



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

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

Département : Biologie Appliquée

جامعة قسنطينة 1 الاخوة منوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم: بيولوجيا التطبيقية

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

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Contrôle qualité

N° d'Ordre:

N° de Série:

Intitulé :

Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de l'Atorvastatine LDM 40 mg

Présenté par: Bouzeghaya Louai

Le: 24/06/2025

Aoufi Rokia

Jury d'évaluation :

Président : Dr Halmi Sihem

MCA. Université Constantine 1

Encadrant : Dr Azzouz Sarah

MCA. Université Constantine 1

Examinateur : Dr Nemouchi Sara

MCA. Université Constantine 1

Année universitaire

2024/2025

Remerciement

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

travail "الحمد لله".

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

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

*Sans oublier chacun des membres de jury **Mme Nemouchi Sara** Docteur à l'université de Constantine 1, et **Mme Halmi Sihem** Docteur à l'université de Constantine 1, qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce travail.*

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

Dédicace

À moi-même, pour tous les efforts, la patience et la persévérance...

*À mes parents, mes frères et ma sœur, mon pilier et mon soutien
constant...*

*Et à tous ceux qui m'ont encouragé, ne serait-ce que par un mot...
merci du fond du cœur.*

Louai et Rokia

Résumé

Les médicaments sont des substances actives d'origine naturelle ou synthétique, utilisés à des fins thérapeutiques. Leur fabrication doit respecter des normes strictes de qualité afin d'assurer leur efficacité et leur sécurité. Cela implique un ensemble de contrôles physico-chimiques et microbiologiques, réalisés à différentes étapes de production. Dans le cadre de ce travail effectué au sein du laboratoire de contrôle qualité de l'unité LDM de Constantine, nous avons réalisé le contrôle physico-chimique et microbiologique de l'Atorvastatine LDM 40 mg, ainsi que de l'eau purifiée utilisée dans la fabrication pharmaceutique. L'étude a débuté par une revue bibliographique portant sur les aspects pharmacologiques, galéniques et réglementaires des médicaments, ainsi que sur les bonnes pratiques de fabrication. Le contrôle de l'eau purifiée a porté sur des paramètres tels que l'aspect, la conductivité, les substances oxydables et la teneur en nitrates, suivis d'un contrôle microbiologique rigoureux. Tous les résultats ont respecté les limites imposées par la pharmacopée européenne, confirmant la conformité de l'eau aux normes pharmaceutiques. Pour l'Atorvastatine 40 mg, les contrôles physico-chimiques (aspect, identification, masse moyenne, dissolution, dosage, substances apparentées, uniformité de teneur) ont été réalisés selon les méthodes officielles. Les résultats obtenus étaient conformes aux exigences réglementaires, assurant ainsi une libération adéquate et homogène du principe actif. Le contrôle microbiologique a confirmé l'absence de germes pathogènes, assurant la sécurité du produit fini. En conclusion, les analyses réalisées ont démontré que l'Atorvastatine LDM 40 mg répond aux normes de qualité requises, et peut ainsi être considéré comme conforme aux standards du marché pharmaceutique.

Mots clés : LDM, Atorvastatine, eau purifiée, contrôle qualité, Analyse physico-chimique, Analyse microbiologique, pharmacopée européenne.

Abstract

Medicinal products are active substances of natural or synthetic origin, used for therapeutic purposes. They must be manufactured according to strict quality standards in order to ensure their efficiency and safety. This involves a set of physico-chemical and microbiological controls, carried out at different stages of production. As part of this work carried out in the quality control laboratory of the LDM unit in Constantine, we performed the physico-chemical and microbiological control of Atorvastatin LDM 40 mg, as well as purified water used in pharmaceutical manufacturing. The study began with a literature review on pharmacological, pharmaceutical and regulatory aspects of drugs, as well as good manufacturing and laboratory practices. The purified water was monitored for parameters such as appearance, conductivity, oxidizable substances and nitrate content, followed by rigorous microbiological monitoring. All results met the limits set by the European Pharmacopoeia, confirming that water conforms to pharmaceutical standards. For atorvastatin 40 mg, the physico-chemical controls (appearance, identification, average mass, dissolution, dosage, related substances, consistency of content) were performed according to official methods. The results obtained were in accordance with regulatory requirements, thus ensuring an adequate and homogeneous release of the active ingredient. Microbiological control confirmed the absence of pathogenic germs, ensuring the safety of the finished product. In conclusion, the analyses carried out have shown that Atorvastatin LDM 40 mg meets the required quality standards and can therefore be considered to comply with pharmaceutical market standards.

Keywords: LDM, Atorvastatin, purified water, quality control, physico-chemical analysis, microbiological analysis, European pharmacopeia.

ملخص

المنتجات الطبية هي مواد فعالة ذات أصل طبيعي أو صناعي، تستخدم لأغراض علاجية. ويجب أن يتم تصنيعها وفقاً لمعايير الجودة الصارمة لضمان كفاءتها وسلامتها. يتضمن ذلك مجموعة من الضوابط الفيزيائية والكيميائية والميكروببولوجية، التي يتم تنفيذها في مراحل مختلفة من الإنتاج. كجزء من هذا العمل الذي تم تنفيذه في مختبر مراقبة الجودة بوحدة LDM في قسنطينة، قمنا بإجراء المراقبة الفيزيائية والكيميائية والميكروببولوجية لـ Atorvastatin LDM 40 mg، بالإضافة إلى المياه النقية المستخدمة في تصنيع الأدوية. بدأت الدراسة بمراجعة الأدبيات المتعلقة بالجوانب الدوائية والصيدلانية والتنظيمية للأدوية، بالإضافة إلى ممارسات التصنيع والمختبرات الجيدة. تمت مراقبة المياه النقية بحثاً عن معايير مثل المظهر والموصولة والمواد القابلة للأكسدة ومحتوى النترات، تليها مراقبة ميكروببولوجية صارمة. وقد استوفت جميع النتائج الحدود التي حددها دستور الأدوية الأوروبي، مما يؤكد أن الماء يتوافق مع المعايير الصيدلانية. بالنسبة لأنورفاستاتين 40 ملغ، تم إجراء الضوابط الفيزيائية والكيميائية (المظهر، التعريف، الكتلة المتوسطة، الذوبان، الجرعة، المواد ذات الصلة، اتساق المحتوى) وفقاً للطرق الرسمية. وكانت النتائج التي تم الحصول عليها متوافقة مع المتطلبات التنظيمية، وبالتالي ضمان إطلاق مناسب ومتجانس للمادة الفعالة. وأكملت المراقبة الميكروببولوجية عدم وجود الجراثيم المسببة للأمراض، مما يضمن سلامة المنتج النهائي. وفي الختام، أظهرت التحاليل التي أجريت أن Atorvastatin LDM 40 mg يلبي معايير الجودة المطلوبة وبالتالي يمكن اعتباره متوافقاً مع معايير سوق الأدوية.

الكلمات المفتاحية :أنورفاستاتين، المياه النقية، مراقبة الجودة، التحليل الفيزيائي والكيميائي، التحليل الميكروببولوجي، دستور الأدوية الأوروبي .

Table de matière

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Table de matière	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste d'abréviation	
INTRODUCTION	1
Chapitre 1: Synthèse bibliographique	4
1. Pharmacologie générale	4
1.1. Définition.....	4
1.2. Les disciplines de la pharmacologie	4
1.3. Médicaments.....	5
1.4. Le conditionnement d'un médicament	13
2. Concepts de la qualité pharmaceutique.....	14
2.1. La qualité	14
2.2. Le contrôle qualité	14
2.3. L'assurance qualité	14
2.4. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	14
2.5. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	15
2.6. ISO - International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation).....	15
2.7. L'autorisation de mise sur le marché (AMM)	16
2.8. La pharmacopée	17
2.9. Contrôle qualité des médicaments	17
3. Le Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)	21

3.1. Présentation du groupe LDM.....	21
3.2. Activités de LDM	22
3.3. Classes thérapeutiques des médicaments.....	22
3.4. Les unités du laboratoire de contrôle qualité du LDM.....	22
3.5. Les différents médicaments fabriqués par LDM	22
4. Atorvastatine 40mg.....	24
4.1. Définition de l'ATORVASTATINE	24
4.2. Dénomination	24
4.3. Sa composition.....	25
4.4. Mécanisme d'action et la pharmacocinétique d'Atorvastatine.....	30
4.5. Les effets indésirables.....	31
5. Eau purifiée	32
5.1. Définition.....	32
5.2. Usage de l'eau purifiée	33
5.3. Les méthodes de traitement de l'eau purifiée chez "LDM"	33
Chapitre 2: MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	34
1. Contrôle qualité de l'eau purifiée.....	34
1.1. Le contrôle qualité physico-chimique de l'eau purifiée	34
1.2. Le contrôle qualité microbiologique de l'eau purifiée	36
2. Le contrôle physico-chimique et microbiologique de l'Atorvastatine 40mg (produit fini).....	39
2.1. Le contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine 40mg (produit fini).....	39
2.2. Le contrôle microbiologique de l'Atorvastatine 40mg (produit fini)	50
Chapitre 3: Résultats et Discussion.....	59
1. Résultats du contrôle de l'eau purifiée.....	59
1.1. Les résultats physico-chimiques de l'eau purifiée	59
1.2. Comparison avec les normes	60
1.3. Le contrôle qualité microbiologique de l'eau purifiée	60
2. Atorvastatine 40mg.....	62
2.1. Les résultats des tests physico-chimiques de l'Atorvastatine 40mg.....	62
2.2. Comparaison des résultats avec les normes	68
2.3. Les résultats des tests microbiologiques de l'atorvastatine 40mg LDM	69
Conclusion	76

Références bibliographiques 77

ANNEXE

Liste des figures

Figure 1: LDM Groupe	21
Figure 2: La localisation du groupe LDM sur Google maps	21
Figure 3: Le logo du Laboratoire du Diagnostic Magrébins	21
Figure 4: Boite d'ATORVASTATINE LDM 40mg	24
Figure 5: Formule squelettique d'Atorvastatine Calcique Trihydraté (Kogawa et al. 2019).	25
Figure 6 : Formule squelettique de Lactose Monohydraté (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ +H ₂ O)	25
Figure 7: Formule squelettique de cellulose microcristaline	26
Figure 8: Formule squelettique de Klucel LF	27
Figure 9: Formule squelettique de Granulac 200.....	27
Figure 10: Formule squelettique de Magnesium stearate	28
Figure 11: Formule squelettique de Polysorbate 80.....	28
Figure 12: Formule squelettique de Carbonate de calcium.....	29
Figure 13: Formule squelettique de Opadry blanc.....	29
Figure 14: Formule squelettique de Croscarmellose de sodium vivaste.....	30
Figure 15: L'analyse d'eau purifiée par la filtration	38
Figure 16: Atorvastatine LDM 40 mg.....	39
Figure 17: Le test de la masse moyenne effectuée par une balance analytique	41
Figure 18: Filtration des solutions par filtre de 0.45 µm.	50
Figure 19: Dégazage des solutions par l'Ultra son.	50
Figure 20: Boite de poudre de milieu TSA	51
Figure 21: Milieu TSA préparé.	51
Figure 22: Milieu Sabouraud dextrose-gélosé préparé.	52
Figure 23: boite de poudre de SDA	52
Figure 24: Milieu MacCONKEY-B préparé.....	52
Figure 25: Poudre de MCB pour la préparation.....	52
Figure 26: Poudre de MCA.....	53
Figure 27: milieu MCA préparé.....	53
Figure 28: Poudre de RVB.....	54
Figure 29: Milieu liquide d'enrichissement des Salmonelles Rappaport Vassiliadis.	54
Figure 30: Boite de poudre de milieu XLD.	54
Figure 31: Schéma des analyses microbiologiques de l'Atorvastatine LDM.	58
Figure 32: résultats de l'analyse de l'eau purifiée.....	61
Figure 33: Chromatogramme HPLC de la solution standard d'atorvastatine utilisé pour le test de dissolution.....	64

Figure 34: Chromatogramme HPLC d'échantillon de l'atorvastatine obtenu après le test de dissolution	64
Figure 35: Chromatogramme HPLC de l'atorvastatine obtenu après le test de l'uniformité de teneur.....	65
Figure 36: Chromatogramme HPLC de la solution standard d'atorvastatine utilisée pour le test de l'uniformité de teneur.....	65
Figure 37: Chromatogramme HPLC de la solution standard d'atorvastatine utilisé pour le test de dosage.....	66
Figure 38: Chromatogramme HPLC de l'atorvastatine obtenu après le test de dosage. .	66
Figure 39: Chromatogramme HPLC de l'atorvastatine obtenu après le test de substance apparentée.	67
Figure 40: Chromatogramme HPLC de la solution standard d'atorvastatine utilisé pour le test de substance apparentée.	68
Figure 41: les résultats du DGAT comparé par le témoin.	70
Figure 42: les résultats du test DLMT.	71
Figure 43: Résultat de la recherche d' <i>Escherichia coli</i>	72
Figure 44: Résultats de l'analyse sur gélose Chapman pour la détection de <i>Staphylococcus aureus</i>	73
Figure 45: Résultats de l'analyse sur gélose Cétrimide pour la détection de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74
Figure 46: Résultat de la recherche de <i>Salmonella</i>	75

Liste des tableaux

Tableau 1: Types des excipients selon leur utilisation.	5
Tableau 2: Principales voies d'administrations et formes galéniques.	12
Tableau 3: Les tests de contrôle physicochimiques.	18
Tableau 4: Liste des spécialités pharmaceutiques disponibles par classe thérapeutique.	22
Tableau 5: Composition du milieu de culture solide utilisé	37
Tableau 6: Informations sur le médicament testé.	39
Tableau 7: Condition de la chromatographie (HPLC).	42
Tableau 8: Conditions expérimentales du test de dissolution	42
Tableau 9: nombre d'injection des solutions	43
Tableau 10: Nombre d'injection de la solution standard et la solution essai.	46
Tableau 11: Les normes de la conformité du système chromatographique.	46
Tableau 12: paramètre de l'appareil d'HPLC.....	47
Tableau 13: Le nombre d'injection des solutions.	49
Tableau 14: Conformité du système chromatographique	49
Tableau 15: résultats de prélèvements des points de routine de l'eau purifiée.	59
Tableau 16: conformité des résultats selon les normes.	60
Tableau 17: Résultats microbiologique d'eau purifiée	61
Tableau 18: Aspect de l'atorvastatine 40mg LDM.	62
Tableau 19: identification de l'atorvastatine 40mg LDM.	62
Tableau 20: Masse moyenne de l'atorvastatine 40mg	63
Tableau 21: les résultats du test de dissolution Atorvastatine 40mg.....	63
Tableau 22: les résultats du test uniformité de teneur.	64
Tableau 23: Résultat du dosage de l'Atorvastatine 40mg	66
Tableau 24: Résultats de substance apparentée.....	67
Tableau 25: comparaison des résultats avec les normes.....	68
Tableau 26: les résultats de (DGAT).....	69
Tableau 27: Les résultats (DMLT).	71
Tableau 28: Limites microbiologiques pour les Flores DGAT et DMLT.	72
Tableau 29: Résultats de l'analyse sur gélose Chapman pour la détection de <i>Staphylococcus aureus</i>	73
Tableau 30: Résultats de l'analyse sur gélose Cétrimide pour la détection de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74

Liste d'abréviation

LDM : Laboratoire de Diagnostic Magrébins

ISO : International Organization for Standardization

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire

EMS : Systèmes de gestion environnementale

CP : Comprimé

CQ : Contrôle Qualité

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

Imp : Impuretés

IR : Infra Rouge

KF : Karl Fischer

MCA : Milieu gélosé de MacConKey

MCB : Milieu liquide de MacConKey

MP : Matière Première

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PA : Principe Actif

PF : Produit fini

LP : libération prolongée

PH : Potentiel Hydrogène

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne

RPM : Rotation Par Minute

RS : Résolution

RSD : Relative Standard déviation

SCR : Standard de Contrôle et de Référence

SDA : Milieu Sabouraud Dextrosé Gélosé

RVB : Rappaport vasiliadis sojat

TR : Temps de rétention

TSA : Tryptic Soy Agar, Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja

TSB : Tryptic Soy Broth, Milieu liquide aux peptones de caséine et du soja

TSE : Solution tampon peptonée au Chlorure de sodium

Chapman : Mannitol sel

UFC/g : Unité Formant Colonies par gramme de produit

UV : Rayon Ultra-Violet

VRBG : Gélose glucosée Biliée au cristal Violet et au Rouge neutre.

