml de la solution de bleu de bromothymol. Il a fallu ajouter au maximum 0,05 ml d'acide hydrochlorique 0,1 M ou d'hydroxyde de sodium 0,1 M pour provoquer un changement de couleur de l'indicateur.

Après avoir ajouté l'indicateur de pH à l'échantillon, si la couleur de la solution tend vers le bleu ou le vert bleuté, cela indique que l'échantillon est alcalin, il faut donc ajouter progressivement de l'acide chlorhydrique jusqu'à ce que la couleur devienne neutre. Si la couleur tend vers le jaune ou le vert jaunâtre, cela indique que l'échantillon est acide, il faut alors ajouter progressivement de l'hydroxyde de sodium jusqu'à ce que la couleur devienne neutre. L'objectif est de déterminer la quantité d'acide ou de base nécessaire pour provoquer ce changement de couleur, ce qui reflète le degré d'acidité ou d'alcalinité de l'échantillon.

2.3 Les Tests spécifique pour chaque matière première

2.3.1 Principe actif (Célécoxib 200 mg)

2.3.1.1 Identification

Le but de La spectroscopie IR est pour identifier une substance en étudiant les vibrations de ses liaisons chimiques lorsqu'elle absorbe des rayons infrarouges.

Pour l'identification des matières premières, nous avons eu recours à la spectroscopie d'absorption infrarouge (IR), en comparant le spectre du produit analysé avec celui du standard de référence CRS. En cas de différences entre les spectres, nous avons procédé à une dissolution séparée de chaque échantillon dans du 2-propanol de qualité réactif. Après évaporation complète jusqu'à dessiccation, les spectres infrarouges ont été de nouveau enregistrés à partir des résidus secs, permettant ainsi de confirmer l'identité de la substance.

2.3.1.2 Dosage

Le but de dosage est de déterminer la quantité exacte du principe actif ; d'impuretés ou des excipients présentent dans un médicament ou un produit pharmaceutique ; Pour l'analyse par chromatographie liquide, un mélange de solvants composé d'eau et de méthanol dans un rapport volumique de 25:75 a été préparé. La substance à

analyser a été dissoute dans ce mélange, puis diluée à un volume précis pour obtenir la solution d'essai. La solution de référence principale a été préparée en dissolvant une quantité connue de CRS dans le même mélange de solvants, puis en ajustant le volume. Une autre solution de référence contenant les impuretés A et B a été préparée séparément, puis diluée dans la solution de référence principale selon un facteur précis. Enfin, une solution de référence supplémentaire a été obtenue par dilution successive de la solution d'essai dans le mélange de solvants.

➤ **Colonne**

- Taille** : 10,25 m, $\varnothing = 4,6$ mm ;
- Phase stationnaire** : gel de silice phénylsilyle à extrémité fermée pour chromatographie (5 μm);
- Température** : 60 °C.

➤ **Apparence de la solution**

Dans le cadre de l'analyse, la phase mobile a été préparée en mélangeant 10 volumes d'acétonitrile, 30 volumes de méthanol et 60 volumes d'une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de potassium (2,7 g/L), ajustée au pH 3,0 à l'aide d'acide phosphorique. L'élution a été réalisée à un débit de 1,5 ml/min, et la détection s'est faite par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 215 nm. Un volume de 25 μl de la solution d'essai, ainsi que des solutions de référence, a été injecté. L'identification des impuretés s'est appuyée sur le chromatogramme de la solution de référence contenant les impuretés connues, permettant d'attribuer les pics correspondant aux impuretés A et B.

➤ **Adéquation du système**

La conformité du système analytique a été vérifiée en évaluant la résolution entre les pics chromatographiques, conformément aux critères définis par la méthode. Dans le chromatogramme obtenu à partir de la solution de référence contenant les impuretés, la résolution observée a permis une séparation satisfaisante des différents composés. Le calcul des teneurs relatives en impuretés a ensuite été réalisé en prenant comme référence la concentration en Célécoxib dans une solution diluée préparée à cet effet, conformément à la méthode analytique validée.

➤ **Normes**

- Impureté A** : maximum 0,4 %
- Impuretés non précisées** : pour chaque impureté, maximum de 0,10 %
- Total** : maximum 0,5 %.

2.3.1.3 la teneur en eau

La détermination de la teneur en eau vise à mesurer la quantité d'humidité (eau) présente dans un produit **Célécoxib 200 mg**. Nous avons réalisé la détermination de la teneur en eau sur un échantillon de 0,400 g, en suivant une méthode conforme aux normes en vigueur. La teneur mesurée ne devait pas dépasser 0,5 %. Par la suite, la teneur en cendres sulfatées a été analysée à partir d'un échantillon de 1,0 g, placé dans un creuset en platine, avec une limite maximale fixée à 0,2 %

2.3.2 Povidone

2.3.2.1 Identification

Pour l'identification de povidone un essai a été mené pour confirmer l'identité :

- **Essai A** : à 1 ml de la solution S ou nous avons ajouté 0,2 ml de solution de diméthylaminobenzaldéhyde et 0,1 ml d'acide sulfurique B

2.3.2.2 Détermination de la viscosité

La viscosité dynamique est déterminée à l'aide d'un viscosimètre capillaire sur une solution à 10 % (calculée sur la base de la substance séchée) à une température de 25 °C. La détermination de la viscosité, exprimée en valeur K, a été effectuée selon la concentration appropriée en fonction de la valeur nominale de la povidone :

- Pour une valeur $K \leq 18$, nous avons utilisé une solution à 50,0 g/L ;
- Pour une valeur $K > 18$ et ≤ 95 , une solution à 10,0 g/L ;
- Pour une valeur $K > 95$, une solution à 1,0 g/L.

Après avoir laissé reposer la solution pendant 1 heure, nous avons mesuré la viscosité à 25 °C à l'aide d'un viscosimètre no 1 de dimension adaptée, garantissant un temps d'écoulement minimal de 100 secondes.

Calculer la valeur K à l'aide de l'expression suivante :

$$K = \frac{1.5 \log V_{rel} - 1}{0.15 + 0.003c} + \frac{\sqrt{300c \log V_{rel} + (c + 1.5c \log V_{rel})^2}}{0.15c + 0.003c^2}$$

c = concentration de la substance à examiner (substance anhydre), en grammes pour 100 ml :

V_{rel} = viscosité cinématique de la solution par rapport à celle de l'eau.

La valeur K de la povidone ayant une valeur K nominale de 15 ou moins est de 85,0 % à 115,0 % de la valeur nominale.

La valeur K de la povidone ayant une valeur K nominale supérieure à 15 est comprise entre 90,0 % et 108,0 % de la valeur nominale.

2.3.3 Lactose monohydraté

➤ Rotation optique spécifique

Une solution préparée avec 10,0 g d'échantillon dissous dans 80 ml d'eau à 50 °C, complétée à 100 ml après refroidissement et addition de 0,2 ml d'ammoniac dilué, a été mesurée. La rotation optique spécifique mesurée se situe entre +54,4 et +55,9, conforme aux spécifications.

2.4 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 (figure 19)

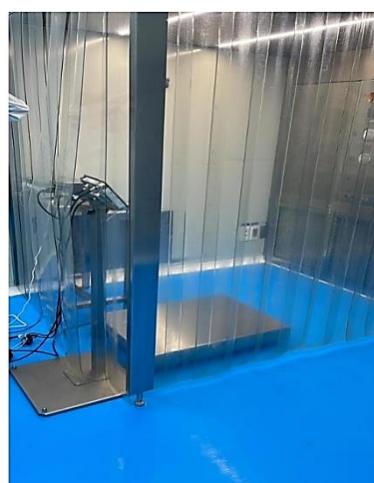


Figure 19: Salle de pesée

2.5 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 calibreur de 700 rpm (figure 20) :

- ✓ Célécoxib

- ✓ Lactose monohydraté
- ✓ Povidone K30
- ✓ Lauryl sulfate de sodium
- ✓ Croscarmellose de sodium



Figure 20 : Calibreur CPS line

2.6 La granulation

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

On ajoute le mélange principe actifs et les excipients sous formes de sandwich pour l'adhésion des constituant et pour mettre l'entourage des excipients par le principe actif (figure 21)



Figure 21 : Granulateur vertical PRO

2.6.1 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 homogénéité (figure 22).



Figure 22 : Mélangeur à conteneur GLATT

2.6.2 Mouillage

Nous avons assisté à l'ajout de la solution liante (Annexe 3) au mélange dans le mélangeur-granulateur, réalisé à l'aide d'une pompe doseuse pendant une durée de 9 minutes. Cette étape a été suivie par une phase de granulation maintenue pendant 1 minute afin d'assurer une homogénéisation optimale du mélange.

2.7 Séchage appareil LAF (lit d'air fluidisé)

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 m³/h pendant 40min (figure 23).



Figure 23 : Lit d'air fluidisé VS COMBO

2.8 Contrôle au cours de fabrication In Process (IPC)

2.8.1 Contrôle d'humidité résiduelle

Nous avons assisté aux différentes étapes du processus, notamment le séchage, le calibrage final et le mélange final. Au cours de ces opérations, un contrôle de l'humidité résiduelle a été effectué à l'aide d'un dessiccateur infrarouge (IR) réglé à 105 °C en mode automatique, sur un échantillon de 5 g. Le taux d'humidité mesuré devait être inférieur à 1 %, conformément aux normes établies. Parallèlement, un test de granulation a été réalisé afin d'évaluer la taille des particules et de vérifier l'homogénéisation du mélange (figure 24).

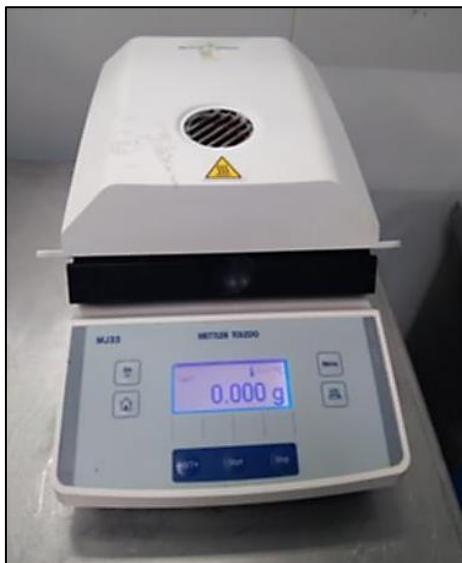


Figure 24 : Appareil de mesure de l'humidité résiduelle

2.9 Calibrage

Pour effectuer le calibrage, on utilise 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.

➤ Homogénéisation du mélange final

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.

2.10 Remplissage

Lors de notre passage à l'étape de remplissage des gélules, nous avons utilisé la machine PLANETA 100 MG2, configurée avec des paramètres spécifiques fournis par l'utilisateur afin d'obtenir un poids précis pour chaque gélule. Avant de

commencer le processus, nous avons procédé au contrôle des conditions environnementales, notamment la température, l'humidité relative et la différence de pression, en enregistrant les données avant le démarrage.