XLD : Xylose-lysine-Désoxycholate

SS : *Salmonella-Shigella*

E. coli : *Escherichia coli*

Staph. : *Staphylococcus*

NaCl : Chlorure de sodium

NaOH : Hydroxyde de sodium

KOH : Hydroxyde de potassium

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée)

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic acid (anticoagulant)

Ex : exemple

MCC : cellulose monohydraté

EP : eau purifiée

EPV : Eau purifiée en vrac

EPC : Eau purifiée conditionnée

INTRODUCTION

Il est très difficile de retracer la première personne qui a découvert le premier médicament. L'utilisation des plantes médicinales existe depuis les temps anciens. Les médicaments sont essentiels au maintien de la santé humaine et du bien-être de l'humanité. Les premiers hommes traitaient les maladies d'une manière non conventionnelle, en utilisant des plantes, des substances animales et des minéraux, et on accordait la priorité aux plantes. Les herbes ont donc joué un rôle essentiel dans le développement de la pharmacologie. La magnifique architecture de la pharmacologie avancée d'aujourd'hui n'a pas été construite en un jour, mais sa première pierre a été posée sur une base ancienne. Et au fil du temps, les médicaments ont évolué avec les découvertes scientifiques pour devenir des produits complexes, rigoureusement étudiés et contrôlés. Au-delà de leur fonction thérapeutique, ils soulèvent désormais des questions économiques, sociales et éthiques, tant leur impact sur la santé publique et le progrès médical est considérable (Wadud et al., 2007).

La montée de l'industrie pharmaceutique a transformé les médicaments traditionnels en médicaments standardisés produits en masse. La capacité d'obtenir une qualité constante, un dosage précis et une validation scientifique garantie a tout changé. Des médicaments naturels transformés en médicaments complexes, développés en laboratoire, plus sûrs et plus efficaces sur le plan thérapeutique. Le processus de fabrication a également fourni un cadre pour la réglementation mondiale et le progrès médical accéléré (Sneader, 2005).

Face à ces enjeux importants, à partir des années 2000, l'Algérie a adopté une stratégie de développement et de modernisation de son industrie pharmaceutique, s'insérant dans un effort national de diversification économique pour réduire la dépendance aux hydrocarbures, marqué notamment par la mise en place d'un cadre réglementaire favorisant l'investissement local et étranger et la recherche et le développement sur les industries pharmaceutiques. Ce qui a conduit à l'augmentation des capacités de production locale permettant de répondre à la part croissante des besoins nationaux avec des perspectives d'exportation (Djelouat and Lahlou, 2024).

Parmi ces acteurs émergents, le Laboratoire de Diagnostic Maghrébins (LDM), implanté à Constantine, se distingue par son expertise et son engagement en faveur de la

qualité pharmaceutique. Depuis sa création, LDM développe et fabrique une large gamme de spécialités pharmaceutiques, couvrant de nombreuses aires thérapeutiques, et participe activement à la consolidation de l'industrie pharmaceutique nationale. À travers des partenariats stratégiques et une politique rigoureuse d'innovation et de qualité, LDM incarne une réussite exemplaire de l'industrie pharmaceutique en Algérie (LDM GROUPE).

C'est dans cet environnement que s'inscrit la production de l'Atorvastatine, médicament le plus vendu dans le monde au début des années 2000. Une molécule hypolipémiante essentielle dans la prévention des maladies cardiovasculaires, principales causes de mortalité dans le monde. Ce médicament inhibe la production de cholestérol par le foie et augmente l'absorption et la destruction des fractions nocives (LDL) du cholestérol d'environ 40 à 60 % (Kogawa et al., 2019). Produite localement par LDM, l'Atorvastatine témoigne de la capacité de l'industrie nationale à maîtriser la fabrication de médicaments complexes répondant aux normes internationales, tout en contribuant à améliorer durablement la santé publique.

Le contrôle de la qualité est essentiel pour certifier la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits pharmaceutiques, comme les comprimés d'atorvastatine. Il s'agit du secteur de l'industrie pharmaceutique responsable de la mise sur le marché d'un médicament. Le contrôle de la qualité doit donc présenter des outils capables d'effectuer cette vérification (Kogawa et al., 2019).

Cette étude vise à détailler les tâches accomplies lors d'un stage pratique au sein de l'unité d'analyse de contrôle qualité de l'Atorvastatine 40 mg LDM. Elle présente le processus d'exécution du contrôle qualité du produit fini, en conformité avec les normes internationales de la pharmacopée européenne 11^{ème} édition.

Ce mémoire examine l'Atorvastatine LDM 40mg à travers deux parties distinctes. La première partie est une synthèse bibliographique, qui se compose de trois chapitres. Le premier chapitre propose, une étude générale sur les médicaments, le deuxième chapitre, sur le concept de la qualité pharmaceutique. Enfin, le troisième chapitre fournit des informations générales sur l'atorvastatine LDM 40mg et sa composition.

INTRODUCTION

La deuxième partie du mémoire se consacre à la partie pratique et comprend également deux Chapitres. Le premier chapitre se focalise sur les méthodes et les équipements employés dans la le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de l'Atorvastatine LDM 40 mg. Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des résultats obtenus, accompagnée de leur interprétation, en les comparant aux normes de la 11^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne.

*Chapitre 1: Synthèse
bibliographique*

1. Pharmacologie générale

1.1. Définition

La pharmacologie est l'étude de l'action des médicaments sur les systèmes vivants. Elle s'intéresse à l'interaction des substances chimiques lorsqu'elles sont administrées à un organisme, interagissent avec ce dernier pour produire des effets observables sur son fonctionnement (Rang, 2017).

1.2. Les disciplines de la pharmacologie

1.2.1. Pharmaco-cinétique

La pharmacocinétique est l'analyse quantitative du processus d'absorption, de distribution et d'élimination d'un médicament. Le Pharmacocinétique d'un agent décrit le cours dans le temps des concentrations de médicaments dans l'organisme et sert finalement à déterminer la dose et la fréquence du médicament (Loucks et al., 2015).

La relation entre la réponse pharmacologique et les concentrations de médicaments ou de leurs métabolites dans les fluides corporels est également incluse dans le contenu des pharmacocinétiques (Wagner, 1968).

1.2.2. Pharmaco-dynamique

La pharmacodynamique fait référence à la relation entre la concentration des médicaments au site d'action et l'effet qui en résulte, y compris le temps et l'intensité des effets thérapeutiques et indésirables (DiPiro et al., 2010).

1.2.3. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance, définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments », joue un rôle clé pour garantir que les patients reçoivent des médicaments sûrs (Härmark and van Grootenhuis, 2008).

1.3. Médicaments

1.3.1. Définition

Substance de structure chimique connue qui produit un effet fonctionnel lorsqu'elle est ajoutée exogène à un système vivant. De nombreux médiateurs chimiques endogènes qui régulent les fonctions physiologiques normales chez les animaux supérieurs peuvent également être administrés sous forme de médicaments, mais la plupart des médicaments sont des produits chimiques de synthèse ou des produits naturels que l'on ne trouve pas chez les animaux supérieurs (Rang, 2017).

1.3.2. Composition des médicaments

1.3.2.1. Principe actif

Un principe actif d'un médicament est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique généralement connue, qui grâce à ses propriétés pharmacologique, confère au médicament son activité thérapeutique (Katzung, 2006).

1.3.2.2. Excipients

Selon le Conseil international des excipients pharmaceutiques, « toute substance autre qu'une substance active qui est incluse dans le processus de fabrication ou contenue dans des formes pharmaceutiques prêtes à l'emploi » (Chaudhari et Patil, 2012).

1.3.2.2.1. Les différents types d'excipients

Il existe de nombreuses catégories d'excipients utilisés dans les médicaments :

Tableau 1: Types des excipients selon leur utilisation (Haywood et Glass, 2011).

Excipients	Function	Exemples
Diluants	Fournir en vrac et permettre un dosage précis d'ingrédients puissants	Composés du sucre, p. ex., lactose, Composés inorganiques, p. ex., silicates, sels de calcium
Liants, Adjuvants de compression, agents de granulation	Lier les ingrédients de la tablette pour donner une forme et une résistance mécanique	Principalement des polymères naturels ou synthétiques, p. ex., amidons, sucres, alcools de sucre et dérivés de la cellulose

Désintégrateurs	Facilite la dispersion du comprimé dans le tractus gastro-intestinal, libérant l'ingrédient actif et augmentant la surface de dissolution	Composés qui gonflent ou se dissolvent dans l'eau, p. ex., amidon, dérivés de la cellulose et alginates, crospovidone
Glidants	Améliorer l'écoulement des poudres lors de la fabrication des comprimés en réduisant le frottement et l'adhérence entre les particules. Également utilisé comme agent anti-agglomérant.	Silice colloïdale anhydre et autres composés de silice
Lubrifiants	Action similaire aux glidants, cependant, ils peuvent ralentir la désintégration et la dissolution. Les propriétés des glisseurs et des lubrifiants sont différentes, bien que certains composés comme l'amidon et le talc aient les deux actions.	Acide stéarique et ses sels (p. ex., stéarate de magnésium)
Revêtements et films pour tablettes	Protéger le comprimé de l'environnement (air, lumière et humidité), augmenter la résistance mécanique, masquer le goût et l'odeur, aider à avaler, aider à l'identification du produit. Peut être utilisé pour modifier la libération de l'ingrédient actif. Peut contenir des arômes	Le sucre (saccharose) a été remplacé par un film de revêtement en polymères naturels ou synthétiques. Les polymères insolubles dans l'acide, p. ex., le phtalate d'acétate de cellulose, sont utilisés pour les revêtements entériques afin de retarder la libération du principe actif
Colorants	Améliorer l'acceptabilité pour les patients, faciliter l'identification et prévenir la contrefaçon. Augmenter la stabilité des médicaments sensibles à la lumière.	Principalement des colorants de synthèse et des colorants naturels. On peut aussi utiliser des composés qui sont eux-mêmes des pigments naturels des aliments.

1.3.3. Origines des médicaments

1.3.3.1. Naturel

Proviennent directement et sans aucune modification de sources naturelles comme les plantes, les animaux, les micro-organismes et les minéraux, et parmi eux, les plantes étaient la principale source de médicaments naturels (Alamgir, 2017).

1.3.3.2. Synthétique

Dans les médicaments synthétiques, le noyau du médicament de source naturelle ainsi que sa structure chimique sont modifiés. À l'heure actuelle, la majorité des médicaments utilisés en pratique clinique sont préparés synthétiquement (Alamgir, 2017).

1.3.3.3. Semi synthétique

Dans les médicaments semi-synthétiques, le noyau du médicament obtenu à partir d'une source naturelle est conservé mais la structure chimique est altérée. Des procédés semi-synthétiques sont parfois utilisés pour préparer des médicaments lorsque les sources naturelles peuvent donner des composés impurs ou lorsque la synthèse de médicaments (molécules complexes) peut être difficile, coûteuse et commercialement non viable (Alamgir, 2017).

1.3.4. Les formes pharmaceutiques

On appelle forme pharmaceutique (ou forme galénique) l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité (Hallouët, 2016).

1.3.4.1. Forme solide

1.3.4.1.1. Comprimé

D'après la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 8ème édition, 2014), « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ». Le comprimé de par sa forme sèche et condensée, est propice à une bonne conservation. En tant que préparation uni dose, le comprimé assure l'administration d'une dose précise de principe(s) actif(s) (PA) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants (Myriam, 2015).

On distingue différant types de comprimé :

- **Comprimés à libération accélérée**

Les comprimés à libération accélérée sont des formes solides orales non enrobées qui se désagrègent rapidement dans la bouche. La Ph. EUR. 8.0 les appelle "comprimés orodispersibles", Ils se distinguent des comprimés conventionnels par leur vitesse de désintégration : moins de 3 minutes selon la Ph. EUR. 8.0 (Myriam, 2015).

- **Comprimés à libération localisée ou ciblée**

Les comprimés conçus pour une libération ciblée sont des spécialités pharmaceutiques dont l'indexation est réalisée pour délivrer leur principe actif à un endroit spécifique du tractus gastro-intestinal (tractus digestif) localisé en aval du point critique pour la prévention de la libération prématurée, par exemple dans le côlon non sensible aux conditions de l'estomac ou à celles de l'intestin grêle. Ces formulations font souvent appel à une approche combinée telle que des polymères sensibles au pH associée à des matrices hydrophiles, de sorte à allier la libération et la localisation du médicament, ainsi que de contribuer à une meilleure biodisponibilité et, à la réduction des effets indésirables systémiques (Doggwiler et al., 2023).

- **Comprimés à libération prolongée**

Les comprimés à libération prolongée permettent d'améliorer l'efficacité du médicament (fluctuation des concentrations sanguines réduites) et la qualité de vie du patient (réduction de la fréquence d'administration du médicament) (Myriam, 2015).

1.3.4.1.2. Capsules et gélules

Selon la pharmacopée européenne 7eme édition : Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substances actives. Les capsules sont destinées à l'administration par voie orale.

La gélule et la capsule sont constituées toutes les deux d'une enveloppe en gélatine. La gélule contient de la poudre ou des granules. La capsule contient un liquide généralement huileux (Caruba et Jaccoulet, 2015).

- **La gélule à libération immédiate** : l'enveloppe de gélatine est simple. La libération du principe actif débute dès que l'enveloppe de gélatine est dégradée par la salive et le suc gastrique;
- **La gélule à libération prolongée** : tout comme le comprimé à libération prolongée, l'enveloppe de gélatine de cette gélule est enrobée d'une couche résistante au suc gastrique. Le principe actif sera libéré dans l'intestin (Caruba et Jaccoulet, 2015).

1.3.4.2. Les formes liquides

1.3.4.2.1. Sirops

Il s'agit d'une préparation aqueuse sucrée et visqueuse, souvent bien acceptée pour son goût, bien qu'elle reste un médicament et non une friandise. Elle contient généralement une forte teneur en sucre, sauf en cas d'ajout d'édulcorants, et son dosage peut manquer de précision malgré l'usage de dispositifs comme un gobelet doseur ou une seringue (Hallouët, 2016).

1.3.4.2.2. Solutions buvables

Le principe actif est dissous dans un solvant à base d'eau, parfois complété par de l'alcool. La préparation est présentée en flacon multi doses avec un dispositif de mesure adapté (compte-gouttes, seringue doseuse, cuillère-mesure) ou en ampoule buvable. (Hallouët, 2016).