Après l'étape de granulation, la poudre est transférée vers la zone de remplissage. Elle est conditionnée dans deux sacs stériles de 8 kg chacun, étiquetés avec les informations nécessaires. Nous avons réceptionné à la fois la poudre et les gélules vides, et chaque matière a été placée dans sa zone respective (figure 25 et 26).



Figure 25 : Aspiration de la poudre



Figure 26 : Aspiration des gélules vides

La machine de remplissage fonctionne grâce à un système d'aspiration automatique, permettant de transporter à la fois les gélules vides et la poudre. Le système dispose de deux sections distinctes : une pour les gélules vides et une pour la poudre. Les gélules sont d'abord orientées vers un tambour où elles sont ouvertes et séparées en deux parties : le corps et le capuchon (figure 27).



Figure 27 : Remplisseuse gélule PLANETA 100 MG2

La partie « corps » avance ensuite vers le système de remplissage où elle est dosée automatiquement à 270 mg à l'aide d'un système informatique. Les gélules sont ensuite refermées selon leur format (dans notre cas, gabarit taille 2 pour CÉBREX 200 mg).

Après le remplissage, les gélules sont visuellement contrôlées à la sortie. Celles qui sont endommagées ou défectueuses sont éliminées manuellement. Par ailleurs, toutes les 151 gélules, nous avons effectué un pesage sur un échantillon de 32 unités afin de vérifier que leur masse moyenne reste conforme aux normes (entre 324 mg et 350 mg). Les gélules dépassant le poids de 270 mg, ainsi que celles présentant des impuretés métalliques, sont automatiquement rejetées par aspiration vers le système de déchets.

En cas de non-conformité lors du *challenge test*, le test doit être répété au moins trois fois avant de valider le processus.

➤ **Vérification du système de contrôle de poids des gélules**

Lors de notre observation, nous avons constaté qu'en cas de mise en place de deux gélules successives en dessous, cela entraîne l'arrêt automatique de la machine ainsi que l'injection des gélules. Suite à cet incident, deux vérifications ont été effectuées, notamment celle de la pompe d'injection des gélules, qui s'est avérée hors service, affichant une pression de 3,5 MPa (figure 28 et 29).



Figure 28 : La pesée des gélules remplis 8 Kg



Figure 29 : Mesure la taille des gélules gabarit de taille 2

2.11 Contrôle de lancement de remplissage des gélules IPC

2.11.1 Contrôle organoleptique

Nous avons procédé au contrôle de l'aspect des gélules, qui sont de taille n° 02, en gélatine dure, avec un culot blanc imprimé "200" et un couvercle blanc, contenant une poudre de couleur allant du blanc au blanc cassé. L'échantillon analysé comprenait 32 gélules. Nous avons vérifié la fermeture, en nous assurant que le couvercle était complètement enfoncé dans le culot pour chacune des gélules. La masse moyenne des gélules vides a été déterminée également sur 32 gélules, conformément à la norme en vigueur. La masse des gélules vides devait se situer entre 52-65 mg. La formule de calcul appliquée est la suivante :

Exprimée en mg

$$(270mg - 2.5\%) + MGV$$

$$(270mg + 2.5\%) + MGV$$

MGV : masse gélule vide

Masse individuelle gélule vide : on prend 20 gélules

La formule de calcul est : exprimée en mg

Valeur minimal $243mg + MGV$

Valeur maximal $279mg + MGV$

Masse moyenne des gélules remplis on prend 32 gélules

La norme est de 324-350 mg la formule de calcul : exprimée en mg

Valeur minimal $(270mg - 2.5\%) + MGV$

Valeur maximal $(270mg + 2.5\%) + MGV$

MGR : masse gélule remplis

Masse individuelle gélule remplis : même Protocol précédent

2.11.2 Test de désagrégation

Au terme du remplissage, nous avons effectué un test de désagrégation sur six gélules de Cébrex 200 mg, conformément à la procédure. L'essai a été réalisé à l'aide d'un appareil de désagrégation composé de six tubes, chacun muni d'un disque mobile destiné à faciliter la désagrégation des gélules. Une gélule a été placée dans chaque tube, puis les disques ont été introduits au-dessus des gélules. L'ensemble des tubes a été immergé dans un bécher de 800 ml rempli d'eau purifiée, maintenue à une température constante de 37 °C. L'appareil a ensuite été mis en marche, soumettant les gélules à un mouvement d'agitation régulier. Ce mouvement a été maintenu jusqu'à la désagrégation complète de chaque gélule. Le temps de désagrégation a été relevé individuellement pour chaque tube, conformément aux exigences de la méthode.

➤ Procédure

Nous avons procédé au test de désagrégation en plaçant un comprimé dans chacun des six tubes de l'appareil de désagrégation. Les disques ont ensuite été insérés dans les tubes, au-dessus des comprimés, afin de faciliter le processus. L'appareil a été mis en marche, soumettant les comprimés à un mouvement d'agitation régulier, maintenu jusqu'à leur désagrégation complète. Le temps de désagrégation a été relevé pour chaque tube (figure 30). Conformément à la norme en vigueur

-**Norme** : le temps ne doit pas dépasser ≤ 15 min



Figure 30 : Appareil de désagrégation

2.12 Le conditionnement

2.12.1 Conditionnement primaires

Nous avons observé que l'objectif de cette étape est de former un blister complet composé de PVC, du produit (Cébrex 200 mg) et d'une feuille d'aluminium. Le PVC est d'abord thermoformé selon la profondeur et la longueur définies, puis refroidi pour se solidifier. Ce PVC formé avance sur la ligne de production jusqu'à la station de remplissage, où les gélules sont insérées dans les cavités. Ensuite, l'ensemble est acheminé vers la station de scellage. En parallèle, des rouleaux d'aluminium imprimés sont dirigés vers cette même station, où l'air chaud permet le scellement du blister, marquant l'étape du thermo-scellage. Le produit emballé est ensuite découpé pour obtenir la forme finale souhaitée, puis transféré par tapis vers l'encartonneuse, où il est placé dans son emballage secondaire (figure 31).



Figure 31 : le Conditionnement primaire

➤ Test de l'étanchéité

Nous avons réalisé le test d'étanchéité des blisters à l'aide d'une solution de bleu de méthylène à 0,1 %, préparée avec de l'eau purifiée. Les blisters ont été entièrement immergés dans cette solution, placée dans un récipient sous vide. Un vide d'environ 27 kPa (200 mmHg) a été appliqué pendant 1 minute. Après cette période, nous avons relâché la pression progressivement, tout en maintenant les blisters immergés encore quelques instants afin d'assurer l'efficacité du test (figure 32). Les blisters ont ensuite été retirés, séchés en surface, puis inspectés visuellement

Norme :

Absence de colorant : échantillon conforme.

Présence de colorant à l'intérieur des alvéoles : échantillon non conforme.



Figure 32 : Appareil de test d'étanchéité sous vide (Vacuum Leak Tester)

2.12.2 Conditionnement secondaire

Nous avons assisté à l'étape d'encartonnage qui consiste à insérer les blisters et la notice dans les étuis. Une fois les blisters arrivés à l'encartonneuse via le tapis roulant, une cellule de détection signale leur présence à la mémoire d'indice. Ensuite, un système intégré plie les notices en colonnes et les place en face des blisters. La machine prélève les boîtes plates depuis le magasin, les ouvre et les positionne pour recevoir les blisters et les notices à l'aide d'un curseur. Une fois les éléments insérés, l'étui est fermé, marqué avec les informations réglementaires (numéro de lot, date de fabrication et de péremption), puis une vignette est automatiquement apposée à sa sortie pour finaliser l'emballage (figure 33).



Figure 33: Le Conditionnement secondaire

2.13 Contrôle qualité de Cébrex 200 mg LDM (produit fini)

2.13.1 Contrôle physico-chimique

Suite à la production, une série des tests a été réalisée sur le produit Cébrex 200 mg LDM pour évaluer certaines qualités essentielles.

2.13.1.1 Aspect

Nous avons procédé à un examen visuel à l'œil nu afin de confirmer la taille, l'aspect et la couleur de la gélule de gélatine ainsi que de son contenu en poudre.

2.13.1.2 Identification du PA Célécoxib dans le produit CEBREX 200mg LDM

➤ Par HPLC

Nous avons constaté que le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution d'essai correspondait à celui observé dans le chromatogramme de la solution standard, confirmant ainsi l'identité du principe actif.

➤ Par UV

Nous avons réalisé l'identification du Cébrex LDM 200 mg selon les méthodes décrites dans la Pharmacopée, en utilisant la spectrophotométrie UV à double faisceau dans une plage de 200 à 400 nm, en mesurant les densités optiques des solutions testées et de la solution de référence. L'appareil utilisé comprenait un système optique fournissant un rayonnement monochromatique, un dispositif de mesure de l'absorbance, deux cuves en quartz destinées à contenir respectivement la solution à examiner et le blanc, ainsi qu'un détecteur convertissant le signal lumineux en signal électrique, transmis ensuite à un enregistreur permettant de tracer le spectre

- Préparation de la solution Standard

Nous avons préparé la solution de référence de Cébrex à une concentration de 0,016 mg/ml, en utilisant un mélange de solvants composé de 75 % d'acétonitrile et de 25 % d'eau purifiée (figure 34).

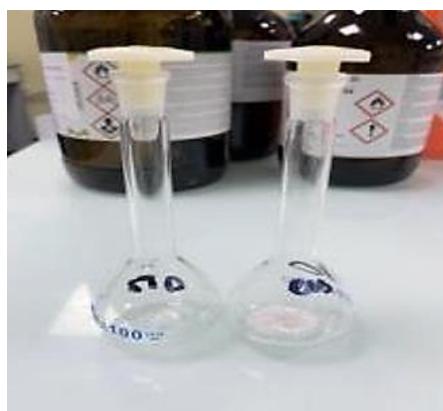


Figure 34 : La Solution Standard

- Préparation de la solution essai

Nous avons introduit le contenu d'une gélule ainsi que sa capsule dans une fiole jaugée de 250 ml, puis ajouté 80 % du volume total à l'aide du mélange de solvants (75 % acétonitrile, 25 % eau purifiée). Après agitation pendant 15 minutes, la solution a été placée dans un bain à ultrasons durant 10 minutes. Une fois refroidie à température ambiante, nous avons complété jusqu'au trait avec le même solvant, puis homogénéisé la solution pendant au moins 5 minutes. Celle-ci a ensuite été laissée au repos pendant environ 30 minutes. Une dilution a été effectuée si nécessaire, afin d'obtenir une concentration théorique finale de 0,016 mg/ml. Le cas échéant, la solution a été filtrée à travers un filtre de 0,45 µm, en éliminant les premières gouttes (figure 35).



Figure 35 : La Solution essai

- 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

Le balayage de l'échantillon et de la solution standard a été effectué dans une plage de longueurs d'onde allant de 205 nm à 350 nm.

- Norme

Le spectre de la solution d'essai s'est révélé compatible avec celui de la solution standard, présentant un maximum d'absorption approximatif à 252 nm.

2.13.1.3 Masse moyenne

Pour l'ensemble des gélules provenant du même lot, nous avons pesé séparément 20 gélules, remplies puis vides, dans l'ordre, à l'aide d'une balance de précision de 1 mg.

-Norme : $270\text{mg} \pm 10\%$ [243mg-297mg].

La masse moyenne des gélules Cébrex LDM 200 mg doit se situer dans les limites de $[\text{Mt} \pm 10\%]$ par rapport à la masse théorique de 270 mg, soit dans l'intervalle de 243 mg à 297 mg. Ainsi, si la masse théorique des gélules Cébrex LDM 200 mg est comprise entre 243 mg et 297 mg, cela est conforme aux critères requis.

Nous pourrons conclure, en nous 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'écartez de la masse moyenne $\pm 10\%$, 18/20 :

$\text{Mm} \pm 10\%$

Aucune gélule ne doit s'écartez de la masse moyenne $\pm 20\%$. 20/20 : $\text{Mm} \pm 20\%$.

2.13.1.4 Dosage du PA Célecoxib dans le produit CEBREX 200mg LDM

Le dosage du Cébrex LDM 200 mg a été réalisé selon la pharmacopée européenne, 11^{ème} édition, par HPLC, méthode permettant l'identification, la séparation et le dosage des composés chimiques dans un mélange. Nous avons mesuré les temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution d'essai et de la solution standard. Cette méthode permet également de déterminer toutes les impuretés présentes dans les préparations expérimentales.

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

- **Préparation des solutions**

- **Solution tampon (triéthylamine 1 % pH 3.0)** : Nous avons préparé cette solution en mélangeant 1 % de triéthylamine avec de l'eau (1:99 v/v). Après un mélange de 5 minutes minimum, nous avons ajusté le pH à 3.0 ± 0.1 à l'aide d'acide phosphorique ou d'hydroxyde de sodium.
- **Diluant** : Nous avons préparé un diluant composé de 75 % de méthanol et 25 % d'eau (v/v), que nous avons mélangé pendant 5 minutes minimum.
- **Solution standard (STD)**:

Nous avons dissous 50 mg de Célécoxib standard de référence dans une fiole de 100 ml. Ensuite, nous avons ajouté 80 ml du diluant préparé, puis agité et placé la solution au bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète. Le volume a été complété avec le diluant, obtenant une concentration de 0,5 mg/ml.

- **Solution d'essai (E)**

Dans une fiole jaugée de 500 ml, nous avons introduit le contenu de 5 gélules ainsi que leurs capsules vides, puis ajouté 400 ml du diluant. La solution a été agitée pendant 15 minutes, placée dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes, puis laissée refroidir à température ambiante. Après avoir complété le volume avec le même diluant, nous avons bien mélangé la solution pendant 5 minutes minimum et laissée reposer pendant 30 minutes. Ensuite, nous avons effectué une dilution de 5 ml de cette solution dans 20 ml de diluant. La solution a été filtrée à travers un filtre à seringue de 0,45 μm , en éliminant les premiers millilitres, obtenant ainsi une concentration de 0,5 mg/ml.

- **Procédure**

Nous avons assisté à la préparation des viales contenant les différentes solutions nécessaires à l'analyse HPLC, à savoir le blanc, le standard et l'échantillon d'essai. Chacune de ces solutions a été injectée séparément à raison de 10 μL . Les viales ont ensuite été placées dans le carrousel de l'HPLC pour l'analyse. Au cours de la manipulation, nous avons pris connaissance des paramètres spécifiques de la colonne ainsi que du système de gradient utilisé, tels qu'ils sont présentés dans les tableaux techniques associés.

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

Colonne	Supelco LC-18-DB. (150×4.6)mm. 5um ou équivalent
----------------	--

Phase mobile	Méthanol : Solution tampon de triéthylamine 1% pH 3.0 (62 :38 V/V)
Débit	1.0 mL /min
Longueur d'onde	254nm
Volume d'injection	10 µl
Température colonne	40 °C
Blanc	Diluant

- **Séquence d'injection**

Tableau 3 : Nombre d'injection de blanc et STD et E

Injection	Nombre d'injection
Blanc	1
Solution de standard (STD)	6
Solution essai (E)	3

- **Calcule**

La teneur de Célécoxib a été calculée selon la formule suivante :

$$\text{Célécoxibe \%} = \frac{Rx}{Rs} \times \frac{Cs}{Cx} \times Pm \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{100}{200}$$

Dans laquelle :

Rx : Aire du pic Célécoxib dans la solution essaie

Rs: Aire moyenne du pic de Célécoxib dans la solution standard

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

Cs : concentration de Célécoxib dans la solution standard (mg/ml)

Pm : Masse moyenne des gélules

Ts : Titre de Célécoxib standard (%) sur sa base anhydre

LOD : Taux d'humidité du standard Célécoxib

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

Le pourcentage de chaque impureté a été calculé 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

$$\text{Impureté \%} = \frac{Rx}{Rs} \times \frac{Cs}{Cx} \times Pm \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{100}{200}$$

Dans laquelle :

Rx : Aire du pic de l'impureté dans la solution essai

Rs : Aire moyenne du pic de Célécoxib dans la solution standard

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

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

Pm : Masse moyenne des gélules.

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

TOD : Taux d'humidité du standard Célécoxib

Tableau 4 : Les substances apparentées

TTR (temps de rétention relatif)	Imputée
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

2.13.1.5 Uniformité de la teneur

Nous avons assisté à la réalisation de l'essai de la masse moyenne, au cours duquel les masses individuelles des dix premières gélules ont été minutieusement déterminées. À partir des résultats obtenus lors du dosage, la teneur en principe actif de chaque gélule a ensuite été calculée. Cette démarche nous a permis d'observer concrètement comment la combinaison des données de masse et des résultats analytiques permet d'évaluer la conformité de chaque unité en matière de contenu en substance active.

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

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)

➤ Dissolution

Le profil de libération a été mesuré dans un appareil à dissolution conforme à la Pharmacopée Européenne en utilisant un appareil à palette tournante de 12 postes (figure 36).



Figure 36 : Appareil de dissolution (dissolu-test)

➤ Milieu de dissolution

Nous avons assisté à la préparation de la solution tampon utilisée lors de l'analyse. Pour cela, 10 g de lauryl sulfate de sodium et 6,55 g de phosphate de sodium tribasique anhydre ont été dissous dans 1000 ml d'eau purifiée. La solution a été agitée jusqu'à dissolution complète des composants, puis le pH a été soigneusement ajusté à $12,0 \pm 0,1$ à l'aide d'une solution acide ou basique appropriée, selon les besoins.

➤ Phase mobile

Nous avons assisté à la préparation d'une solution de triéthylamine à 0,5 %. Pour cela, 0,5 g (soit environ 0,67 ml) de triéthylamine ont été ajoutés dans 100 ml d'eau purifiée, puis la solution a été soigneusement mélangée jusqu'à homogénéisation. Le pH a ensuite été ajusté à $7,0 \pm 0,1$ à l'aide d'acide phosphorique. Par la suite, un mélange a été préparé en combinant l'acétonitrile et le tampon obtenu selon un ratio de 55:45 (v/v), et ce mélange a été agité pendant au moins 5 minutes afin d'assurer une parfaite homogénéité.

➤ Solution standard

Nous avons assisté à la préparation de la solution standard de Célécoxib. Pour cela, 20 mg de Célécoxib, substance de référence, ont été dissous dans 200 ml de milieu de dissolution. Afin de faciliter la dissolution du composé, 2 ml d'acétonitrile ont pu être ajoutés. La solution obtenue présente une concentration finale de 0,1 mg/ml.

➤ Solution essai (E)

Se fait sur 6 gélules, nous avons assisté à la mise en place de l'essai de dissolution. Pour cela, 1000 ml de milieu de dissolution ont été introduits dans chaque récipient de l'appareil, puis celui-ci a été laissé en fonctionnement jusqu'à atteindre une température d'équilibre de $37 \pm 0,5$ °C. Une gélule a ensuite été placée dans chaque récipient, et l'agitation a été maintenue à une vitesse de 50 rpm. Après 45 minutes, un prélèvement de 10 ml a été effectué dans chaque récipient, puis les échantillons ont été filtrés à l'aide d'un filtre ou d'une seringue de 0,45 µm. La concentration finale attendue était de 0,1 mg/ml.

2.13.1.6 Le test de dissolution

Nous avons assisté à la préparation des viales contenant les différentes solutions nécessaires à l'analyse HPLC, à savoir le blanc (milieu de dissolution), le standard et l'échantillon d'essai. Une injection séparée de 5 µl de chacune de ces solutions a été réalisée, puis les viales ont été placées dans le carrousel de l'HPLC. Les paramètres de la colonne, le système de gradient utilisé ainsi que la séquence d'injection ont été définis conformément aux spécifications techniques, et sont présentés dans le tableau suivant :

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 = $12 \pm 0,1$
Volume d'injection	5 µl
Température	37 °C $\pm 0,5$ °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. : 5ul

Température colonne : ambiante

- Calcul

La teneur de Célécoxib dissout a été calculée selon la formule suivante :

$$\text{Célécoxibe \%} = \frac{\text{Rx}}{\text{Rs}} \times \frac{\text{Cs}}{\text{Cx}} \times \text{Pm} \times \frac{\text{Ts}}{100} \times \frac{100 - \text{LOD}}{100} \times \frac{100}{200}$$

Dans laquelle :

Rx : Aire du pic de l'impureté dans la solution essai

Rs: Aire moyenne du pic de Célécoxib dans la solution standard

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

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

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

TOD : Taux d'humidité du standard Célécoxib

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

2.14 Contrôle qualité microbiologique du produit fini

Dans le cadre de l'analyse des lots de CEBREX 200 mg, nous avons assisté au prélèvement des échantillons, réalisés de manière aléatoire et à différents niveaux du processus de production. Cette étape essentielle vise à garantir la représentativité de l'échantillonnage en vue des contrôles de qualité.

2.14.1 Examen de l'échantillon

Pour la préparation de la solution mère, nous avons commencé par flamber brièvement le blister à l'aide de la chaleur montante de la flamme d'un bec Bunsen. Ensuite, nous avons procédé au déblistrage de 31 gélules de Cébrex 200 mg, correspondant à une masse totale de 10 g, la masse moyenne d'une gélule étant d'environ 331 mg. Ces gélules ont été dissoutes dans 90 ml d'une solution tampon de peptones au chlorure de sodium à 0,5 %, de type Tween 80, pH 7 stérile, afin de neutraliser l'activité antimicrobienne du produit. Un autre diluant approprié pourrait également être utilisé. La solution a ensuite été placée au bain-marie à 40 °C pour assurer une dissolution complète, avec un mélange régulier au vortex à intervalles. Enfin, nous avons mesuré la valeur du pH pour vérification.