1.3.4.2.3. Suspension

Il s'agit d'une préparation liquide obtenue par la dispersion d'un principe actif solide en fines particules insolubles dans un liquide. Elle doit être agitée avant emploi et présente généralement une durée de conservation limitée, parfois avec stockage au réfrigérateur (Hallouët, 2016).

1.3.4.3. Formes semi-solide

1.3.4.3.1. Les pommades

Les pommades se composent d'un excipient monophase dans lequel peuvent être dispersés des liquides ou des solides. On distingue trois types :

- **Pommades hydrophobes** : Peu absorbantes, elles utilisent des excipients gras comme la paraffine, les huiles végétales ou animales, et les cires.
- **Pommades absorbant l'eau** : Peuvent incorporer de l'eau et former des émulsions eau/huile ou huile/eau selon les agents émulsifiants utilisés.
- **Pommades hydrophiles** : Formulées à base de macrogols, elles sont miscibles à l'eau et peuvent en contenir (Zerrouk et Arnaud, 2007).

1.3.4.3.2. Les crèmes

Les crèmes sont des préparations multi-phases composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse.

- **Crèmes lipophiles** : La phase externe est lipophile ; elles contiennent des agents émulsifiants eau-dans-huile comme les esters de sorbitan, les alcools de graisse de laine ou les monoglycérides.
- **Crèmes hydrophiles** : La phase externe est aqueuse ; elles utilisent des émulsifiants huile-dans-eau tels que les savons de sodium ou de trolamine, les polysorbates et les alcools gras sulfatés (Zerrouk et Arnaud, 2007).

1.3.4.3.3. Les pâtes

Les pâtes sont des préparations semi-solides pour application cutanée contenant de fortes proportions de poudres finement dispersées dans l'excipient (Zerrouk et Arnaud, 2007).

1.3.5. Les voies d'administrations**1.3.5.1. Voie orale**

La voie orale proprement dite est considérée une fois que le médicament est dégluti (franchissement de la glotte) (Bardou et al., 2023).

1.3.5.2. Voies parentérales

Il s'agit des voies d'administration nécessitant une effraction à travers la peau et permettant d'apporter le médicament directement dans le sang ou dans le tissu, en évitant le tractus digestif.

- Voie intradermique (ID)
- Voie sous-cutanée (SC)
- Voie intramusculaire (IM)
- Voie intraveineuse (Bardou et al., 2023).

1.3.5.3. Voie cutanée et transcutanée

Ces voies désignent les différents moyens permettant d'administrer un médicament en l'appliquant directement sur la peau. La voie cutanée vise une action locale, bien qu'un passage systémique du principe actif soit possible. La voie transcutanée, quant à elle, permet le passage du médicament dans la circulation générale, souvent via des dispositifs transdermiques appliqués sur des zones à peau fine (Bardou et al., 2023).

1.3.5.4. Voie rectale

La voie rectale permet l'administration de médicaments via le rectum pour une action locale ou systémique, notamment utile lorsque la voie orale est difficile. Elle entraîne un premier passage hépatique partiel et utilise des formes pharmaceutiques comme les suppositoires, pommades ou lavements (Bardou et al., 2023).

Tableau 2: Principales voies d'administrations et formes galéniques (Caruba et Jaccoulet, 2015b).

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques
Voie orale	Formes liquides : sirop, solution buvable, suspension buvable...
	Formes solides : comprimé, gélule, sachet, etc.
Voie parentérale	Formes liquides : solution injectable, suspension injectable
	Forme solide : implant
Voie percutanée	Pommade, crème, gel, lotion, etc.
Voie rectale	Suppositoire, capsule rectale, lavement, etc.
Voie ophtalmique	Collyre, pommade ophtalmique

1.3.6. Dénomination

1.3.6.1. Dénomination Commune International (DCI)

Dénomination Commune Internationale (DCI) d'un médicament correspond au nom scientifique de la molécule (ou principe actif) responsable de l'effet thérapeutique. Créée par l'organisation mondiale de la santé, la DCI est utilisée de manière uniforme dans tous les pays. Elle figure généralement sur les boîtes de médicaments, qu'ils soient génériques ou non, sous le nom de marque (Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles.).

1.3.6.2. Nom chimique

Ce sont des noms systématiques tirés de la nomenclature de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA), qui décrivent la structure moléculaire du médicament (King, 2022).

1.3.6.3. Nom commercial

Il s'agit de noms de marque donnés par les fabricants, souvent sous marque déposée, qui peuvent différer du DCI (Lowenthal, 1967).

1.4. Le conditionnement d'un médicament

Le conditionnement est un processus essentiel pour transformer un produit en vrac ou sous forme galénique en produit fini, et il englobe tous les éléments qui assurent la présentation d'un médicament terminé avant de le remettre au public, à l'exception de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition (Begert, 2015).

Dans le domaine des médicaments, il existe deux formes de conditionnement : le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier.

1.4.1. Conditionnement primaire

Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, ampoule) (Begert, 2015).

1.4.2. Conditionnement secondaire

Il désigne l'emballage externe, qui n'est pas directement en contact avec le médicament, et également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire (Begert, 2015).

2. Concepts de la qualité pharmaceutique

2.1.La qualité

Selon l'ISO (*International Standard Organisation*) : « Ensemble de propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » (Hir et al., 2011).

2.2.Le contrôle qualité

Le contrôle qualité est l'ensemble des tests physico-chimiques et microbiologiques visant à vérifier la conformité des matières premières, des produits intermédiaires, des articles de conditionnement et des produits finis avant leurs mises sur le marché. Ces tests sont obligatoires et sont réalisés dans les laboratoires répondant aux Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL). Il est le premier indicateur de l'altération du produit. Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et est régi par les différentes pharmacopées (Yekpe, 2014).

2.3. L'assurance qualité

L'assurance qualité est la garantie du maintien d'un niveau de qualité fixé selon les objectifs visés. Elle se décline sous la forme d'un référentiel qui formalise par écrit les méthodes mises en œuvre (Callanquin et al., 2007). C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection :

- Assurer la conformité et la qualité du produit ;
- Garantir l'homogénéité du lot ;
- Garantir la reproductibilité des fabrications ;
- Garantir l'historique et la traçabilité ;
- Assurer la sécurité du patient ;
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis (Buisine, 2016).

2.4. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les BPF sont "l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi" (Buisine, 2016).

Le seul objectif des BPF est donc de reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM mais, en dehors de cette exigence des autorités, une entreprise pharmaceutique a d'autres préoccupations de qualité dont :

- Les aspects de la qualité du produit non décrits dans le dossier d'AMM ;
- La qualité des services liés au produit ;
- La qualité du management de l'entreprise ;
- La qualité de vie dans l'entreprise ;
- la qualité de l'environnement extérieur (Hir et al., 2011).

2.5.Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) sont un système d'assurance qualité pour les laboratoires participant à des études non cliniques. Il s'agit essentiellement de laboratoires qui effectuent des études sur la sécurité des substances chimiques ou biologiques dans des domaines tels que la santé humaine, animale ou l'environnement. Les règles relatives aux BPL ont été établies par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Elles ont fait l'objet d'une directive européenne transposée dans le droit national de chacun des pays membres. Les principes de BPL sont des exigences de qualité qui sont souvent très similaires aux exigences de la norme ISO 15189 pour les laboratoires de biologie médicale, Mais avec des différences dues au fait que ces deux systèmes sont destinés à des laboratoires aux activités fondamentalement différentes (Segondy, 2019).

2.6. ISO - International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)

L'ISO, l'Organisation internationale de normalisation, réunit des experts du monde entier pour définir les meilleures pratiques à suivre, de la fabrication des biens aux processus de gestion. L'ISO est l'une des plus anciennes organisations internationales non gouvernementales. Depuis 1946, elle facilite les échanges et la coopération entre les personnes et les entreprises dans le monde entier. Les Normes internationales publiées par l'ISO contribuent à rendre la vie plus facile, plus sûre et meilleure (ISO - À propos de l'ISO).

2.6.1. La norme

La définition européenne de la norme est la suivante, « La norme est une spécification technique approuvée par un organisme reconnu à activité normative pour application répétée ou continue, dont l'observation n'est pas obligatoire. » La définition française est quelque peu différente et plus précise : « La normalisation a pour objet de fournir des documents de référence comportant des solutions à des problèmes techniques et commerciaux concernant les produits, biens et services qui se posent de façon répétée dans des relations entre partenaires économiques, scientifiques, techniques et sociaux» (Igalens, 2009).

2.6.2. Les principales normes ISO de l'industrie pharmaceutique :

2.6.2.1. ISO 90001

ISO 9001 est une norme reconnue mondialement pour la gestion de la qualité. Elle aide les organisations de toutes tailles et de tous secteurs à améliorer leur rendement, à répondre aux attentes des clients et à démontrer leur engagement envers la qualité. Ses exigences définissent comment établir, mettre en œuvre, maintenir et améliorer continuellement un système de gestion de la qualité (SGQ) (“ISO 9001,”).

2.6.2.2. ISO 14001

La norme ISO 14001 est reconnue à l'échelle internationale pour les systèmes de gestion environnementale (EMS). Elle fournit un cadre permettant aux organisations de concevoir et de mettre en œuvre un SGE et d'améliorer continuellement leur performance environnementale. En adhérant à cette norme, les organisations peuvent s'assurer qu'elles prennent des mesures proactives pour minimiser leur empreinte environnementale, se conformer aux exigences légales pertinentes et atteindre leurs objectifs environnementaux. Le cadre englobe divers aspects, allant de l'utilisation des ressources et de la gestion des déchets au suivi des performances environnementales et à la participation des parties prenantes aux engagements environnementaux (“ISO 14001,”).

2.7. L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est un dispositif que l'on retrouve dans la plupart des pays développés. C'est la pièce maîtresse du contrôle des États sur les marchés du médicament. Au premier abord, elle correspond à une articulation claire et

nette entre évaluation sanitaire et vie économique du médicament : issue d'une évaluation des risques et bénéfices apportés par le médicament. L'AMM, est la décision qui lui donne accès au marché. L'AMM établit ainsi une ligne de partage et une division du travail entre l'évaluation sanitaire qui est le fait des États et le marché auquel elle donne accès (Urfalino, 2001).

L'autorisation de mise sur le marché du médicament, est comme son nom l'indique, une décision d'autorisation. Elle résulte de ce que l'État, via le législateur, s'est arrogé un pouvoir d'approbation préalable. Un produit ne peut pas être mis, par celui qui l'a conçu et produit, librement et directement sur le marché. Il faut pour cela qu'il subisse une évaluation et une décision d'approbation. Cette décision d'autorisation s'appuie sur l'évaluation d'un dossier qui est proposé par l'industriel. Puis cette évaluation aboutit à la décision d'autorisation ou de non-autorisation de mise sur le marché du médicament. Autant dire que cette autorisation articule à la fois la recherche scientifique pour la conception, la production et l'évaluation des molécules ou des médicaments, les stratégies commerciales et industrielles des firmes et enfin les soucis sanitaires et/ou économiques de la puissance publique (Urfalino, 2001).

2.8.La pharmacopée

Une Pharmacopée est un recueil officiel qui regroupe et décrit les formules des médicaments, les matières premières nécessaires à leur fabrication et l'art de les confectionner. Elle est rédigée sous l'autorité d'un État ou d'une communauté d'États et a une valeur normative. Cet ouvrage réglementaire s'avère très utile pour la pratique officinale (Fonteneau, 2024).

2.9. Contrôle qualité des médicaments

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il se définit comme étant la somme de toutes les procédures entreprises pour garantir l'identité et la pureté d'un produit pharmaceutique particulier tout au long de sa production, et au-delà, tout au long de son cycle de vie. Les contrôles effectués sont des tests physicochimiques et microbiologiques. Le contrôle qualité étant une exigence réglementaire, sa mise en œuvre est régie par des textes réglementaires parmi lesquels figurent les pharmacopées et les

lignes directrices de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH)(Yabre, 2020).

2.9.1. Contrôle physico-chimique

Les analyses physico-chimiques comportent des tests qualitatifs et quantitatifs qui sont décrits dans les différentes pharmacopées (Yekpe, 2014), ces analyses consistent à la détermination des caractères organoleptiques (présentation, couleur...), l'identification et dosage du principe actif, détermination de la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification...etc.(Bouchard, 2022).

Ces tests sont résumés dans le tableau (3) :

Tableau 3: Les tests de contrôle physicochimiques (Yekpe, 2014).

Type de test	Nom du test
Test qualitatif	Apparence visuelle
Tests quantitatifs	Vérification de la qualité en principe actif Uniformité de teneur et de masse Dimension du comprimé Résistance à la rupture Friabilité Temps de désagrégation ou de délitement Vitesse de dissolution du principe actif

2.9.2. Contrôle microbiologique

C'est l'ensemble des analyses permettant de vérifier la qualité microbiologique des médicaments. Les tests microbiologiques se font sur les matières premières, les lots destinés au produit fini, ainsi que le contrôle de l'eau purifiée utilisée dans le nettoyage du matériel de production. Ils portent sur dénombrement des germes aérobies viables totaux (les bactéries, les levures et les moisissures) et de rechercher des micro-organismes spécifiques: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, les Salmonelles, et les entérobactéries (Bonnet, 2007).

2.9.3. Contrôle de stabilité

La stabilité est définie par la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) comme la capacité d'un médicament à maintenir ses propriétés chimiques, physiques et microbiologiques dans des limites spécifiées tout au long de sa durée de validité. La stabilité d'un médicament est obtenue lorsque ses propriétés essentielles demeurent constantes ou diminuent dans des proportions acceptables jusqu'à sa date de péremption.

2.9.4. Les impuretés

Toute composante présente dans un produit intermédiaire ou un ingrédient pharmaceutique actif qui n'est pas l'entité chimique désirée (International Council for Harmonisation, 2000).

Les impuretés peuvent être classées comme suit :

2.9.4.1. Impuretés organiques

Issues de procédé de fabrication ou de la dégradation du médicament. Elles peuvent être volatiles ou non, connues ou inconnues (International Council for Harmonisation, 2006), et incluent :

- Matières de départ ;
- Produits secondaires ;
- Intermédiaires de synthèse ;
- Produits de dégradation ;
- Réactifs, ligands, catalyseurs (International Council for Harmonisation, 2006).

2.9.4.2. Les impuretés inorganiques

Proviennent aussi du procédé de fabrication. Généralement connues, elles incluent :

- Catalyseurs, ligands, réactifs ;
- Métaux lourds ou résiduels ;
- Sels inorganiques ;
- Autres matériaux.

2.9.4.3. Solvants résiduels

Liquides utilisés lors de la synthèse, pouvant être organiques ou inorganiques. Ils doivent être **contrôlés** en fonction de leur toxicité (International Council for Harmonisation, 2006).

3. Le Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)

3.1. Présentation du groupe LDM

C'est une entreprise de production et d'importation de produits pharmaceutiques située à Constantine au niveau de la zone industrielle Oued Hamimime- El Khroub. Elle a été fondée en 1997 par les frères El Ammouchi et son PDG actuel est Mouhammed El Ammouchi, son activité consiste en l'importation et la production de produits pharmaceutiques à usage humains (LDM GROUPE).

- Lien de la localisation du groupe LDM sur Google Mapp :

<https://maps.app.goo.gl/1ZmQhG6xAQKpsF5p9> .



Figure 1: LDM Groupe.