2.14.2 Dénombrement microbien

Le dénombrement a été réalisé selon la technique de l'ensemencement en profondeur. Pour chaque type de milieu, nous avons préparé deux boîtes de Pétri. Dans chacune, nous avons introduit 1 ml de l'échantillon préalablement préparé. Ensuite, nous avons ajouté entre 15 et 20 ml de milieu gélosé liquéfié, maintenu en surfusion à 45 °C : le milieu TSA pour la recherche de bactéries, et le milieu SDA (Annexe 2) pour les levures et moisissures. Le contenu des boîtes a été soigneusement homogénéisé par

des mouvements en forme de « C » et de « 8 ». Une fois le milieu solidifié, les boîtes ont été retournées puis incubées : les milieux TSA Nous avons commencé par vérifier la fermeture de la vanne du réacteur afin de garantir une opération en toute sécurité. Ensuite, nous avons introduit l'eau dans la cuve de préparation, puis ajouté le lauryl sulfate de sodium tout en maintenant une agitation continue. Le mélange a été poursuivi jusqu'à la dissolution complète du lauryl sulfate de sodium, permettant ainsi d'obtenir une solution parfaitement homogène.

à une température de 30-35 °C (médiane 33 °C) pendant 3 à 5 jours, et les milieux SDA à 20-25 °C (médiane 23 °C) pendant 5 à 7 jours. Un témoin négatif a également été préparé pour chaque type de dénombrement, afin de vérifier l'absence de contamination du milieu.

2.14.3 Recherches des germes spécifiques

2.14.3.1 Recherche d'*Escherichia coli* :

➤ **Préparation des échantillons et préincubation :**

Conformément à la procédure décrite dans la section « Préparation des échantillons », nous avons préparé un échantillon à partir du produit. Ensuite, nous avonsensemencé 100 ml de milieu liquide TSB (Tryptic Soy Broth) avec 10 ml de l'échantillon préalablement préparé. Le mélange a été soigneusement homogénéisé, puis incubé à une température de 30 à 35 °C (température médiane de 33 °C) pendant une durée de 18 à 24 heures. Puis, nous avons prélevé 1 mL de milieu pré-incubé TSB etensemencé dans 100 mL de milieu MCB pendant 48 h à 43 °C. Ensuite, nous avonsensemencé en stries serrées 1 mL de milieu MCB pré-incubé à la surface d'un milieu MCA, à 43 °C pendant 24 à 48 h (figure 37).

Norme : absence



Figure 37 : Boîte ensemencer de la recherche d'*E.coli* du produit fini Cebrex 200mg

Chapitre 3

Résultats et discussion

1 Contrôle qualité des matières premières

1.1 Contrôle qualité de Célécoxib 200 mg (principe actif)

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur le principe actif

Tableau 6 : Résultats du contrôle physico chimique du principe actif (Célécoxib 200 mg)

Contrôles	Spécifications	Résultats
Aspect	Poudre cristalline ou amorphe. Blanche ou sensiblement blanche	Poudre amorphe blanche
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol anhydre et soluble dans le chlorure de méthylène	Conforme
Identification par IR	Le spectre de l'échantillon est identique à celui du standard	Conforme
Substance apparentées :		
• Impureté A	≤ 0.4%	ND
• Impuretés non-spécifiées	≤ 0.10% pour chaque	ND
• Total des impuretés	≤ 0.5%	ND
Dosage	[98.0 a 102.0] % (substance anhydre)	100 %
Eau	≤ 0.5%	0.3%

ND : non détecté

1.1.1 Caractères organoleptiques

D'après les résultats du tableau 6, le principe actif se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ou amorphe, pratiquement insoluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol anhydre et soluble dans le chlorure de méthylène.

Le principe actif présente un aspect et caractère de solubilité conforme aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition. Ce qui confirme la bonne qualité du principe actif.

1.1.2 Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'Infrarouge

Les spectres infrarouges relatifs au principe actif Célécoxib (figure 39) présentent des allures similaires avec celui de la substance chimique de référence (CRS) (figure 38).

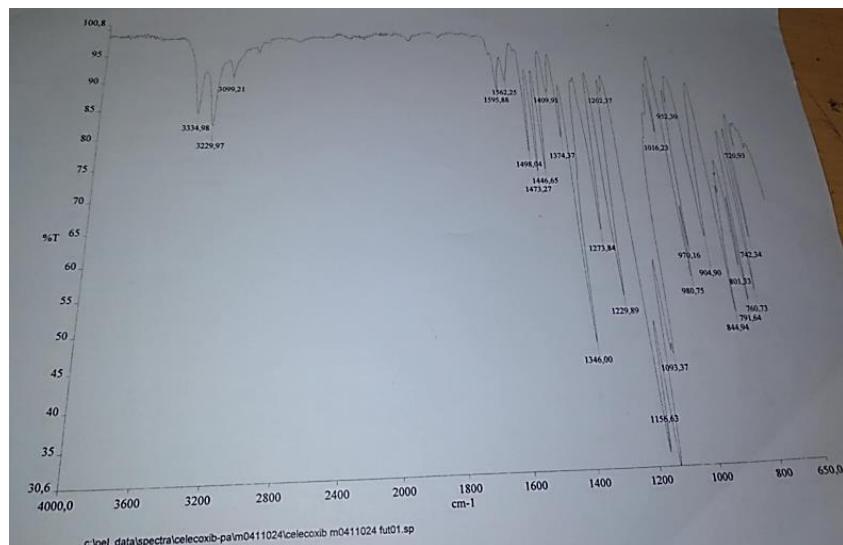


Figure 38 : Spectre de référence infrarouge pour Célécoxib 200 mg

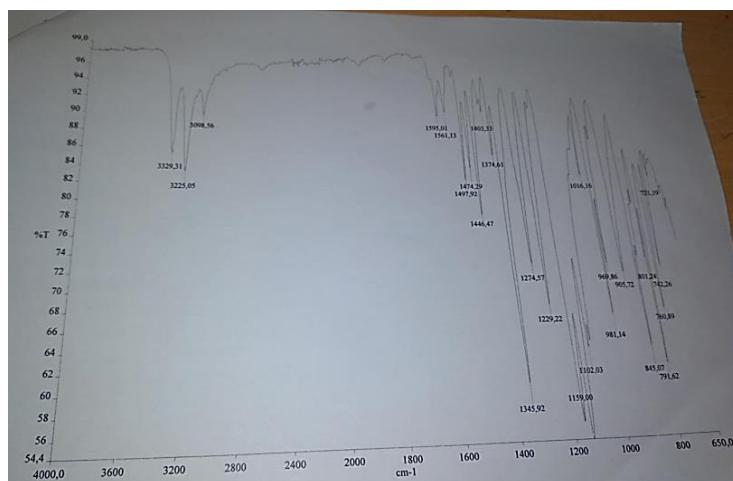


Figure 39 : Spectre infrarouge de la solution à examiner Célécoxib 200 mg

D'après la figure 39, les bandes d'absorption dans l'intervalle $[3329- 3225 \text{ cm}^{-1}]$ représente le groupement (N-H). La Bande d'absorption observée à 3098 cm^{-1} indiquent la présence de groupement Alcane (C-H). Les bandes d'absorption dans l'intervalle $[1595- 1474 \text{ cm}^{-1}]$ corresponde aux carbone-carbone (C=C). Les bandes observées dans l'intervalle $[1374-1159\text{cm}^{-1}]$, représentent le groupement soufre-oxygène (S=O), la bande d'absorption observée à 791 cm^{-1} représentent des cycles aromatiques

1.1.3 Recherche des impuretés

Les chromatogrammes obtenus après dosage des impuretés par HPLC sont représentés ci-dessous :

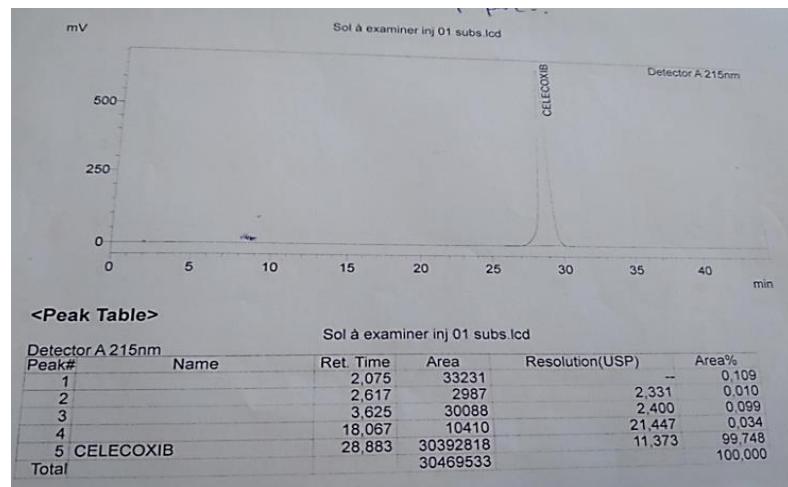


Figure 40 : Chromatogramme de la solution à examiner

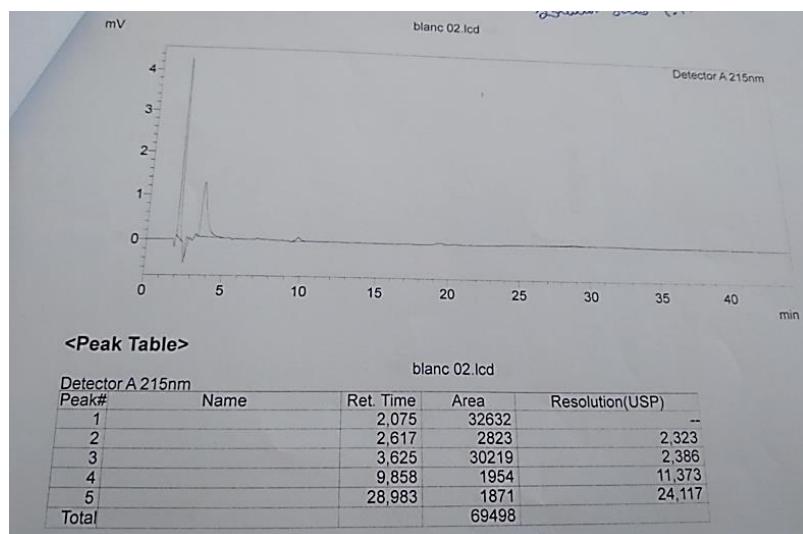


Figure 41 : Chromatogramme de la solution du blanc

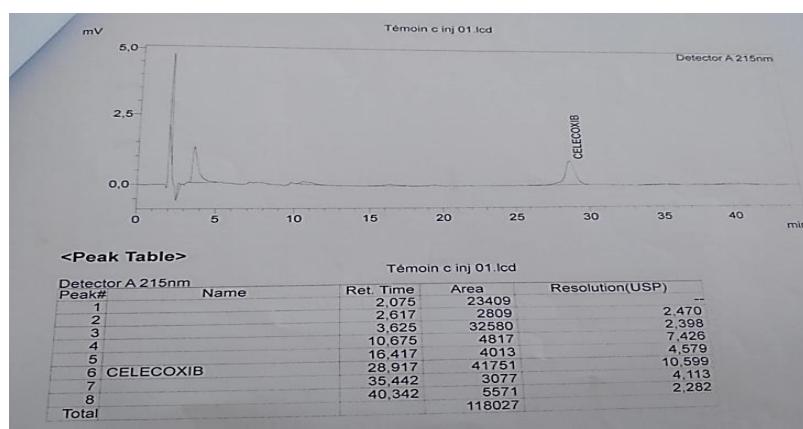
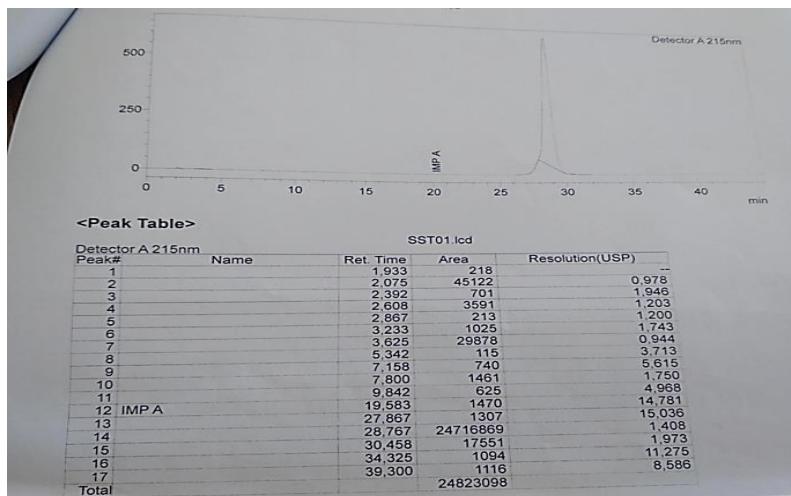


Figure 42 : Chromatogramme de la solution témoin C

**Figure 43 : Chromatogramme de la solution standard**

Le spectre de la solution d'essai (figures 40) a été comparé avec le spectre du standard (figures 43). D'après les résultats, le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de solution d'essai de dosage est 28.883 minutes. Ce résultat est proche du temps de rétention de standard qui est 28.767 minutes. Ces données montrent que le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution essai de dosage correspond à celui du pic principal dans le chromatogramme de la solution standard.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution standard, la résolution entre le pic de l'impureté A et celui du Célécoxib était d'au moins 1,5, ce qui confirme une séparation adéquate. Pour le calcul des teneurs en pourcentage de toutes les impuretés, nous avons utilisé la concentration de Célécoxib contenue dans la solution de standard comme base de comparaison, conformément à la méthode analytique validée.

Tableau 7 : Les substances apparentées dans le principe actif Célécoxib

Lot Célécoxib	IMP	A std	A imp	Norme	x
25063	IMP A	41751	ND	≤ 0.4%	ND
	IMP INC	41751	ND	≤ 0.10%	ND
	Total	41751	/	≤ 0.5%	ND

IMP : impureté**A : air****Std : standard**

IMP INC : impureté inconnue**ND : non détecté**

Parmi les impuretés, seule l'impureté A est spécifiquement identifiée et suivie. D'autres impuretés peuvent être détectées au cours des analyses, notamment par les essais décrits dans la monographie. Toutefois, si elles sont présentes, ces substances sont prises en compte dans le cadre des critères généraux d'acceptation applicables aux impuretés non spécifiées, ainsi que selon les exigences de la monographie générale des substances à usage pharmaceutique (2024). En conséquence, il n'est pas nécessaire d'identifier individuellement ces impuretés pour démontrer la conformité de la substance.

1.1.4 Dosage

Le dosage de la solution standard et à examiner se fait par HPLC. Les résultats du dosage sont présentés dans les figures suivantes :

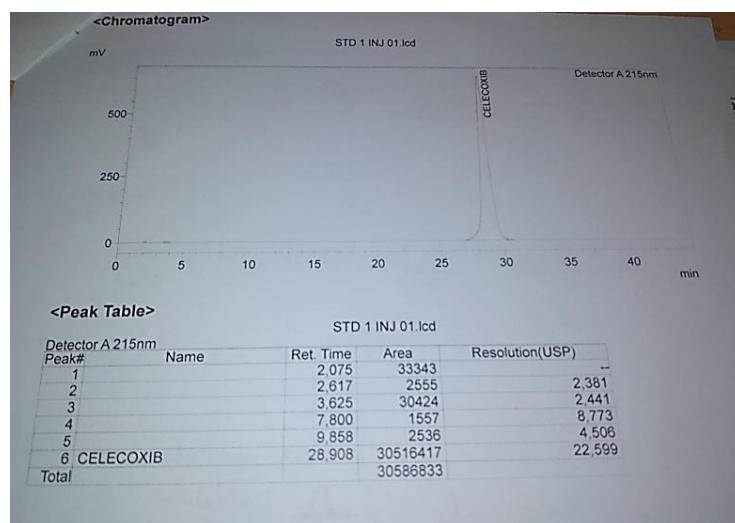


Figure 44 : Chromatogramme du dosage de la solution standard

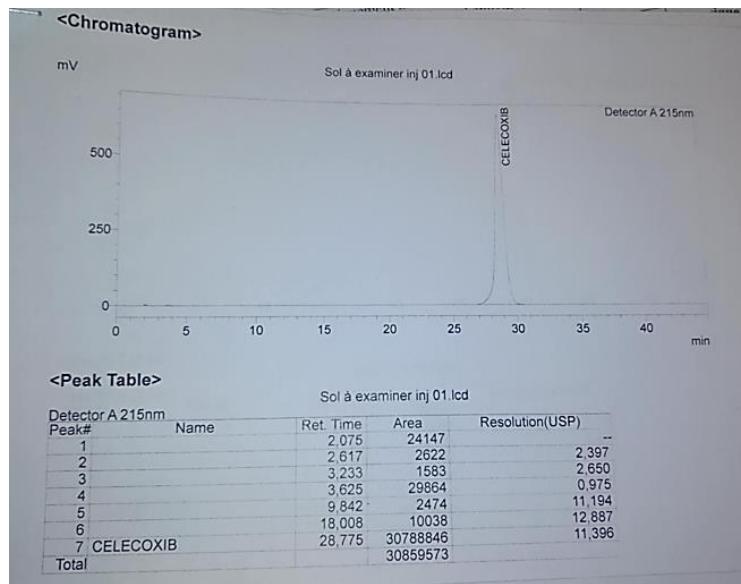


Figure 45 : Chromatogramme du dosage de la solution à examiner

Tableau 8 : Résultats du dosage du principe actif

M0411024	A E	A S	P S	P E	T	LOD	LOD essai	X(98-102)
E1	30788846	30516417	25	25	99.9	0	0.1	100.9

T : titre

A : air

P : prise

$$\% = \frac{A_{ess}}{A_{std}} \times \frac{P_{std}}{100} \times \frac{100}{P_{ess}} \times \frac{T_{std}}{100} \times \frac{(100 - LOD_{std})}{100} \times \frac{100}{(100 - LOD_{ess})} \times 100$$

$$\% = \frac{30788846}{30516417} \times \frac{25}{100} \times \frac{100}{25} \times \frac{99.9}{100} \times \frac{(100 - 0)}{100} \times \frac{100}{(100 - 0.1)} \times 100$$

$$\% = \mathbf{100.89\%}$$

Le résultat obtenu montre que le pourcentage de dosage du principe actif (Célécoxib) qui est égal 100.9 % se trouve dans l'intervalle de la norme de la pharmacopée européenne 11^{ème} édition [98- 102%], donc la poudre de Célécoxib est pure et de bonne qualité.

1.2 Povidone

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur la povidone :

Tableau 9: Résultat du contrôle physico chimique du povidone

Contrôle	Spécifications	Résultats
Aspect	Poudre ou paillettes blanche ou blanc-jaune hygroscopiques	Poudre blanche hygroscopique
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau ; dans l'éthanol 96 % et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone	Conforme
Aspect de solution	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B6/JB6/R6	Conforme
pH	3-5	6
Viscosité	27-32	29.1

Tableau 10 : Plages de viscosité typiques et plages de viscosité, exprimées en valeur K

	Plage de viscosité (mPa.s)	Masse moléculaire : viscosité, exprimée en valeur K
Povidone K 12	1,3-2,3	11-14
Povidone K 17	1,5-3,5	16-18
Povidone K 25	3,5-5,5	24-27
Povidone K 30	5,5-8,5	28-32
Povidone K 90	300-700	85-95

L'examen visuel du povidone révèle qu'il s'agit d'une poudre blanche hygroscopique. Cette poudre est facilement soluble dans l'eau ; dans l'éthanol 96 % et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone.

Nous avons constaté que le contrôle de la viscosité est l'un des critères clés pour la povidone dans ses applications liquides. Cette mesure permet d'évaluer la capacité de la povidone à influencer la consistance et la stabilité des préparations liquides, et les résultats typiques sont fournis dans un tableau de référence.

Ces caractéristiques ainsi que les résultats des différents tests réalisés sur la povidone sont conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

1.3 Le Croscarmellose sodique

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur le croscarmellose sodique :

Tableau 11: Résultats du contrôle physico chimique de Croscarmellose sodique

Control	Spécifications	Résultats
Aspect	Poudre blanche ou blanc-gris, hygroscopique	Poudre blanche hygroscopique
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre et dans le toluène.	Conforme
pH	5 à 7 pour suspension	6.7

Le contrôle visuel du croscarmellose sodique montre qu'il s'agit d'une poudre blanche hygroscopique, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre et dans le toluène.

Nous avons noté que le sodium de croscarmellose, lorsqu'il est utilisé comme désintégrant, possède certaines caractéristiques fonctionnelles importantes qui peuvent aussi figurer parmi les critères de qualité obligatoires dans la monographie. Ces caractéristiques sont des paramètres de contrôle essentiels pour garantir la performance du médicament et l'uniformité de son processus de fabrication.