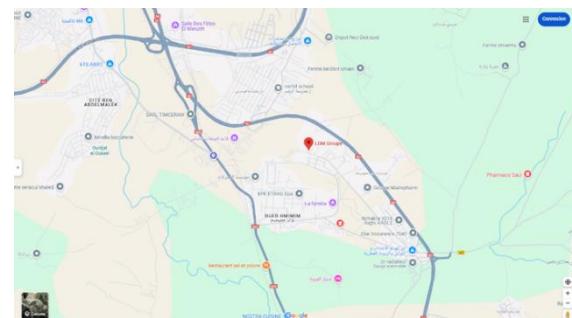


Figure 2: La localisation du groupe LDM sur Google maps.



Figure 3: Le logo du Laboratoire du Diagnostic Magrébins (LDM).

3.2. Activités de LDM

Production de produits pharmaceutiques LDM à usage humain. Production et commercialisation de médicaments sous licence du laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) « Panadol Extra 1g rhume-grippe ». · Production par contrat de sous-traitance avec plusieurs laboratoires pharmaceutiques comme : GSK(GlaxoSmithKline), PHARMETHIC, SANOFI, SERVIER, TABOUK(LDM Groupe).

3.3. Classes thérapeutiques des médicaments

Les classes thérapeutiques sont les suivantes : - Antipsychotiques - Antihypertenseurs - Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens - Les Antiagrégants plaquettaires - Les Antispasmodiques - Les Antifongiques - Les hypolipidémiants -Les Anti-angoreux - Les Antipyrétis.

3.4. Les unités du laboratoire de contrôle qualité du LDM

- Laboratoire de contrôle physico-chimique central.
- Laboratoire de contrôle microbiologique central.

3.5. Les différents médicaments fabriqués par LDM

Les Laboratoires LDM mettent à la disposition du patient une large gamme de médicaments princeps et génériques sous forme de comprimés, gélules, sachets, gels, crèmes, sirops et pommades, couvrant une douzaine (12) d'aires thérapeutiques (LDM GROUPE).

Voici quelques exemples de médicaments fabriqués par LDM classés par catégories :

Tableau 4: Liste des spécialités pharmaceutiques disponibles par classe thérapeutique.

Cardiologie	ATOSTINE® (Atorvastatine calcium trihydraté exprimé en atorvastatine) 40mg- Boite de 30
Métabolisme & Nutrition	DIAMICRON®(Gliclazide) 30mg – Boite de 60 comprimés
Gastro-Entéro-Hépatologie	DICETEL® (Pinavérium Bromure) 50mg – Boite de 20 comprimés

Analgésiques	PANADOL® (Paracétamol, Caféine, Phénylephrinechlorhydrate) RHUME+GRIPPE 500mg/25mg/5mg – Boite de 16 comprimés
Pneumonologie	MONTEKAST® (Montelukast sodique) 5mg – Boite de 30 comprimés à croquer
Infectiologie- Parasitologie	ONYCAL® (Terbinafine chlorhydrate) 250mg – Boite de 14 comprimés
Dermatologie	ECONAZOLE LDM (Econazole) 1%, crème – Tube de 30g
Neurologie & Psychiatrie	AMIPRID® (Amisulpride) 200mg – Boite de 30 comprimés
Anti- inflammatoires	CEBREX® (Célécoxib) 100mg – Boite de 20 comprimés
Allergologie	LEVOXINE® (Levocetirizine dihydrochloride) 5mg- Boite de 30
Endocrinologie	PROLANEX® (Cabergoline) 0,5 mg – Flacon de 08 comprimés
Rhumatologie	KOPROFEN® (Kétoprofène) 1%, Gel – Tube de 60g

4. Atorvastatine 40mg

4.1. Définition de l'ATORVASTATINE

L'Atorvastatine LDM 10mg est fabriqué par le laboratoire LDM group, dont la molécule a été découverte par la société américaine Warner-Lambert et lancée en 1997. La molécule est tombée dans le domaine public aux États-Unis le 30 novembre 2011.

L'atorvastatine est un médicament utilisé pour abaisser le taux de cholestérol et de triglycérides (graisses) afin d'aider à prévenir les maladies cardiaques, l'angine (douleur thoracique), les accidents vasculaires cérébraux et les crises cardiaques. L'atorvastatine calcium appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines). L'atorvastatine calcium agit en ralentissant la production de cholestérol dans le corps pour diminuer la quantité de cholestérol qui peut s'accumuler sur les parois des artères et bloquer le flux sanguin vers le cœur, le cerveau et d'autres parties du corps (Drugs, 2024).



Figure 4: Boîte d'ATORVASTATINE LDM 40mg.

4.2. Dénomination

La dénomination de l'Atorvastatine LDM 40mg est présente dans le tableau suivant :

Tableau 5: Dénominations de l'ATORVASTATINE.

Nom de la spécialité commerciale	ATORVASTATINELDM® 40mg.
Dénomination Commune Internationale (DCI)	Atorvastatine.
Nom chimique	Atorvastatine Calcique Tri hydraté

4.3. Sa composition

4.3.1. Substance active

ATORVASTATINE calcium trihydrate 40mg. Sa formule brute est de $C_{33}H_{35}FN_2O_5$. La formule squelettique est illustrée dans la figure ci-dessous:

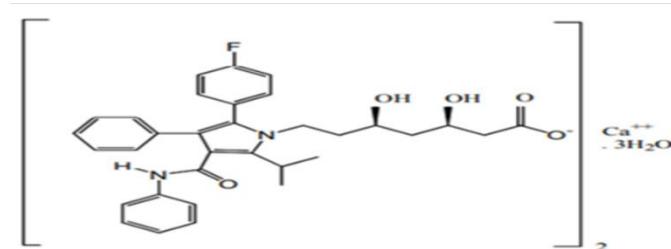


Figure 5: Formule squelettique d'Atorvastatine Calcique Trihydrate (Kogawa et al. 2019).

4.3.2. Excipients

4.3.2.1. Lactose monohydraté

Le lactose monohydraté ($C_{12}H_{22}O_{11}+H_2O$) est un produit d'écoulement naturel, obtenu à partir du lait, composé d'un galactose et d'un glucose. Utilisé dans l'industrie pharmaceutique, comme le support d' inhalateur de poudre sèche; aide à la lyophilisation; liant de comprimé; diluant de comprimé et de capsule; remplisseur de comprimé et de capsule (Rowe et al., 2009).

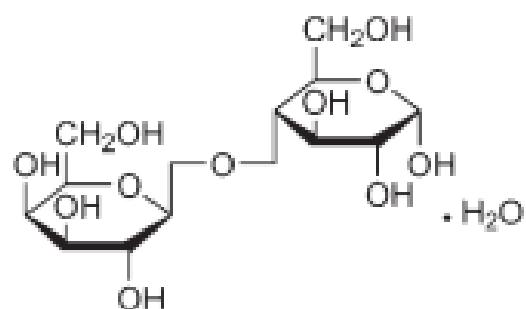


Figure 6 : Formule squelettique de Lactose Monohydraté ($C_{12}H_{22}O_{11}+H_2O$) (Rowe et al. 2009).

4.3.2.2. Cellulose microcristalline

La cellulose microcristalline (MCC) est une cellulose partiellement dépolymérisée obtenue par hydrolyse acide de l' α -cellulose, principalement issue du bois de conifères,

du coton ou d'autres plantes fibreuses (bagasse de canne à sucre, paille de blé, bambou, etc.). Le processus élimine les fractions solubles (hémicelluloses, lignine) et fragmente les polymères en microcristaux, généralement séchés par pulvérisation (spray-drying), permettant de contrôler la taille des particules et l'humidité. La MCC est largement utilisée comme excipient en compression directe, grâce à ses propriétés de liant, désintégrant, absorbant, lubrifiant et antiadhérent. Ses caractéristiques physicochimiques (cristallinité, densité, degré de polymérisation) varient selon la source et le procédé de fabrication, influençant ses performances en formulation pharmaceutique (Chaerunisaa et al., 2019).

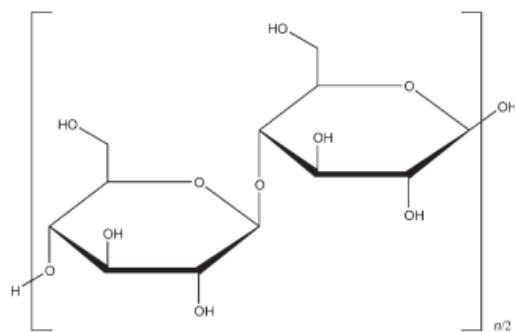


Figure 7: Formule squelettique de cellulose microcristalline (Chaerunisaa et al., 2019).

4.3.2.3. Klucel LF

Klucel LF, un type d'hydroxypropylcellulose (HPC), est un polymère hydrosoluble non ionique utilisé dans diverses applications pharmaceutiques et industrielles. Il est particulièrement apprécié pour sa capacité à améliorer la solubilité et les taux de dissolution des médicaments peu solubles, ce qui en fait un composant crucial dans la formulation du médicament. Les propriétés du polymère permettent l'adaptation des profils de libération de médicaments, ce qui est bénéfique pour créer des formes posologiques orales à libération immédiate. Cette adaptabilité est obtenue en sélectionnant les qualités appropriées de HPC et en modifiant la structure de forme posologique, par exemple par des techniques d'extrusion à chaud (Mohammed et al., 2012).

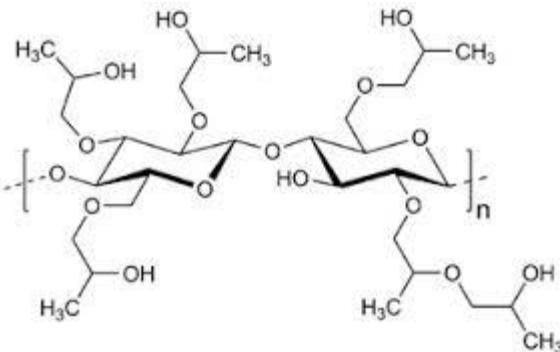


Figure 8: Formule squelettique de Klucel LF (Pharmacpée européenne, 2011).

4.3.2.4. Granulac 200

Les types GranuLac sont constitués de particules fines et tranchantes de lactose, qui possèdent des propriétés cohésives en poudre pouvant être bénéfiques pendant les processus de granulation. Le nettoyage des surfaces non lubrifiées créées lors du processus de compactage à la suite d'une rupture fragile permet d'améliorer la compacité.

Les grades de monohydrate d'alpha-lactose ont été utilisés historiquement comme diluants dans des procédés de granulation secs et humides par de nombreux fabricants pharmaceutiques mondiaux et régionaux (Meggle pharma, 2023).

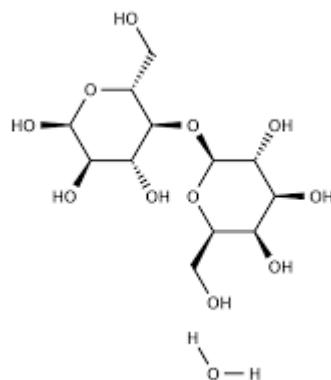


Figure 9: Formule squelettique de Granulac 200 (Pharmacpée européenne, 2011).

4.3.2.5. Magnesium stearate

Le ph. EUR 6.5 décrit le stéarate de magnésium comme un mélange d'acides organiques solides constitué principalement de proportions variables de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium obtenus à partir de sources d'origine végétale ou animale, sa structure chimique est : $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2\text{Mg}$. Il est principalement

utilisé dans les produits pharmaceutiques comme lubrifiant dans la fabrication de capsules et de comprimés à des concentrations comprises entre 0,25 % et 5,0 % v/v (Rowe et al., 2009).

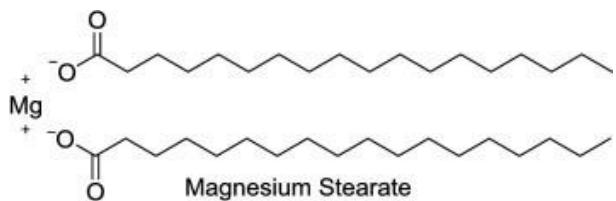


Figure 10: Formule squelettique de Magnesium stearate (Pharmacopée européenne, 2011).

4.3.2.6. Polysorbate 80

Les esters d'acides gras de sorbitane polyoxyéthyléne ($C_{64}H_{124}O_{26}$) contenant 20 unités d'oxyéthylène sont des tensioactifs hydrophiles non ioniques qui sont largement utilisés comme agents émulsifiants dans la préparation d'émulsions pharmaceutiques stables huile-eau. Ils peuvent également être utilisés comme agents solubilisant pour une variété de substances, y compris les huiles essentielles et les vitamines solubles dans l'huile, et comme agents mouillants dans la formulation de suspensions orales et parentérales. Ils ont été trouvés pour être utiles en améliorant la biodisponibilité orale des molécules de médicament qui sont des substrats pour P glycoprotéine (Rowe et al., 2009).

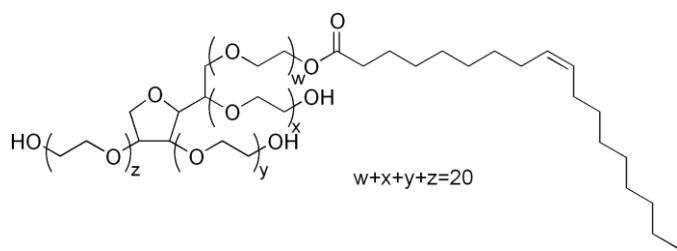


Figure 11: Formule squelettique de Polysorbate 80 (Pharmacopée européenne, 2011).

4.3.2.7. Carbonate de calcium

Le carbonate de calcium (CaCO_3), un excipient pharmaceutique, est largement utilisé comme diluant dans les formes posologiques solides. Il est également utilisé comme base pour les préparations médicinales et dentaires, un tampon et dissolvant pour

les comprimés dispersibles, un additif alimentaire et un supplément de calcium (Murakami et al., 2007).

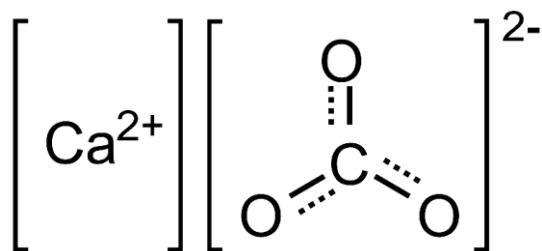


Figure 12: Formule squelettique de Carbonate de calcium (Pharmacpée européenne, 2011).

4.3.2.8. Opadry blanc YS-1-7040

Ce système de pelliculage pharmaceutique prêt à l'emploi, connu sous le nom d'Opadry \text{(r)} a été développé par Colorcon. Combinaison de polymères, plastifiants et pigments dans un concentré sec, le recouvrement est facile à appliquer sur les gélules et les comprimés; en effet, après avoir été mélangé avec de l'eau, le système sec est directement appliqué sur le comprimé. Opadry était contrôlé pour améliorer l'esthétique des comprimés, des comprimés enrobés plus faciles à avaler, en plus de protéger l'ingrédient actif de défavorable. En outre, ce système est connu pour contrôler la libération du médicament après la prise (Colorcon Inc).

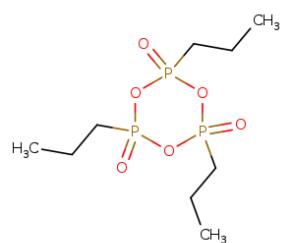


Figure 13: Formule squelettique de Opadry blanc (Pharmacpée européenne, 2011).