Ces caractéristiques ainsi que les résultats des différents tests réalisés sur le croscarmellose sodique sont conforme aux spécifications selon la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

1.4 Magnésium stéarate

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur le stéarate de magnésium :

Tableau 12 : Résultat du contrôle physico chimique de magnésium stéarate

Contrôles	Spécifications	Résultats
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche très fine légère ; onctueuse au toucher	Poudre blanche très fine et légère onctueuse au toucher
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre	Conforme
Acidité ou alcalinité	Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.05ml d'acide chlorhydrique 0.1M ou d'hydroxyde de sodium 0.1M	0.02ml

Le contrôle visuel du stéarate de magnésium montre qu'il s'agit d'une poudre blanche, très fine, légère et onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre. Cela rend le test conforme aux spécifications selon la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

1.5 Lactose monohydrate

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur le lactose monohydrate :

Tableau 13 : Résultat du contrôle physico chimique du lactose monohydrate

Contrôles	Spécifications	Résultats
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Poudre cristalline blanche
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau pratiquement insoluble dans éthanol 96%	Conforme
Acidité ou alcalinité	Le virage de l'indicateur au rose ou rouge ne nécessite pas plus de 0.4ml d'hydroxyde de sodium 0.1M	0.3ml
Pouvoir rotatoire spécifique	54.4° à 55.9°	55.0°

Le contrôle visuel montre que le lactose monohydrate est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement mais lentement soluble dans l'eau et l'éthyle.

Ces caractères ainsi que les différents tests réalisés sur le lactose monohydrate indiquent qu'il est conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

1.6 Sodium lauryl sulfate

Le tableau suivant résume les différents tests réalisés sur le sodium lauryl sulfate :

Tableau 14 : Résultats du contrôle physico chimique de sodium lauryl sulfate

Contrôles	Spécifications	Résultats
Aspect	Poudre ou cristaux blancs ou jaune pale	Poudre blanche
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau en formant une solution opalescente ; partiellement Soluble dans l'éthanol à 96%.	Conforme
Alcalinité	$\leq 5.0\text{ml HCl 0.1M}$	0.3ml

Le contrôle visuel montre que la cellulose microcristalline est une poudre blanche. Elle est facilement soluble dans l'eau en formant une solution opalescente ; partiellement soluble dans l'éthanol à 96%.

Donc l'aspect et la solubilité de la cellulose microcristalline ainsi que les différents tests réalisés sont conforme aux normes exigées pas la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

2 Contrôle au cours de fabrication In Process (IPC)

2.1 Contrôle de l'humidité résiduelle

Les résultats du contrôle de l'humidité résiduelle sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Résultat du contrôle de l'humidité résiduelle

Etape	Norme	Résultats	Conformité
Séchage	< 1%	0.56%	Conforme
Calibrage	< 1%	0.66%	Conforme
Mélange	< 1%	0.8%	Conforme

Les résultats du contrôle de l'humidité résiduelle effectué au cours des différentes étapes de processus de fabrication notamment le séchage, le calibrage et le mélange sont conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

2.2 Contrôle de lancement de remplissage des gélules IPC

Les résultats du contrôle organoleptique des gélules sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 16 : Résultat du contrôle de lancement de remplissage des gélules

Teste	Taille de l'échantillon	Norme		Résultats
Aspect	32 gélules	Gélule de taille N°02 en gélatine dure avec un culote blanc imprimé 200 et un couvercle blanc contenant une poudre de coulure blanche à blanc cassé		Conforme
Fermeture des gélules	32 gélules	Couvercle complètement enfoncé dans le culote		Conforme
Masse moyenne des gélules (mg)	10 gélules	Valeur min	324 mg	324.59mg
		Valeur max	350 mg	337.42mg
Masse moyenne des gélules vide (mg)	20 gélules	57_65 mg		61.44 mg

L'aspect, la fermeture et la masse moyenne des gélules utilisées sont conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

2.3 Désagrégation

Les résultats de la durée de désagrégation des comprimés analysés sont présentés dans le tableau 17 :

Tableau 17: Résultats du contrôle in process de test de désagrégation

Taille	Norme	Résultats	Conformité
06 gélules	≤ 15min	09min 45s	Conforme

Toutes les gélules testées ont un temps de désagrégation inférieure à la norme ≤ 15 min, ce qui indique la conformité des gélules selon la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

2.4 Test de l'étanchéité

Le résultat du test de l'étanchéité est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 18 : Résultat du contrôle in process du test de l'étanchéité

Norme	Conformité
Absence de colorant bleu de méthylène	Conforme

L'absence du colorant de bleu de méthylène indique la conformité de notre échantillon selon la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

3 Contrôle qualité du produit fini Cébrex 200 mg

3.1 Contrôle qualité physico-chimique

3.1.1 L'aspect

Le résultat de l'analyse visuelle de Cébrex 200 mg portant sur les critères et la couleur est présenté dans le tableau suivant :

Analyse	Spécifications	Résultat
Aspect	Gélule de gélatine dure de taille 02 et d'une couleur Tête : blanche opaque Corps : blanc opaque. Contenu : poudre de couleur blanche.	Conforme

Les résultats obtenus indiquent que l'aspect des gélules Cebrex 200 mg LDM satisfait aux critères de la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.



Figure 46 : Gélule de gélatine dure de taille 2

3.1.2 Identification

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

Tableau 19 : L'identification du Célécoxib

Test	Norme	Résultats
Identification	<p>Par HPLC : 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 (figures 48 et 49).</p> <p>Par UV : 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</p>	Conforme

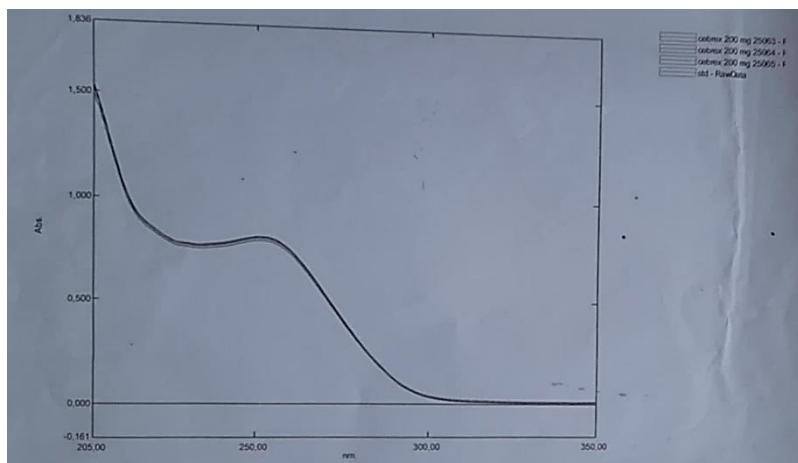


Figure 47 : Spectre UV du pic principal de la solution standard et la solution essai de Célécoxib LDM

La figure 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 selon la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

3.1.3 Masse moyenne

Après avoir pesé les 20 gélules pleines et vides, 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 suivant :

Tableau 20 : La masse moyenne de Cébrex 200 mg LDM.

Cébrex 200 mg						
Lot	Gls remplis	Gls vide	Poudre	Moy	Min	Max
25063	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 moyennes (273.60) sont compris dans l'intervalle exigé par la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

3.1.4 Uniformité de masse

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

Tableau 21 : Les résultats du test de l'uniformité de masse

Test	Spécification	Norme	Résultats
Uniformité de masse	$\pm 10\%$	18/20	Conforme
	$\pm 20\%$	20/20	

Les résultats sont répondus aux normes : deux gélules au maximum peuvent s'écartier de contenu moyen $\pm 10\%$ et aucune gélule ne doit s'écartier du contenu moyen $\pm 20\%$ ce qui confirme l'identité du contenu (poudre) des gélules Cébrex LDM, et sont satisfait aux critères de la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

3.1.5 Dosage

Le dosage de la solution standard et essai se fait par HPLC. Les résultats de dosage sont présentés dans les figures suivantes :

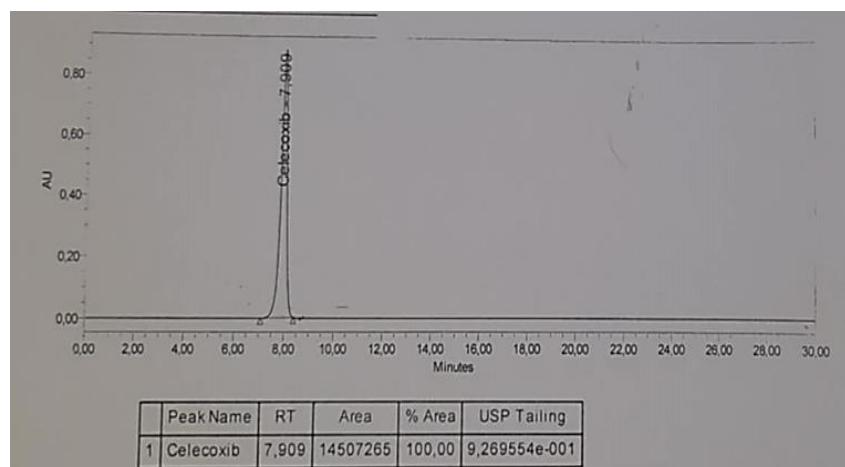


Figure 48 : Chromatogramme de la solution standard

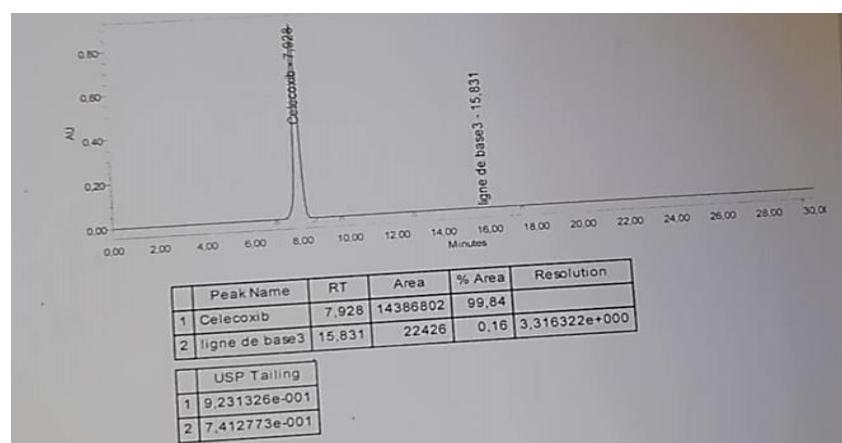
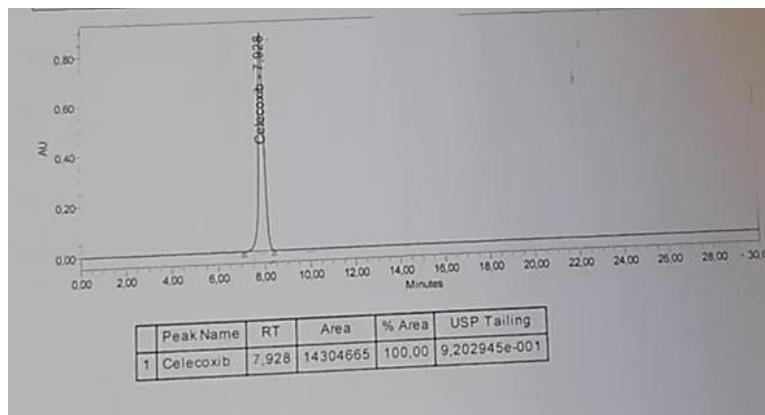
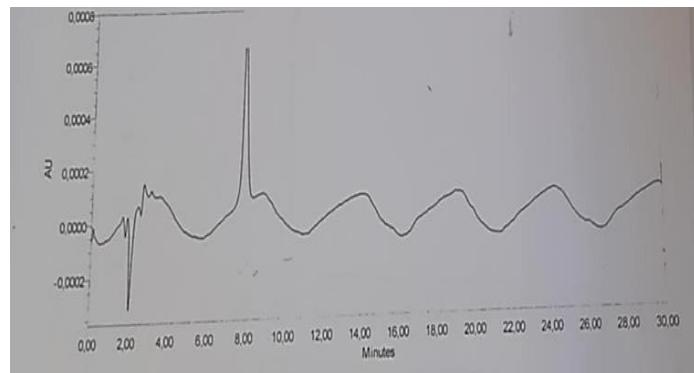


Figure 49 : Chromatogramme de la solution essai

**Figure 50 : Chromatogramme de la solution tampon****Figure 51 : Chromatogramme de la solution blanc**

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

Le tableau 22 montre la méthode pour calculer la teneur de Célécoxib

Tableau 22 : Exemple de calcul

Dosage de Cébrex 200mg								
Lot	A ESSAI	AIR STD	P STD	P ESSAI	M MOY	T	LOD	%
25063	15647065	15621781	50.2	1353.8	271.01	100.2	0.1	100.755804

Tableau 23 : Résultats du dosage.