4.3.2.9. Croscarmellose de sodium vivaste

La croscarmellose de sodium vivaste trouve des utilisations dans les présentations de médicament oral telles que les gélules, les comprimés et les granulés en tant qu'agent de désintégration. La croscarmellose sodique peut être utilisée dans le processus de compression directe et granulation humide dans les présentations en comprimés. La croscarmellose de sodique avec des concentrations allant jusqu'à 5 % p/p peut être prise en compte comme comprimant dissolvant, tandis que 2 % p/p est l'ordinaire utilisé dans les comprimés fabriqués par compression directe et 3 % p/p dans les comprimés fabriqués avec un processus de granulation humide (Rowe et al., 2009).

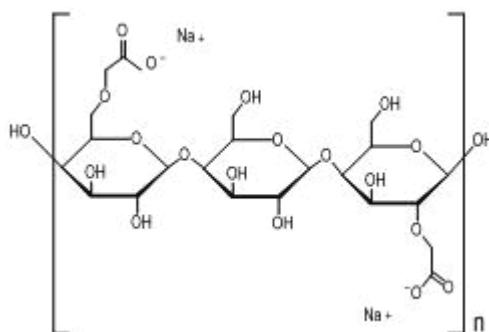


Figure 14: Formule squelettique de Croscarmellose de sodium vivaste (Pharmacopée européenne, 2011).

4.4. Mécanisme d'action et la pharmacocinétique d'Atorvastatine

Les hyperlipidémies et l'hypercholestérolémie sont régulées par le foie, essentiellement par les hépatocytes qui captent une grande portion du cholestérol LDL en circulation. Une augmentation de l'activité des récepteurs LDL dans ces cellules aurait pu réduire la concentration en cholestérol LDL plasmatique.

Les statines, en inhibant la HMG-CoA réductase, empêchent la synthèse du cholestérol en altérant la conformation de cette enzyme, ce qui rend leur action très spécifique. Cela conduit à une réduction du cholestérol intracellulaire et à une augmentation des récepteurs LDL hépatiques, ce qui diminue le LDL circulant. Les

statines agissent également sur la synthèse des lipoprotéines riches en triglycérides et augmentent la production de récepteurs pour les apolipoprotéines B/E, ce qui est particulièrement utile chez les patients avec des récepteurs LDL non fonctionnels.

En plus de leurs effets sur le cholestérol, les statines ont des propriétés antioxydantes. Elles réduisent l'oxydation du LDL en diminuant le cholestérol des lipoprotéines et en préservant l'activité du système antioxydant endogène. Certaines statines, comme l'atorvastatine et la fluvastatine, sont particulièrement efficaces pour protéger les lipoprotéines de l'oxydation et réduire l'inflammation en inhibant l'expression de certains récepteurs (Stancu et Sima, 2001).

4.5. Les effets indésirables

L'utilisation de l'atorvastatine, médicament générique du Tahor, est aujourd'hui très discutée en raison de la multitude de ses effets secondaires. On retrouve :

- Des infections rhinopharyngées à répétition ;
- Des réactions allergiques ;
- Une hyperglycémie ;
- Des céphalées ;
- Des troubles gastro-intestinaux (constipation, nausée, diarrhée) ;
- Des douleurs musculaires et articulaires, un gonflement des articulations, des douleurs dorsales ;
- Une perturbation de la fonction hépatique ;
- Des troubles sexuels ;
- Une dépression (La Rédaction E-Santé, 2018).

5. Eau purifiée

5.1. Définition

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée (Pharmacopée Européenne, 2011).

L'EP est de l'eau qui a été filtrée ou traitée mécaniquement pour éliminer les impuretés et la rendre utilisable, généralement produite par la purification de l'eau potable ou de l'eau souterraine (Pharmacopée Européenne, 2011). On distingue : Eau purifiée en vrac et en eau conditionnée en récipient.

5.1.1. Eau purifiée en vrac

L'EPV est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation Humaine. Elle est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination (Pharmacopée Européenne, 2011).

Spécifications

- Aspect : liquide limpide et incolore.
- Conductivité $\leq 4.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C
- COT $\leq 0,5 \text{ mg/l}$
- Nitrate $\leq 0,2 \text{ ppm}$
- Al $\leq 10 \text{ ppb}$,
- Métaux lourds $\leq 0,1 \text{ ppm}$.
- GTA $< 100 / \text{ml}$, pas de germes fécaux.

5.1.2. Eau purifiée conditionnée en récipients

- EPV répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise.
- L'EPC en récipients est exempte de tout additif.
- Elle doit satisfaire aux essais prescrits dans la section EPV ainsi que les essais ci-dessous : Acidité ou alcalinité, Substances oxydables, NH_4^+ , SO_4^{2-} , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Résidus secs : $\leq 0,001 \%$ (sur 100 ml).

5.2. Usage de l'eau purifiée

Au niveau de l'industrie pharmaceutique LDM, l'eau purifiée produite est destinée à plusieurs usages :

5.2.1. Dans la production

- Comme matière première entrante à la production de certains médicaments non obligatoirement stérile (sirop).
- Comme excipient (liant, pelliculage, etc.).

5.2.2. Dans laboratoire du contrôle qualité

- Elle est utilisée pour la préparation de standards et de réactifs d'analyses, et de solutions tampons jusqu'à la préparation de milieux pour la culture cellulaire et les études microbiologiques.
- Utilisée pour la dilution d'échantillons, l'alimentation des appareils d'analyse biochimique et la préparation de solutions pharmaceutiques.

5.3. Les méthodes de traitement de l'eau purifiée chez "LDM"

Au début, c'était l'eau de forage qui alimentait LDM, cette eau contient un taux très élevé de nitrates. Cela a incité les responsables d'obtenir un dénitrateur pour réduire le taux des nitrates. Cependant, et contrairement aux attentes, un autre problème est apparu, lequel représenté à la régénération très couteuse du dénitrateur à cause de sa surcharge rapide en nitrates présents aux eaux de forages. La seule solution était l'approvisionnement de l'industrie par les tuyaux d'eau potable de la société de l'eau et de l'assainissement de Constantine (SEACO), qui en principe contient peu ou pas de nitrate par rapport à l'eau de forage, c'est pour cela que l'industrie a conservé le dénitrateur en prévision d'une hausse au taux des nitrates. Par conséquence toute eau qui entre à LDM passe par ce dénitrateur en premier lieu. Le principe de la station de purification est, de traiter l'eau potable arrivée du SEACO en eau purifiée valable aux différents usages pharmaceutiques (production, nettoyage, rinçage...).

Au cœur de la station, l'eau doit passer par plusieurs étapes (sauf la distillation qui est utilisée pour la production d'EPPI) afin de se débarrasser de toutes anomalies indésirables, qui affectent sa qualité souhaitable (ions, métaux, microorganismes...).

*Chapitre 2: MATÉRIELS ET
MÉTHODES*

1. Contrôle qualité de l'eau purifiée

1.1. Le contrôle qualité physico-chimique de l'eau purifiée

1.1.1. Aspect

L'eau à analyser doit être liquide, limpide et incolore.

1.1.2. Conductivités

La conductivité électrique de l'eau est la conductance d'une colonne d'eau comprise entre deux électrodes métalliques de 1 cm^2 de surface et séparées l'une de l'autre de 1 cm. La mesure de la conductivité électrique permet d'évaluer rapidement mais très approximativement la minéralisation globale de l'eau.

La conductivité électrique a été mesurée à l'aide d'un conductimètre de laboratoire de type (JENWAY). L'appareil est préalablement étalonné (chaque jour) avec une solution de référence de $84 \text{ } \mu\text{S}/\text{cm}$. Les résultats sont donnés en ($\mu\text{S}/\text{cm}$). La conductivité de l'eau purifiée doit être $\leq 4.3 \text{ } \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 20°C (Nisbet et Verneaux, 1970).

1.1.3. Substance oxydable

Ce test est effectué pour évaluer la présence de la matière organique oxydable dans l'eau, notamment des contaminants comme les matières organiques naturelles, les résidus de désinfectants, ou encore certaines impuretés issues des conduites d'eau.

100 ml d'eau purifiée sont mélangés avec 10 ml d'acide sulfurique dilué (0.01M) et 0.1 ml de permanganate de potassium (0.02 M).

➤ Préparation des solutions

- **Solution d'acide sulfurique dilué**

On prend 60 ml d'eau purifiée et on lui ajoute 5,5 ml d'acide sulfurique. On laisse refroidir puis on complète à 100ml avec le même solvant jusqu'au trait de jauge.

- **Solution de KMnO_4 (0,02M)**

D'abord, on dissout 3,2g de permanganate de potassium dans l'eau purifiée et on complète à 1000ml avec le même solvant. Puis, on chauffe la solution dans un bain marie pendant 1h. Enfin, on laisse refroidir et on filtre sur un filtre de verre fritté.

1.1.4. Nitrate

Ce test est effectué pour détecter la présence de nitrates, qui sont des contaminants potentiels provenant de diverses sources comme les engrains, les eaux usées ou la décomposition de matières organique.

Deux solutions sont préparées. Une solution essai et une solution témoin afin d'avoir une comparaison colorimétrique.

➤ **Solution essai**

Un tube à essai contenant 5 ml d'eau analysée a été placé dans une fiole remplie d'eau glacée avec 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l et 0.1 ml d'une solution de diphénylamine, puis on rajoute goutte à goutte et en agitant 5ml d'acide sulfurique exempt d'azote. Enfin, on place le tube dans un bain marie à 50C°.

➤ **Solution témoin**

On prend un tube que l'on place dans de l'eau glacée, on lui ajoute 4.5ml d'eau exempte de nitrate, avec 0.5 ml d'une solution à 2ppm de nitrate (NO_3), 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l et 0.1 ml d'une solution de diphénylamine. Puis on rajoute goutte à goutte et en agitant 5ml d'acide sulfurique exempt d'azote. Enfin, on place le tube dans un bain marie à 50C°.

➤ **Préparation des solutions**

○ **Eau exempte de nitrate**

On mélange quelque milligramme de permanganate de potassium et d'hydroxyde de baryum avec 100ml d'eau purifiées. Ensuite, grâce à un distillateur, on distille le mélange pour déterminer l'intervalle de distillation. Enfin, on élimine les 10ml premiers et on recueille les 50ml suivantes.

○ **Solution de diphénylamine**

On mélange 1g/l de diphénylamine avec la solution mère de l'acide sulfurique.

○ **Solution à 2ppm de nitrate**

On dilue la solution de 10ppm de nitrate au 1/5 avec de l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi.

- **Solution à 10ppm de nitrate**

On dilue la solution de 100ppm de nitrate au 1/10 avec de l'eau purifiée immédiatement avant l'emploi.

- **Solution à 100 ppm de nitrate**

On dissout dans l'eau purifiée une quantité de nitrate de potassium correspondant à 0,815 de KNO_3 et on complète à 500ml avec le même solvant, puis on dilue le mélange à 1/10 avec de l'eau purifiée.

1.2. Le contrôle qualité microbiologique de l'eau purifiée

➤ **Note**

- Date de prélèvement : Le 04 Mars 2025.
- Lieu de prélèvement : point de routine.
- Méthode d'analyse : Filtration membranaire.
- Volume analysé : 10ml.
- Température d'incubation : 30°C à 35°C.
- Durée : pendant 5 jours.
- Norme de référence : Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition.

1.2.1. Nombre de germe microbien (DGAT)

Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) est une étape clé dans l'évaluation microbiologique de notre eau traitée. Un dénombrement élevé peut indiquer une contamination microbienne dans notre eau. Pour cela cette analyse est essentielle pour prévenir la contamination de l'eau traitée. Selon la pharmacopée européenne (Ph. EUR), USP et d'autre pharmacopée internationale et selon les BPF, des limites spécifiques pour les germes aérobies totaux sont fixées et le respect de ces limites est obligatoire dans l'analyse d'eau purifiée.

- **Milieu de culture pour la DGAT**

Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) est effectué selon le chapitre 2.6.12 de la pharmacopée européenne. Le dénombrement se fait sur la gélose R2A, qui permet le dénombrement des GAT contenus dans une eau traitée (Delarras, 2007). Ce milieu,

développé par Reasoner et Gelreich, est supérieur aux milieux classiques pour le dénombrement des bactéries stressées ou résistantes au chlore. L'utilisation d'un milieu pauvre en nutriments favorise la poussée de ces bactéries au détriment des espèces à croissance rapide, permettant ainsi leur numération (Humeau, 2015).

La composition du milieu R2A pour 1000 ml d'eau purifiée est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 5: Composition du milieu de culture solide utilisé.

Extrait de levure	0,5 g
Peptone de viande (bovine ou porcine)	0,5 g
Hydrolysat de caséine (bovine)	0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,5 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,24 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Agar	15 g
pH	7,2 ± 0,2

○ **Préparation du milieu**

On a préparé le milieu R2A en dissolvant 18,2 g de poudre dans 1 L d'eau purifiée, puis on a agité et chauffé la solution jusqu'à dissolution complète, avant de la stériliser à 121 °C pendant 15 minutes à l'autoclave.

➤ **La méthode d'analyse par filtration**

La méthode utilisée pour la recherche des germes viable totaux est la filtration sur membrane dans une rampe de filtration : c'est un simple système de filtration, fonctionnant sous pression réduite (pompe à vide). Il contient un support à filtre qui reçoit la membrane de filtration (une Membrane filtrante stérile en nitrate de cellulose de 0.45µm de porosité et un flacon pour récupérer l'eau filtrée).

○ **Protocol**

Toute la manipulation se fait sous hotte à flux laminaire équipée d'un bec bunsen ou sur la paillasse près d'un bec bunsen. La première étape consiste à installer et stériliser la rampe par

flambage. Ensuite, avec une pince stérilisée à la flamme dans des conditions aseptiques, on ouvre l'emballage externe du filtre délicatement, et on le retire à l'aide de la pince et on le place dans la rampe.

On verse à l'aide d'une pipette graduée une quantité de 10ml d'eau avant d'ouvrir le robinet de la pompe. Puis l'eau est filtrée à l'aide d'une pompe sous vide. On récupère le filtre avec une pince bien flambée et déposé sur les boîtes de pétrier qui contiennent le milieu R2A. Les boîtes inversées contenant le milieu et le filtre sont ensuite incubés à une température comprise entre 30 et 35°C pendant 5 jours, avec une lecture intermédiaire au 3ème jour. Enfin, la lecture des résultats est réalisée à l'aide d'un compteur de colonies, et les résultats sont exprimés en unités formant des colonies par 10 ml (UFC/10 ml).

Normes :

- L'échantillon est conforme si le résultat est : ≤ 100 UFC/ml soit ≤ 1000 UFC/10ml.
- Le seuil d'alerte est fixé au-delà de, 10 UFC/ml soit 100 UFC/10ml, si c'est le cas les responsables de la qualité doivent être informés et l'alerte doit être mentionnée dans le logbook.
- Le seuil d'action est fixé au-delà de 70 UFC/ml soit 700 UFC/10ml. Si c'est le cas les responsables de la qualité doit être informé et le résultat doit être mentionné dans le logbook.



Figure 15: L'analyse d'eau purifiée par la filtration.

2. Le contrôle physico-chimique et microbiologique de l'Atorvastatine 40mg (produit fini)

Ce travail a pour objet, de déterminer la conformité de ce médicament selon les normes de la pharmacopée européenne 11^{ème} édition.

- Produit à contrôler**

Dans le tableau ci-dessous une démonstration sur l'Atorvastatine étudiée :

Tableau 6: Informations sur le médicament testé.

DCI (denomination commune internationale)	ATORVASTATINE calcium trihydrate
Forme	Comprimé pelliculé
Dosage	40 mg
Lot prélevé	24736



Figure 16: Atorvastatine LDM 40 mg.

2.1. Le contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine 40mg (produit fini)

A la fin du processus de fabrication, le produit final de l'Atorvastatine LDM 40mg a été soumis à une séries de tests afin d'évaluer différentes qualités, telles que l'aspect, l'identification, l'uniformité de masse et masse moyenne, l'uniformité de teneur en principe actif, ainsi que le dosage du PA et les substances apparentées.

2.1.1. L'aspect

C'est l'examen visuel de l'Atorvastatine LDM 40mg pour vérifier qu'il est un comprimé pelliculé blanc à sensiblement blanc, de forme ovale biconvexe avec une rainure sur une face.

2.1.2. Identification

Ces tests sont effectués par HPLC, pour vérifier que le temps de rotation du pic principal du chromatogramme de la solution standard est compatible avec celui de la solution essai en examinant les chromatogrammes du dosage.

- **Principe de l'HPLC**

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une technique de séparation utilisée pour purifier, identifier et quantifier un ou plusieurs composés d'un échantillon liquide. La grande précision de la chromatographie liquide permet le dosage de composés même à l'état de traces.

L'HPLC fonctionne sur le principe de la séparation des composés en fonction de leurs interactions avec la phase stationnaire (un matériau solide) et la phase mobile (un liquide). L'échantillon est injecté dans la phase mobile, qui est ensuite pompée à travers la colonne chromatographique sous haute pression. Les composés de l'échantillon interagissent différemment avec la phase stationnaire, ce qui entraîne leur séparation en fonction de leur temps de rétention (Drawell, 2023).

2.1.3. Masse moyenne

- **Principe**

L'essai d'uniformité de masse des comprimés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque comprimé), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif pour l'ensemble des comprimés d'un même lot. Ce test consiste donc à vérifier, que les poids individuels d'un nombre spécifié de comprimés prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des comprimés de l'échantillon prélevé, (laraspiral, 2023).

- **Procédé**

Pour effectuer le test de la masse moyenne on prend 20 comprimées qui sont pesés individuellement. Ensuite, la masse moyenne est calculée selon cette équation :

$$\mathbf{MM} = \sum \mathbf{20} \mathbf{comprimés} / \mathbf{20}$$



Figure 17: Le test de la masse moyenne effectuée par une balance analytique.

2.1.4. Désagrégation

- **Principe**

Il consiste à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies. Ce test fait partie des essais pour contrôler la « disponibilité in vitro » du principe actif contenu dans les comprimés.

- **Procédé**

La désagrégation de l'atorvastatine suit un protocole standard basé sur les pharmacopées (PH. EUR. USP).

On remplit les tubes de l'appareil de désagrégation avec le milieu de dissolution qui est l'eau purifiée dans notre cas à 37°C. Le niveau du liquide doit recouvrir complètement les comprimés lorsqu'ils sont immersés.

Ensuite, on place 6 comprimés d'Atorvastatine dans chaque tube de l'appareil puis, on met en marche l'appareil et on démarre le chronomètre dès l'immersion des comprimés.

Enfin, on observe la désagrégation complète de chaque comprimé ; il ne doit rester aucun résidu solide sauf des fragments insolubles de pelliculage.

2.1.5. Dissolution

- **Principe**

Ce test a été effectué en utilisant une chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). L'objectif est d'évaluer la quantité de principe actif dissous dans un milieu gastro-intestinal artificiel.

Tableau 7: Condition de la chromatographie (HPLC).

Colonne	Inertsil ODS 3V(250x4,6mm),5um
Débit	1,5ml/min
Longueur d'onde	245nm
Volume d'injection	50ul
Température du tour	30C°
Température du compartiment des échantillons	25C°
Temps d'analyse	10min (temps de rotation 5,5min)

- **Procédé**

- **Préparation du milieu de dissolution**

On prend 27, 22mg de phosphate de potassium monobasique (KH_2PO_4) dans 1000ml d'eau (solution de 0,2M) puis on mélange suffisamment.

Tableau 8: Conditions expérimentales du test de dissolution.

Appareil	Palettes
Vitesse de rotation	75rpm
Milieu de dissolution	0,05 M de tampon phosphate
Volume	900ml
Température	37C°
Durée	30min

- **Préparation de la solution tampon pour la phase mobile**

Avec de l'acide ortho-phosphorique on ajuste le pH de l'eau à 2.0, puis le liquide est filtré avec des filtre de 0,45um.

- **Préparation de la phase mobile**

On fait un mélange de tampon, acétonitrile, HPLC (400, 600, v /v), après une bonne agitation, le mélange est dégazé à l'aide d'un bain d'ultrasons pendant 5min. Ensuite, la phase mobile est filtrée à l'aide d'un filtre à seringue 0,45um.

- **Préparation du blanc**

On utilise le milieu de dissolution comme blanc.

- **Préparation de la solution standard mère**

On prend 58mg de l'atorvastatine calcium, mélangé avec 70ml de méthanol. Ensuite, le mélange est placé dans un bain à ultrasons jusqu'à la sa dissolution complète. Enfin, on complète avec du méthanol jusqu'à 100ml.

- **Préparation de la solution standard**

On prend 1ml de la solution standard mère et on dilue à 50ml avec le milieu de dissolution et on filtre le tout avec un filtre de 0,45um.

- **Procédure de la solution essai**

On met 900 ml de la solution de dissolution dans chaque récipient, puis on laisse l'appareil s'équilibrer à une température de 37C°. Ensuite, on place dans chaque récipient un comprimé.

Le fonctionnement de l'appareil s'effectue à une vitesse de 75rpm.

Tableau 9: nombre d'injection des solutions.

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

- **Le calcul**

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

$$\begin{aligned} \text{">%d'atorvastatine} &= (\mathbf{Ae} / \mathbf{As}) \times \mathbf{Cs} \times \mathbf{900} \times (\mathbf{Ts} / \mathbf{100}) \\ &\times \mathbf{0.9671} \end{aligned}$$

Ae : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution essai.

As : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution standard.

Cs : Concentration de la solution standard.

Ts : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

Q= Le pourcentage de l'atorvastatine dissout.

Norme : Q \geq 70% après 30 minutes.

2.1.6. Uniformité de teneur

- **Principe**

L'objectif de ce test est de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active dans tous les comprimés de l'Atorvastatine LDM® 40mg.

- **Procédé**

- **Préparation de la solution tampon pour la phase mobile**

Avec de l'acide ortho-phosphorique on ajuste le pH de l'eau à 2,0, puis le liquide est filtré avec des filtre de 0,45um.

- **Préparation du diluant**

Eau : éthanol (300 ; 700 v/v).

- **Préparation du blanc**

On utilise le diluant comme blanc.

- **Préparation de la solution standard**

On pèse 40 mg du standard d'Atorvastatine calcium. On ajoute 140 ml de diluant, puis on met dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète. Ensuite on complète le volume à 200 ml avec le diluant.

- **Préparation de la solution essai**

On introduit chaque comprimé dans une fiole de 25 ml, on ajoute 20 ml de diluant puis on met au bain à ultrason pendant 30 minutes avec agitation intermittente. On agite magnétiquement pendant 30 minutes, ensuite on complète le volume au trait de jauge avec le diluant. On filtre à travers des filtres de 0.45 μ m, et enfin on dilue 5 ml du filtrat à 10 ml avec le diluant.

- **Procédure**

On injecte une injection de blanc, 5 injections de solution standard, et une injection de chaque solution essai.

- **Le calcul**

Pour trouver le pourcentage de l'atorvastatine, on utilise cette formule :

$$\begin{aligned} \text{">%D'atorvastatine} &= (\mathbf{Ae} / \mathbf{As}) \times (\mathbf{Cs/Ce}) \times (\mathbf{Ts}) \\ &/ \mathbf{100} \times \mathbf{(100/40)} \times \mathbf{0.9671} \end{aligned}$$

Ae : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution essai.

As : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution standard.

Cs : Concentration de la solution standard.

Ce : Concentration de la solution essai en comprimés /ml

Ts : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

2.1.7. Le dosage

- **Procédé**

La préparation de la solution tampon, de la phase mobile, du diluant et les conditions chromatographiques sont identiques au test de la dissolution.

- **Préparation de la solution standard**

On pèse 42 mg de standard d'atorvastatine calcium. Puis On ajoute 140 ml de diluant, ensuite on met dans le bain à ultrason jusqu'à dissolution complète. Et enfin on complète le volume à 200 ml avec le diluant.

- **Préparation de la solution essai**

On broie les 20 comprimés du test du poids moyen en poudre fine. Puis, On pèse une quantité équivalente à 100 mg d'atorvastatine que l'on introduit dans une fiole jaugée de 500 ml. Ensuite, on ajoute 300 ml de diluant et on met dans un bain à ultrason pendant 30 minutes sous agitation intermittente, et on agite magnétiquement pendant 30 minutes. On complète le volume au trait de jauge avec le diluant, et enfin on filtre à travers des filtres de 0.45µm.

- **Procédure**

Tableau 10: Nombre d'injection de la solution standard et la solution essai.

Solution standard	5 injections
Solution essai	1 injection

- **Conformité du système chromatographique**

Tableau 11: Les normes de la conformité du système chromatographique.

RSD	$\leq 2.0\%$
Facteur de trainée	$\leq 2.0\%$
Nombre de plateaux théorique	≥ 2000

- **Le calcul**

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

$$\begin{aligned} \text{">%D'ATORVASTATINE} &= (Ae / As) \times (Cs / Ce) \times \\ &(Ts / 100) \times Pm \times (100 / 40) \times 0.9671 \end{aligned}$$

Dans laquelle :

Ae : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution essai.

As : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution standard.

Cs : Concentration de la solution standard.

Ce : concentration de la solution essai.

Ts : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

Pm : Poids moyen des 20 comprimés.

2.1.8. Substances apparentées

- **Procédé**

- **Préparation de la solution tampon pour la phase mobile**

On dissout 3,9g d'acétate d'ammonium dans 1000ml d'eau. On ajuste le pH à 5.0 ± 0.1 avec une solution d'acide acétique glacial, puis on filtre ($0.45\mu\text{m}$).

- **Préparation de la phase mobile A**

On fait un mélange tampon : acétonitrile (670 :120 :210 v/v). On mélange bien et on dégaze à l'ultrason pendant 10 minutes.

- **Préparation de la phase mobile B**

On fait un mélange tampon : acétonitrile (270 : 120 : 610 v/v). On mélange suffisamment et on dégaze à l'ultrason pendant 10 minutes.

Tableau 12: paramètre de l'appareil d'HPLC.

Colonne	Zorbax RXC8 (250 x 4,6 mm)
Débit	1,5 ml/minutes
Longueur d'onde	244nm
Volume d'injection	20 μl
Température du four	30°C
Température du compartiment des échantillons	Échantillons 25°C
Temps d'analyse	40 minutes pour la solution standard et la solution de résolution Et 115 minutes pour le blanc, le placebo et la solution essai
Temps de rétention de l'atorvastatine	Environs 30 minutes

- **Préparation du diluant**

On fait un mélange eau / Acétonitrile (60 : 40 v/v), puis on dégaze à l'ultrason.

- **Préparation de blanc**

On utilise le diluant comme blanc.

- **Préparation de la solution standard mère**

On pèse 52 mg de standard d'atorvastatine calcium dans une fiole jaugée de 100 ml, on ajoute 30ml de diluant. Puis on met dans le bain à ultrason jusqu'à dissolution complète. Et enfin on complète le volume à 100ml avec le diluant.

- **Préparation de la solution standard diluée**

On prend 1 ml de la solution standard mère et on dilue à 50 ml avec le diluant. Ensuite on prend 3 ml de cette dernière solution et on les dilue à 25 ml avec le diluant.

- **Préparation de la solution mère de l'impureté B**

On pèse 2 mg de l'impureté B d'atorvastatine dans une fiole de 10 ml, puis on ajoute 7ml du diluant et on met au bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète. Enfin on complète le volume à 10 ml avec le diluant.

- **Préparation de la solution de résolution**

On mélange 5 ml de la solution mère de l'impureté B et 1 ml de la solution standard mère puis on complète le volume à 20 ml avec le diluant.

- **Préparation de la solution essai**

On broie 20 comprimés en poudre fine, on pèse une quantité équivalente à 25 mg d'atorvastatine dans une fiole jaugée de 50ml. Puis on ajoute 30 ml de diluant et on met dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes avec agitation intermittente. Ensuite on agite magnétiquement pendant 10 minutes. Enfin on complète le volume au trait de jauge avec le diluant et on filtre à travers des filtres de 0.45µm.

- **Préparation de la solution Placebo**

On pèse 361.3 mg du placebo dans une fiole jaugée de 50ml. On ajoute 30 ml de diluant et on met dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes avec agitation intermittente.

Ensuite on complète le volume au trait de jauge avec le diluant. Et enfin on filtre à travers des filtres de 0.45 µm.

- **Séquence d'injection**

Tableau 13: Le nombre d'injection des solutions.

Désignation	Nombre d'injection
Blanc	01
Solution placébo	01
Solution de résolution	01
Solution standard diluée	06
Solution essai	01

- **Procédure**

On mesure l'aire de tous les pics et on néglige les pics qui correspondent au blanc et au placébo de la solution essai.

Tableau 14: Conformité du système chromatographique.

RSD	$\leq 10.0\%$
Résolution entre l'atorvastatine et l'impureté B	≥ 1.5

- **Le calcul du pourcentage de chaque impureté :**

$$\%P / P \text{ de chaque impureté} =$$

$$(Ae / As) \times (Cs / Ce) \times (Ts / 100) (\times Pm \times 100 / 40) \\ \times 0.9671$$

Ae : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution essai.

As : Aire du pic d'atorvastatine dans la solution standard.

Cs : Concentration de la solution standard.

Ce : Concentration de la solution essai.

Ts : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

Pm : Poids moyen des 20 comprimés.



Figure 18: Filtration des solutions par filtre de 0.45 μm .



Figure 19: Dégazage des solutions par l'Ultra son.

2.2. Le contrôle microbiologique de l'Atorvastatine 40mg (produit fini)

2.2.1. Milieux de cultures utilisés

Un milieu de culture est un support qui permet la culture des micro-organismes, afin de permettre leur étude. En principe, les cellules trouvent dans ce milieu les composants indispensables pour leur multiplication, mais aussi parfois des éléments qui permettront de privilégier un genre bactérien ou une famille (Pharmacopée européenne9).

2.2.1.1. La gélose Trypto-caséine soja (TSA)

Milieu universel nutritive. Il est utilisé dans le dénombrement des germes aérobies totaux, Coulé en boîtes à fond quadrillé ou sur languettes. De même, il convient pour les tests rapides et examen des surfaces et constitue le milieu de référence utilisé pour l'évaluation des critères de productivité et sélectivité (Pharmacopée européenne9).

- Préparation du milieu**

En ajoute 200g de poudre de TSA et 5L d'eau purifiée dans une fiole, Ensuite on met la fiole sur agitateur magnétique avec plaque chauffante jusqu'à l'homogénéisation. Puis on le stérilise par l'autoclave à une température 121°C pendant 15min.

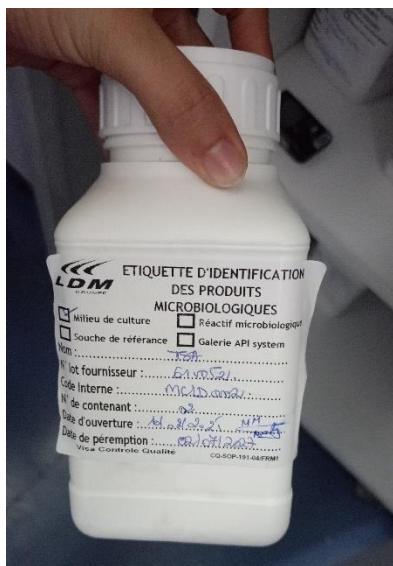


Figure 20: Boite de poudre de milieu TSA.