Test	Spécification	Norme	Résultats
Dosage	RSD : 0.1 %.	$\leq 2.0\%$	Conforme
	Temps de rétention du pic principal de la solution essai (7.928).	Identique ou proche à celui de la solution standard (7.909).	Conforme
	Le pourcentage Cébrex LDM (%) : 100.755804%.	[95% -105%].	Conforme

- Le temps de rétention du pic principal de Cébrex 200 mg (7.928 min) est proche à celui de la solution standard (7.909 min) est ça qui confirmé l'identité de principe actif.
- Le pourcentage Cébrex 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 11^{ème} édition.

3.1.6 Test de l'uniformité de teneur par uniformité de masse

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

Tableau 24 : Résultats d'uniformité de la teneur

UT par variation de masse cébrex 200 mg										
24164	Mi	T	Mm	Ti	min	max	moy	K	s	va
	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 calcul :

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

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

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 Européenne 11^{ème} édition.

3.1.7 Test de dissolution

Ce Test est réalisé sur 6 gélules, les résultats sont résumés dans les figures suivantes :

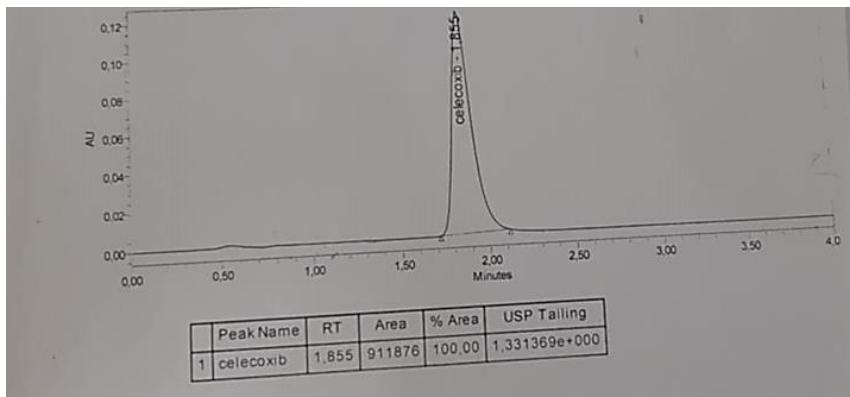


Figure 52 : Chromatogramme du pic principal du temps de rétention de la solution standard du test de dissolution

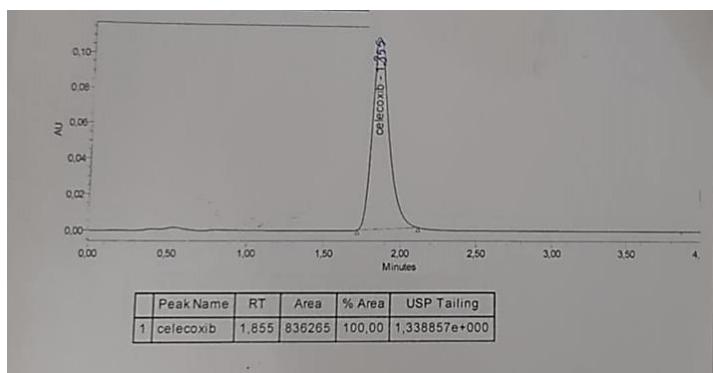


Figure 53 : Chromatogramme du pic principal du temps de rétention de la solution essai du test de dissolution.

Le temps de rétention de la solution standard (1.855 minutes) est identique à celui de la solution essai Cébrex LDM (1.855 minutes), ce qui confirmer et attestera de l'identité de la pureté du concept actif.

Tous les résultats obtenus démontrent que le produit Cébrex LDM est conforme, et répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

3.2 Contrôle Microbiologique Cébrex 200 mg LDM (Produit Fini)

Les résultats du contrôle microbiologique de produit fini Cébrex LDM 200 mg sont récapitulés dans le tableau 25 :

Tableau 25 : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini Cébrex 200 mg

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

Interprétation des résultats :

Après la période d'incubation, nous avons procédé au comptage des colonies sur chacune des boîtes correspondant aux deux milieux de culture. Le dénombrement a été effectué sur deux boîtes de gélose pour chaque milieu. Le nombre d'unités formant colonie (UFC) a ensuite été calculé à l'aide de la formule suivante :

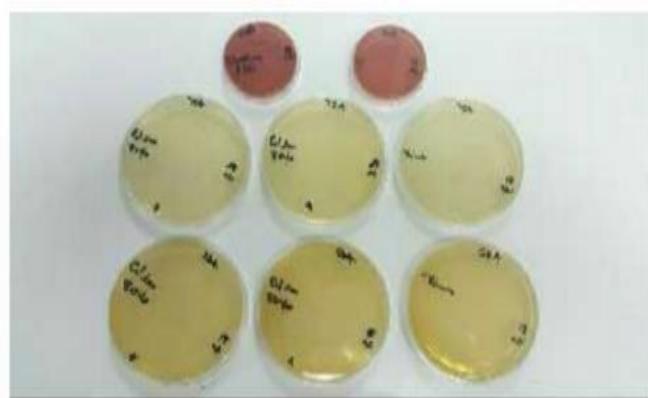
N1= nombre des colonies dénombrée sur la boîte 1/ dilution

N2= nombre des colonies dénombrée sur la boîte 2/ dilution

Le nombre d'UFC total est la moyenne calculée sur les 2 boîtes :

Le nombre d'UFC /g (N1 +N2)/2

Selon la Pharmacopée Européenne, le produit fini (Cébrex 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*.

**Figure 54 : Résultats d'analyse microbiologique de Cébrex LDM**

Selon la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition, le produit Cébrex LDM 200 mg est satisfait aux exigences du contrôle microbiologique dans lequel il y'a :

- Absence totale de germes aérobies mésophiles viables 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 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Conclusion

Conclusion

Avant la mise sur le marché, tout médicament doit faire l'objet de contrôles rigoureux d'ordre physico-chimique et microbiologique. Ces vérifications sont essentielles pour garantir que le produit final respecte les normes de qualité, de sécurité et d'efficacité définies par les autorités sanitaires. Les laboratoires pharmaceutiques sont donc tenus de valider leurs méthodes analytiques et d'attester de l'absence de toute non-conformité ou contamination susceptible de nuire à l'usage thérapeutique du médicament.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux différentes étapes de production du médicament Cébrex 200 mg LDM et avons approfondi l'analyse des procédures de contrôle physico-chimique et microbiologique intégrées au processus de fabrication.

La fabrication de Cébrex 200 mg LDM, un anti-inflammatoire non stéroïdien, s'effectue selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et comprend des étapes rigoureusement contrôlées, de la pesée des matières premières au conditionnement final. Chaque phase, réalisée en environnement maîtrisé, vise à garantir la conformité, la qualité et la traçabilité du produit fini..

Les analyses physico-chimiques et microbiologiques sont essentielles pour garantir la qualité, la stabilité et la sécurité des médicaments. Elles assurent la conformité aux normes réglementaires en détectant toute altération ou contamination. Cette étude démontre que leur intégration systématique dans la production améliore la fiabilité du produit et permet de réduire les coûts liés aux non-conformités, tout en optimisant l'efficacité industrielle.

En conclusion, les analyses physico-chimiques et microbiologiques sont essentielles à la fabrication de médicaments sûrs, efficaces et de qualité. Il est recommandé de continuer à innover dans ces domaines pour faire face aux évolutions technologiques et réglementaires.

Références Bibliographiques

Bibliographie

- Ali, A.I.S.M.**, 2013. *A critical review. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, pp. 93–98.
- Anonyme1**, 2018. *Pharmacologie clinique*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique> [Consulté le 20 février 2025] cnpm.org.dz+2bibliotheque.ensv.dz+2bibliotheque.ensv.dz+2.
- Anonyme2**, 2020. *Pharma-GDD*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/tout-savoir-sur-les-medicaments> [Consulté le 11 mars 2025] .
- Anonyme3**, 2025. *Larousse Médical*.
- Anonyme4**, 2017. *Développement et formulation d'un comprimé non enrobé (cas d'un générique de diclofénac sodique)*. 2 juillet.
- Arnold, T.**, 2019. *Implémentation de nouveaux poinçons en compression suite à des problèmes d'épaisseur en conditionnement*.
- Aronson, J.K., Ferner, R.E. & M.A.M. (eds.)**, 2020. *Oxford Textbook of Public Health*. 6e éd. Oxford University Press.
- Aulton, M.E. & Taylor, K.M.G.**, 2017. *The Design and Manufacture of Medicines*. Churchill Livingstone.
- Bentafat, A.M.H.**, 2023. *Procédé de fabrication et contrôle qualité des médicaments*. Faculté de Médecine, Département de Pharmacie.
- Bessouh, N.B.A.**, 2017. L'industrie pharmaceutique en Algérie : vecteur de croissance socioéconomique, pp. 272–289.
- Bouchard, J.**, 2009. *Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique*.
- Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R. & Knollmann, B.C. (eds.)**, 2018. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Education.
- Buclin, F. & Lovis, M.G.**, 2019. « Pharmacovigilance, hémovigilance, vaccinovigilance, tératovigilance... : Quelles retombées imprévues ? » *Anthropologie & Santé*, n° 19.
- Demain, A.L.**, 2014. *Microbial production of antibiotics and other bioactive compounds*.
- Dhanasekaran, D. et al.**, 2016. *Chemically modified natural products and their medicinal applications*.