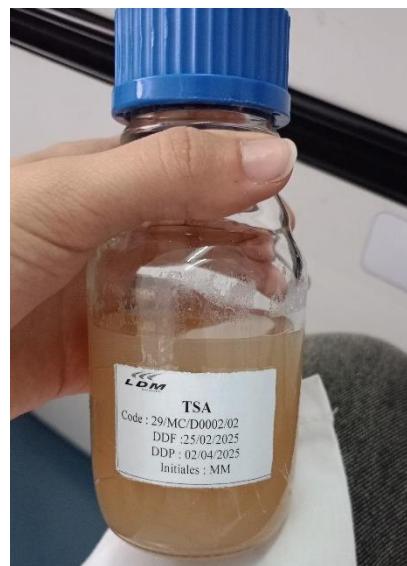


Figure 21: Milieu TSA préparé.

2.2.1.2. Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB)

Constitue un milieu nutritif universel, il favorise la culture d'une grande variété de microorganismes. Il est ainsi utilisé comme bouillon standard à l'étape d'enrichissement dans la recherche spécifique (biokar-diagnostics, 2009).

- **Préparation**

En ajoute une quantité de 30,0 g de poudre de TSB sur 1L d'eau purifiée. En le mis sur l'agitateur magnétique avec une plaque chauffante, puis en stérilisé le milieu par l'autoclave a une température 121°C à 15 min.

2.2.1.3. Milieu Sabouraud dextrose-gélosé (SDA)

Constitue un milieu classique pour la culture, l'isolement et l'identification des levures et des moisissures saprophytes ou pathogènes. Autrement dit, il est utilisé dans le dénombrement des moisissures et levures totales (Pharmacopée européenne9).

- **Préparation**

On dissout 65 mg de poudre de Sabouraud dextrose-gélosé dans 1L d'eau purifiée, puis on le met sur agitateur magnétique avec une plaque chauffante. Après l'homogénéisation, on introduit le milieu dans l'autoclave à 121°C pendant 15min.

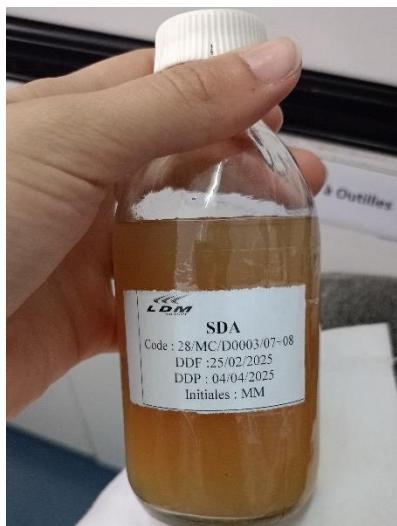


Figure 22: Milieu Sabouraud dextrose-gélosé préparé.

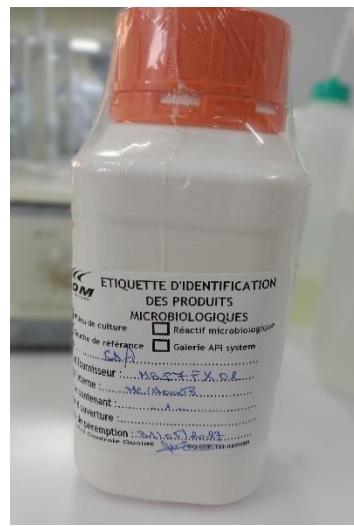


Figure 23: boite de poudre de SDA.

2.2.1.4. Milieu liquide de MacConkey (MCB)

Le MCB est utilisé dans l'étape de « subculture » d'*Escherichia coli*, manifesté par un trouble de couleur des flacons après 24h d'incubation à 33-34°C° (Pharmacopée européenne9). C'est un milieu inhibiteur pour les microorganismes à Gram positif.

- **Préparation**

Pour préparer 5L de ce milieu, on ajoute 175g de poudre de MCB à 5L d'eau purifiée, puis on homogénéise le milieu sur un agitateur avec une plaque chauffante. Au moment où le milieu devient homogène, on met dans l'autoclave à 121°C pendant 15 min.



Figure 24: Milieu MacCONKEY-B préparé.



Figure 25: Poudre de MCB pour la préparation.

2.2.1.5. Milieu gélosé de MacConkey (MCA)

Milieu sélectif utilisé pour l'isolement des bactéries comme *Escherichia coli*. Sa formule est recommandée dans les Pharmacopées européenne et américaine pour le contrôle des contaminations microbiennes (Pharmacopée européenne9).

Le MCA est utilisé pour l'étape de repiquage et identification d'*Escherichia coli*, de *coccobacille*. Le résultat de couleur rose du milieu confirme un résultat positif. La formule-type répond notamment à la composition décrite dans la Pharmacopée européenne.

- **Préparation**

On introduit dans une fiole 50g de poudre de MCA avec 1litre d'eau purifiée. Le mélange est ensuite agité à l'aide d'un agitateur magnétique. Après l'homogénéisation on le met dans l'autoclave à 121°C pendant une durée de 15minutes.

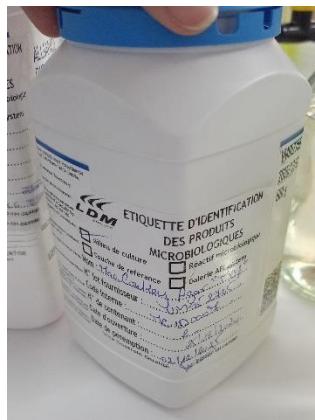


Figure 26: Poudre de MCA.

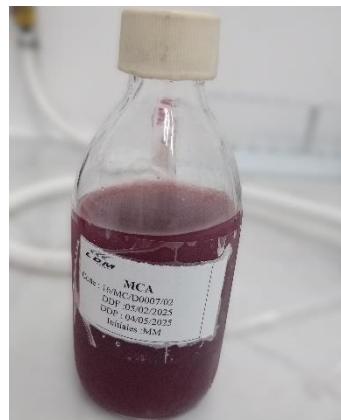


Figure 27: milieu MCA préparé.

2.2.1.6. Milieu liquide d'enrichissement des Salmonelles

RappaportVassiliadis (RVB)

Il est utilisé pour l'enrichissement sélectif des *Salmonella* (subculture) avant de passer à l'étape de repiquage des *Salmonella* sur milieu XLD. La forte concentration en chlorure de magnésium ainsi que la présence de verts de malachites ralentissent la croissance des germes autres que les *Salmonella*, par un virage de couleur en bleu-clair (biokar, 2009).

- **Préparation**

Dans une fiole, on ajoute une quantité de 41,8 g de poudre de RVB dans 1L d'eau purifiée. Et on l'agitent avec un agitateur magnétique, puis on stérilise le milieu par l'autoclave à une température de 121°C à 15 minutes.

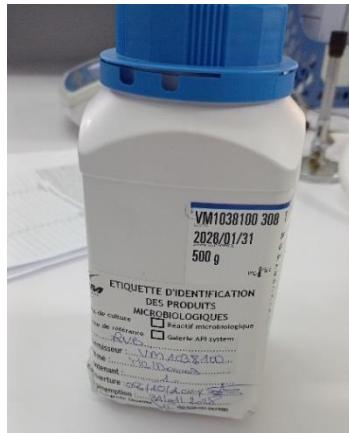


Figure 28:Poudre de RVB.

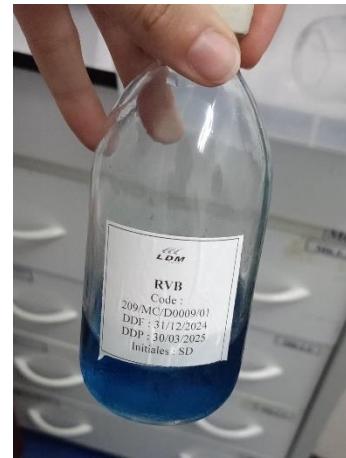


Figure 29: Milieu liquide d'enrichissement des Salmonelles Rappaport Vassiliadis (RVB).

2.2.1.7. Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate (XLD)

Utilisé pour l'isolement des *Salmonella* (étape de repiquage) dans les produits pharmaceutiques. Le désoxycholate de sodium assure l'inhibition de la flore contaminante à Gram positif. Les colonies qui se développent sont des Bacilles de couleur rose, en présence de l'indicateur, le rouge de phénol (Pharmacopée européenne9).

- **Préparation**

Par l'addition de 55,43 g de poudre de XLD sur 1L d'eau purifiée dans une fiole, après en agite le milieu par un agitateur magnétique. Puis on met le milieu dans l'autoclave à 121°C pendant 15min.



Figure 30: Boîte de poudre de milieu XLD.

2.2.1.8. Milieu gélosé-cétrimide

Utilisé pour l'isolement « repiquage » sélectif de *Pseudomonas aeruginosa* visant à stimuler la production de pyocyanine de *Pseudomonas aeruginosa* et l'inhibition sélective de

microorganismes autres que cette bactérie. Une pigmentation caractéristique bleu ou bleu-vert et une fluorescence sous ultraviolets à 254 nm oriente vers *Pseudomonas aeruginosa* (Pharmacopée européenne9).

- **Préparation**

Dans une fiole, on dissout 35g de poudre de gélosé cétrimide dans 1L d'eau purifiée, le mélange est mis sous agitation magnétique. Puis on l'introduit dans l'autoclave (121°C – 15 min).

2.2.1.9. Milieu gélosé mannitol-sel (Chapman)

Milieu sélectif des bactéries halophiles et plus particulièrement fermentant le mannitol. C'est un milieu semi-synthétique, il est utilisé pour l'isolement des *Staphylococcus aureus*. La forte concentration en chlorure de sodium inhibe la croissance de la plupart des bactéries autres que les *staphylocoques*, alors que la fermentation du mannitol est mise en évidence par le virage au jaune de l'indicateur pH (rouge de phénol) (Pharmacopée européenne 9).

- **Préparation**

La préparation se fait dans une fiole par dissolution de 108g de poudre de Chapman dans 1L d'eau purifiée, puis on agite le milieu sur un agitateur magnétique. Enfin, on stérilise le milieu dans l'autoclave à une température de 121°C pendant 15 minutes.

2.2.1.10. Solution tamponnée peptonée au chlorure de sodium pH 7

additionnée au Tween 80 (TSE+ Tween 80)

C'est un diluant utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Ce milieu est la formulation de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, mais avec addition de polysorbate 80 (Tween). La Tryptone dans le milieu TSE assure la revivification des microorganismes, le chlorure de sodium permet d'obtenir une solution isotonique. Le Tween 80 (Le polysorbate 80) a un rôle d'inhibiteur de l'activité antimicrobienne du médicament permettant ainsi aux microbes de se développer.

- **Préparation**

Pour préparer le milieu TSE+1%Tween 80, on ajoute 9,66 g de TSE sous forme de granules dans un erlenmeyer, avec 6ml de tween 80 qui est sous forme de liquide marron très visqueux. Le mélange est chauffé sur une plaque chauffante. Dès la solubilisation des deux composants, on ajoute 600ml d'eau purifiée, et on agite. Le milieu est mis dans un flacon

après vérification du pH qui doit être dans les environs de pH 7. Au final on procède à une stérilisation du milieu dans l'autoclave à une température de 121°C pendant 15 minutes.

2.2.2. Les tests microbiologiques

2.2.2.1. Préparation de l'échantillon

On mélange une quantité de 10g du produit fini (Atorvastatine) avec 90ml du tampon peptoné au chlorure de sodium pH 7 (TSE). Le mélange obtenu a été homogénéisé en agitant au vortex pendant 30 secondes.

Le mélange sera utilisé pour le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, dénombrement de moisissures et levures ainsi que la recherche *d'Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

2.2.2.2. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)

A partir de l'échantillon, on prend 1 ml on l'ensemence en profondeur dans deux boites de pétri contenant 20ml du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA). Et on prépare une boite de pétri qui contient juste le milieu TSA comme témoin. On incube le milieu à une température de 33°C pendant 5 jours, et après l'incubation, on compte les colonies.

- Calcul de la moyenne**

Nombre UFC total /ml = nombre de colonies (boite 1+boite 2) / 2.

2.2.2.3. Dénombrement de moisissures et de levures totaux (DMLT)

On ensemence en profondeur 1ml d'échantillon dans deux boites de pétri contenant le milieu SDA (20ml dans chaque boite). Et on prépare une boite qui contient seulement le milieu SDA comme témoin. Puis on incube les boites à une température de 23°C pendant 7 jours. Après l'incubation, on compte les colonies.

- Calcul de la moyenne**

Nombre UFC total /ml = nombre de colonies (boite 1+boite 2) / 2

2.2.2.4. Recherche *d'Escherichia coli*

On transfère 10ml de l'échantillon dans 100ml du milieu d'enrichissement TSB, et on l'incube à 33°C pendant 24h. Ensuite, on prélève 1ml de l'inoculum et on le mélange dans 100ml du milieu de MCB et on incube à 43°C pendant 48h. Après l'incubation on fait un repiquage dans des boites de pétri contenant le milieu MCA, et on les incube à 33°C pendant

72h. La présence possible d'*Escherichia coli* est indiquée par la croissance de colonies rouges entourées d'un halo. La confirmation de la présence de ce germe a été effectuée par des tests d'identification.

2.2.2.5. Recherche de *Staphylococcus aureus*

On transfère 10ml de l'échantillon dans 100ml du milieu d'enrichissement TSB additionné avec 1ml de tween, et on l'incube à 33°C pendant 24h. Puis on repique 0.1 ml de volume sur le milieu gélosé Chapman. L'incubation a été faite à 33°C pendant 72h. La croissance de colonies jaune/blanches entourée d'une zone jaune indique la présence possible de *Staphylococcus aureus*.

2.2.2.6. Recherche *Pseudomonas aeruginosa*

10 ml de l'échantillon ont été additionnés avec 100 ml du milieu TSB, et incubés à 33°C pendant 24h. Puis 0.1 ml de volume a été ensemencé sur le milieu gélosé Cétramide. On fait l'incubation à 33°C pendant 72h. La croissance de colonies présentant des pigmentations jaunes à vert indique la présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*. La présence de ce germe est confirmée par des tests d'identification.

2.2.2.1. Recherche de *Salmonella*

On dissout 10g de l'Atorvastatine dans 90ml du milieu TSB, on l'incube à 33°C pendant 24h. Puis on ensemence 0.1ml de l'inoculum dans le milieu rappaport –vassiliadis bouillon (RVB), et on incube à 33°C pendant 24h. On fait un repiquage sur le milieu XLD, et on l'incube à 33°C pendant 48h. La croissance de colonies rouges bien développées, indique la présence possible de *salmonelle* qui doit être confirmée par des tests d'identification.