- Dr Liguori**, 2016. *Formes du médicament*. [en ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html> [Consulté le 11 mars 2025].
- Foye, W.O. & Lemke, T.L.**, 2013. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*.
- Gad, S.C.**, 2008. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. [en ligne] Disponible sur : <https://prezi.com/p/ufqidz3odb0x/production-de-medicament-forme-seche>.
- Gennaro, A.**, 1990. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18e éd. Easton, PA.
- Keravec, J.**, 2004. *Assurance qualité des médicaments*. Management Sciences for Health.
- Khezzaren, A.F.K.**, 2014. *Procédé de fabrication d'un comprimé de glimépiride 1 mg*. 1 juin.
- Komguep, S.K.**, 2005. *Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine*.
- Ministère de l'Industrie**, 2011. *L'industrie pharmaceutique : état des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie*. s.l. : s.n.
- Le Hir, J.-C. et al.**, 2016. *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 10e éd.
- Leem**, 2018. *Repères sur la production pharmaceutique*.
- Mayer, N.**, 2020. *Principe actif*. Pharmacologie [archive].
- Parikh, D.M.**, 2015. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*.
- Parikh, D.M.**, 2017. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*.
- Ph.Eur. 11.3**, 2024. *BP*. Monographies 0098, 0229, 0658, 0985, 2591.
- Prabhakar, K. et al.**, 2015. « Capsule Filling Machines: Size, Types, Working Principle, Parts and Operation », *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(5), pp. 1923–1929.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. & Flower, R.J.**, 2019. *Rang and Dale's Pharmacology*. 9e éd. [en ligne] [Consulté le 19 février 2025].
- Rouabah, M.**, 2022. *Étude expérimentale et modélisation du procédé de granulation humide*.
- Roy-An, J.**, 2011. *Introduction to Pharmaceutical Sciences: Production, Chemistry, Techniques and Technology*, p. 142.

- Scribon, R.**, 1999. *Biotechnologie*. Tec & Doc, Paris, 5e éd.
- Searle, R. & Skinner, R.**, 2016. *Pharmaceutical Packaging Technology*. 2e éd.
- Segeon, T.U. de P.-N.**, 2005. *Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple de comprimés et gélules*. Thèse de pharmacie.
- Vallet, T.**, 2017. *Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments*. Sciences des procédés, ENSAM.
- Wehrlé, P.**, 2012. *Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique*.
- WHO**, 2006. *Supplementary Guidelines on Good Manufacturing*. World Health Organization.
- Yekpe, K.**, 2014. *Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication*.

Résumés

Résumé

La commercialisation de tout médicament est subordonnée au respect de normes exigeantes en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité, assuré par un suivi rigoureux de la chaîne de fabrication. L'objectif de cette étude est d'évaluer la qualité du Cébrex 200 mg, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Cette évaluation repose sur le contrôle des matières premières et du produit fini, complété par un contrôle microbiologique garantissant stabilité et innocuité.

Les analyses physico-chimiques, menées selon des méthodes validées, notamment la chromatographie liquide haute performance (HPLC), ont confirmé l'identité, la pureté et la conformité des matières premières. Des contrôles intermédiaires ont validé le bon déroulement des étapes de fabrication.

Concernant le produit fini, les essais réalisés dans les laboratoires du groupe LDM selon la Pharmacopée Européenne (11^{ème} édition) ont porté sur : l'uniformité de masse, la teneur en principe actif, le profil de dissolution, la recherche d'impuretés ainsi que des tests microbiologiques (dénombrement des germes aérobies totaux, des levures et moisissures totaux, et recherche spécifique d'*E. coli*). L'ensemble des résultats atteste d'une bonne stabilité physico-chimique et microbiologique du Cébrex 200 mg et de sa conformité aux exigences réglementaires.

En conclusion, cette étude démontre que le lot analysé de Cébrex 200 mg satisfait aux critères de qualité de la Pharmacopée Européenne et peut être libéré pour la commercialisation en toute sécurité.

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

Abstract

The marketing of any medicinal product is conditional upon compliance with stringent standards of quality, efficacy, and safety, ensured by rigorous monitoring throughout the manufacturing chain. The objective of this study is to evaluate the quality of Cébrex 200 mg, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) belonging to the class of selective COX-2 inhibitors. This assessment is based on the control of raw materials and the finished product, supplemented by microbiological control to guarantee stability and safety.

The physico-chemical analyses, conducted using validated methods, notably high-performance liquid chromatography (HPLC), confirmed the identity, purity, and conformity of the raw materials. Intermediate controls validated the smooth progress of the manufacturing steps.

For the finished product, testing performed in LDM Group laboratories according to the European Pharmacopoeia (11th Edition) encompassed: uniformity of mass, active ingredient content, dissolution profile, impurity testing, as well as microbiological tests (Total Aerobic Microbial Count, Total Combined Yeasts and Moulds Count, and specific testing for *E. coli*). The overall results attest to the good physicochemical and microbiological stability of Cébrex 200 mg and its compliance with regulatory requirements.

In conclusion, this study demonstrates that the analyzed batch of Cébrex 200 mg meets all quality criteria of the European Pharmacopoeia and can be safely released for marketing.

Keywords: Cébrex LDM 200 mg, physicochemical testing, microbiological testing, European Pharmacopoeia

ملخص

تُخضع عملية تسويق أي دواء للامتثال لمعايير صارمة فيما يتعلق بالجودة والفعالية والسلامة، ويتم ضمان ذلك من خلال المراقبة الدقيقة لسلسلة التصنيع بأكملها. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم جودة عقار سيليريكس 200 ملغ (Cébrex 200 mg)، وهو مضاد للالتهاب غير الستيرويدي (AINS) ينتمي إلى فئة مثبطات COX-2. يعتمد هذا التقييم على فحص المواد الخام والمنتج النهائي، بالإضافة إلى فحص ميكروببيولوجي يضمن الاستقرار والسلامة.

أكملت التحاليل الفيزيائية والكيميائية، التي أجريت باستخدام طرق معتمدة، ولا سيما كروماتوغرافيا السائل عالية الأداء (HPLC)، هوية ونقاء ومتانة المنتج النهائي. كما أكملت الفحوصات الوسيطة على السير السلس لخطوات التصنيع.

أما بالنسبة للمنتج النهائي، فقد شملت الاختبارات التي أجريت في مختبرات مجموعة LDM وفقاً للدستور الأوروبي للأدوية (الطبعة الحادية عشر): تجانس الكتلة، ومحنوى المادة الفعالة، ومظهر الانحلال، واختبار الشوائب، بالإضافة إلى الاختبارات الميكروببيولوجية (تعداد الجراثيم الهوائية الكلية، والخمائر والعنف الكلي، والبحث المحدد عن بكتيريا الإشريكية القولونية *E.Coli*).

تؤكد النتائج المجمعة ثباتاً فيزيوكيميائياً وميكروببيولوجياً جيداً لدواء سيليريكس 200 ملغ، وامتثاله للمتطلبات التنظيمية.

في الختام، تثبت هذه الدراسة أن الدفعة المختبرة من سيليريكس 200 ملغ تستوفي جميع معايير جودة الدستور الأوروبي للأدوية ويمكن طرحها للتسويق بأمان تام.

الكلمات المفتاحية: سيليريكس 200 LDM ملغ، الاختبارات الفيزيائية والكيميائية، الاختبارات الميكروببيولوجية، دستور الأدوية الأوروبي

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 dextrose 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 distillée : 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.

Compostions:

-peptone pancréatique de gélatine : 17g

-peptone pancréatique de caséine :1.5g

-peptone peptique 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 fer3 :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 boeuf, 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 pancréatique de gelatine : 17g
- Peptone pancréatique de caseine : 1.5g
- peptone peptique de viande : 1.5g
- lactose : 10g

Annexe 2

Matériels et Équipements

- Bec Bunsen/ Hotte à flux laminaire.
- Boites de pétri stériles.
- Pipettes Pasteur stériles.
- Pipettes graduées stériles.

- Flacons ou Erlens avec bouchons stériles.
- Propipettes.
- Incubateurs à : 23° C, 35° C, 43° C.
- Compteur de colonies.
- Agitateur Vortex.
- Bain- marie.

Annexe 3

-préparation de la solution liante

Nous avons commencé par vérifier la fermeture de la vanne du réacteur afin de garantir une opération en toute sécurité. Ensuite, nous avons introduit l'eau dans la cuve de préparation, puis ajouté le lauryl sulfate de sodium tout en maintenant une agitation continue. Le mélange a été poursuivi jusqu'à la dissolution complète du lauryl sulfate de sodium, permettant ainsi d'obtenir une solution parfaitement homogène.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : TALBI Louiza ZOUYED Douaa
Processus de fabrication et contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de « Cébrex 200 mg ».	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et Contrôle Qualité	
<p>La commercialisation de tout médicament est subordonnée au respect de normes exigeantes en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité, assuré par un suivi rigoureux de la chaîne de fabrication. L'objectif de cette étude est d'évaluer la qualité du Cébrex 200 mg, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Cette évaluation repose sur le contrôle des matières premières et du produit fini, complété par un contrôle microbiologique garantissant stabilité et innocuité.</p>	
<p>Les analyses physico-chimiques, menées selon des méthodes validées, notamment la chromatographie liquide haute performance (HPLC), ont confirmé l'identité, la pureté et la conformité des matières premières. Des contrôles intermédiaires ont validé le bon déroulement des étapes de fabrication.</p>	
<p>Concernant le produit fini, les essais réalisés dans les laboratoires du groupe LDM selon la Pharmacopée Européenne (11^{ème} édition) ont porté sur : l'uniformité de masse, la teneur en principe actif, le profil de dissolution, la recherche d'impuretés ainsi que des tests microbiologiques (dénombrement des germes aérobies totaux, des levures et moisissures totaux, et recherche spécifique d'<i>E. coli</i>). L'ensemble des résultats atteste d'une bonne stabilité physico-chimique et microbiologique du Cébrex 200 mg et de sa conformité aux exigences réglementaires.</p>	
<p>En conclusion, cette étude démontre que le lot analysé de Cébrex 200 mg satisfait aux critères de qualité de la Pharmacopée Européenne et peut être libéré pour la commercialisation en toute sécurité.</p>	
<p>Mots clés : Cébrex LDM 200 mg, contrôle physico-chimiques, contrôle microbiologique, Pharmacopée Européenne</p>	
<p>Laboratoires de recherche : Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM). Zone industrielle Oued Hamimime -El Khroub - Constantine</p>	
<p>Président : Dr. MOSBAH Asma (Pr. UFM. Constantine 1).</p>	
<p>Encadrant : Dr. GHERBOUDJ Oussem (MCA. UFM. Constantine 1).</p>	
<p>Examinateur : Dr. BELLOUM Zahia (MAA. UFM. Constantine 1).</p>	