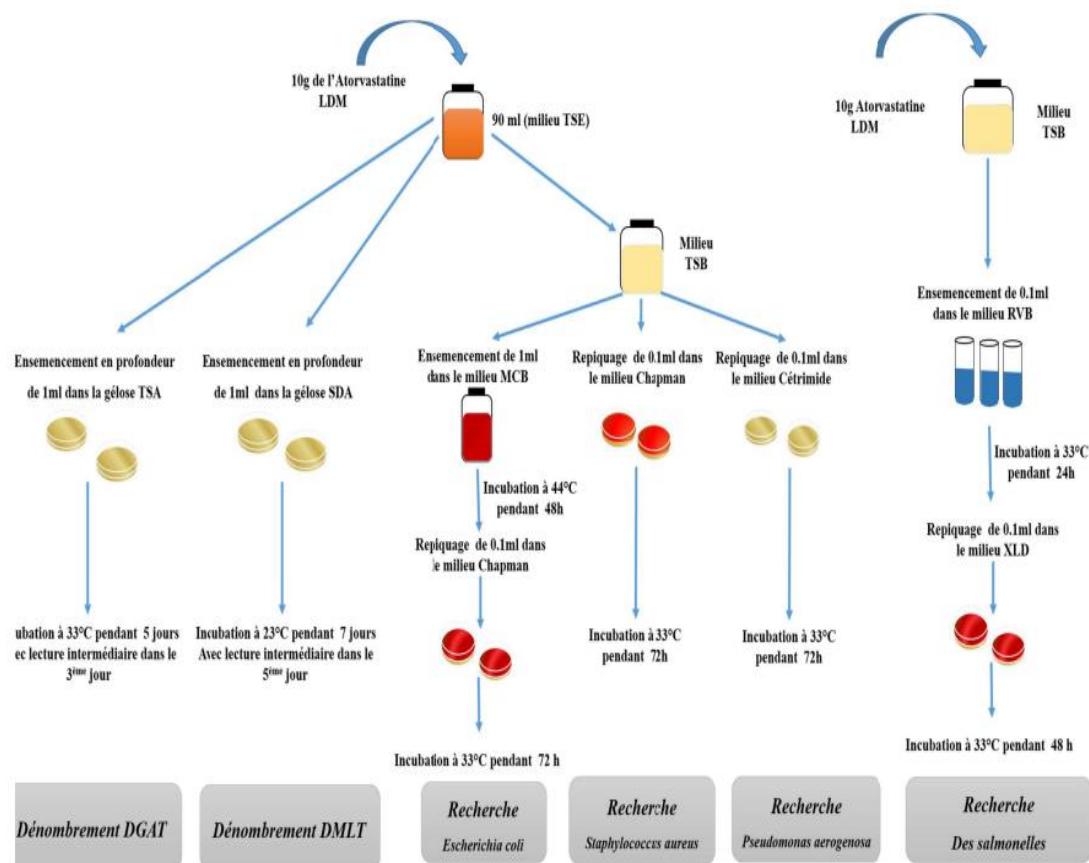


Figure 31: Schéma récapitulatif des analyses microbiologiques de l'Atorvastatine LDM.

*Chapitre 3: Résultats et
Discussion*

1. Résultats du contrôle de l'eau purifiée

Tous les résultats obtenus sont comparés avec les normes précisées par la Pharmacopée Européenne 11ème édition afin de déterminer la conformité de l'eau purifiée.

1.1. Les résultats physico-chimiques de l'eau purifiée

1.1.1. Aspect

L'observation de l'aspect de l'eau purifiée par l'œil nu pour les deux points prélevés (point de routine), indique qu'il est liquide, limpide (clair) et incolore. Ces caractères sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 11ème édition.

1.1.2. Conductivité

D'après les résultats obtenus, on conclue que la conductivité de l'eau purifiée utilisé à LDM groupe est conforme par rapport à la norme indiquée dans la pharmacopée 11ème édition.

Tableau 15: résultats de prélèvements des points de routine de l'eau purifiée.

DATE	VANNE DE Prélèvement	Conductivité (μS /cm)	Moyenne (μS /cm)	Conformité
04 MARS 2025	VDM 003	0 ,82	0,815	Conforme
	VDM 106	0,81		

On remarque qu'il n'y a aucune valeur de la conductivité qui dépasse la norme, donc on n'effectue pas les tests des métaux lourds.

1.1.3. Substanceoxydable

Nous réalisons une vérification visuelle de l'échantillon pour repérer la présence de permanganates résiduels qui représente une teinte rose pale, ce qui nous permet d'établir si notre échantillon est conforme ou non, en fonction de la disparition de cette couleur rose.

Les échantillons collectés le 04/04/2025 sont de couleur rose. Selon la pharmacopée européenne 11éme édition, le résultat obtenu est donc conforme.

1.1.4. Nitrate

Les résultats des tests des nitrates des échantillons prélevés aux niveaux des deux points du site LDM, le 04/03/2025 révèlent après 15min, une coloration bleue. Cette coloration n'est pas plus intense que celle de la solution témoin. Alors, nos échantillons sont conformes.

1.2. Comparison avec les normes

Les analyses ont été menées en référence à des normes établies, dans le but de confirmer la qualité des échantillons. Le Tableau 16, qui suit, résume la conformité de chaque paramètre testé (aspect, conductivité, substance oxydable, nitrate) aux critères requis.

Tableau 16: Conformité des résultats selon les normes.

Test	Norme	Résultats	Conformité
Aspect	Liquide, limpide et incolore	Liquide, limpide et incolore	Conforme
Conductivité	4,3 ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	0,815($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Conforme
Substance oxydable	La solution reste légèrement rose	La solution reste légèrement rose	Conforme
Nitrate	0,2 PPM	Une coloration bleue	Conforme

1.3. Le contrôle qualité microbiologique de l'eau purifiée

1.3.1. Les résultats du dénombrement des germes aérobies totaux sur membrane de filtration

Les résultats du contrôle microbiologique de l'eau purifiée sont résumés dans le tableau 17 :

Tableau 17: Résultats microbiologiques de l'eau purifiée.

Point de prélèvement	DGAT (UFC/10ml)	Norme (UFC/10ml)	Decision
VDM 003	07	$\leq 10^2$	Conforme
VDM 106	09	$\leq 10^2$	Conforme

Les résultats obtenus indiquent que les germes aérobies totaux détectés dans l'eau purifiée dans les deux points de prélèvement sont inférieurs à la limite maximale autorisée par la norme (≤ 100 UFC/10ml). Alors, les deux échantillons sont conformes selon la pharmacopée Européenne 11^{ème}édition.

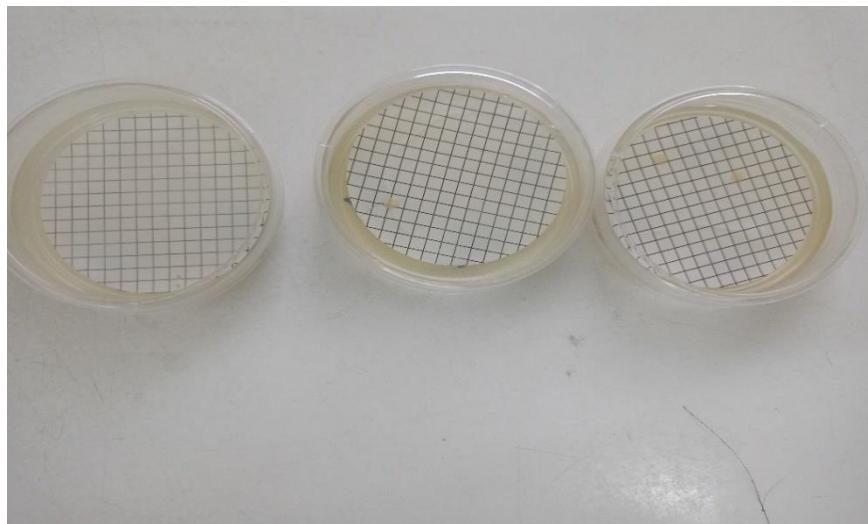


Figure 32: résultats de l'analyse de l'eau purifiée.

2. Atorvastatine 40mg

2.1. Les résultats des tests physico-chimiques de l'Atorvastatine 40mg

2.1.1. Aspect

D'après les résultats présentés dans le tableau 19 l'Atorvastatine 40mg LDM des lots 24736 répond à l'exigence de la Pharmacopée Européenne 11ème édition.

Tableau 18: Aspect de l'atorvastatine 40mg LDM.

Tests	Résultats	Conformité
Aspect	Comprimé pelliculé, ovale, bio-convexe, de couleur blanche à sensiblement blanche	conforme

2.1.2. Identification par HPLC

Les résultats d'identification de l'Atorvastatine par HPLC sont présentés dans le tableau 19. La position du pic principal de l'essai correspond à celle du standard de référence, ce qui indique que l'identification est conforme.

Tableau 19: identification de l'atorvastatine 40mg LDM.

Test	Résultats	Conformité
Identification	Le temps de rétention du pic principal de l'essai est compatible avec celui du standard	conforme

2.1.3. Masse moyenne

L'évaluation de la masse moyenne est un paramètre crucial pour garantir l'uniformité des comprimés et la justesse du dosage. Conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne (11ème Édition), la masse de chaque comprimé doit se situer dans des limites prédéfinies pour assurer une administration précise du principe actif.

Les résultats obtenus, tels que présentés dans le tableau 20, indiquent que la masse moyenne des comprimés fabriqués respectent ces spécifications. Une masse moyenne

conforme est un indicateur clé de la bonne maîtrise du processus de fabrication et de la reproductibilité de la production.

Table 20: Masse moyenne de l'atorvastatine 40mg.

Test	Résultats	Conformité
Masse moyenne	612,8mg	Conforme

2.1.4. Test de dissolution

Les résultats du test de dissolution sont présentés dans le tableau 21 :

Tableau 21: les résultats du test de dissolution Atorvastatine 40mg.

Tests	Spécifique	Résultats	Conformité
Dissolution	Plateaux théoriques : 9000	≥ 2000	Conforme
	Facteur de trainée : 1	≤ 2	
	Identique ou proche du temps de rétention du standard (5,579min)	temps de rétention du standard (5.866 min)	
	$Q=70\%$ après 30min $Q + 5 \geq 75\%$ après 30min	$Q \geq 75\%$	

Le nombre de plateaux théoriques est de 9000 et le facteur de trainée est de 1, ce qui certifie la conformité du système avec les exigences de la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition. La durée moyenne de rétention des comprimés d'Atorvastatine LDM®40mg est de 5.866 minutes, ce qui est proche de celle du standard qui est de 5.579 minutes, ce qui confirme l'identité et la pureté du principe actif.

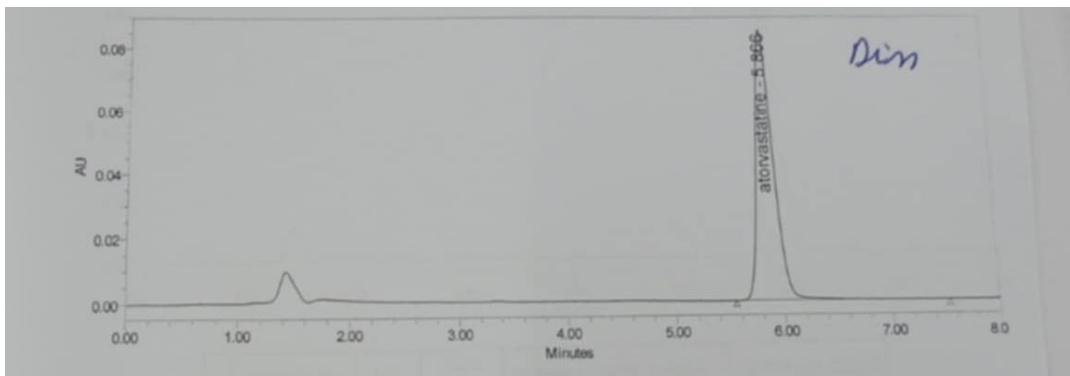


Figure 33: Chromatogramme HPLC de la solution standard d'atorvastatine utilisé pour le test de dissolution.

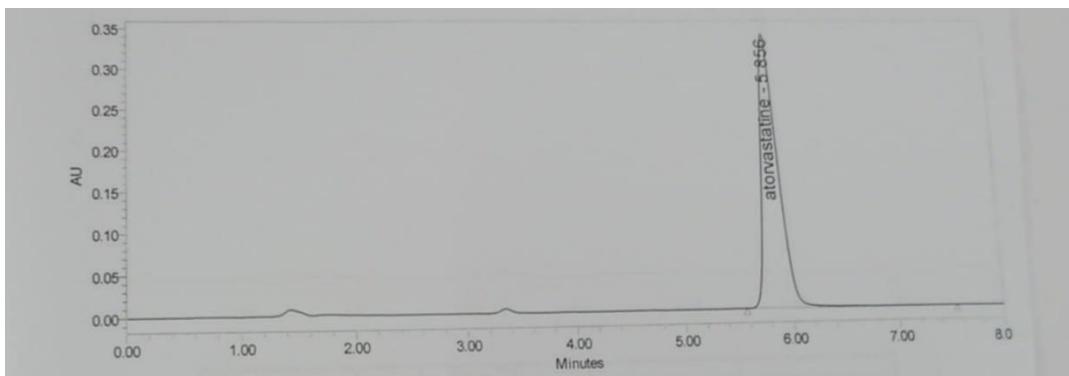


Figure 34: Chromatogramme HPLC d'échantillon de l'atorvastatine obtenu après le test de dissolution.

2.1.5. Uniformité de teneur

Les résultats du test d'uniformité de teneur sont présentés dans le tableau 22 :

Tableau 22: Les résultats du test d'uniformité de teneur.

Test	Spécifique	Résultats	Conformité
Uniformité de teneur	RSD: 0.5%	$\leq 2\%$	Conforme
	Plateaux théoriques: 9000	≥ 2000	
	Facteur de ta teneur 1	≤ 2	
	TR: 5.546	Identique ou proche du temps de rétention du standard (5.947 min)	

	<p>%d'Atorvastatine = 1 comprimé sur 10 peut s'écarte de cet intervalle :(95 % - 100%)</p> <p>Min=93 %</p> <p>Max=97%</p> <p>Moy=95%</p>	
--	--	--

Les 10 comprimés contiennent une teneur moyenne de 95 % de principe actif (Atorvastatine calcique trihydraté) qui varie entre 95 % et 100 %. Ce test est conforme à la norme mentionnée dans la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition, ce qui démontre que la quantité de principe actif est constante dans chaque comprimé d'Atorvastatine LDM 40mg.

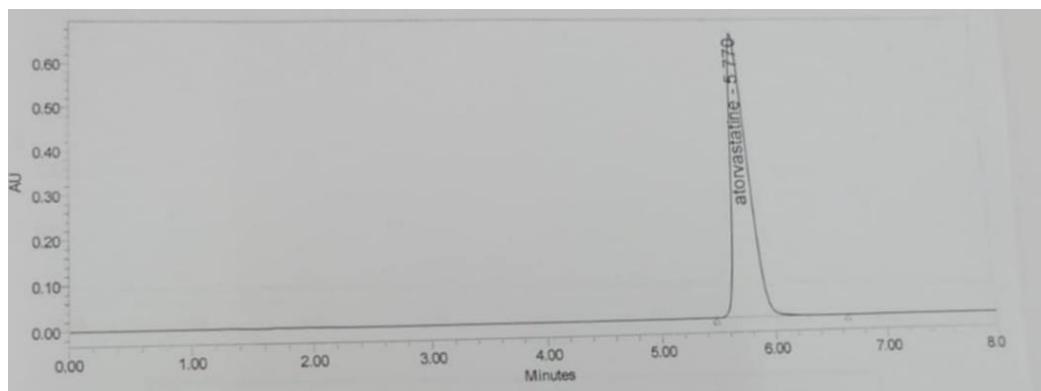


Figure 35: Chromatogramme HPLC de l'atorvastatine obtenu après le test de l'uniformité de teneur.

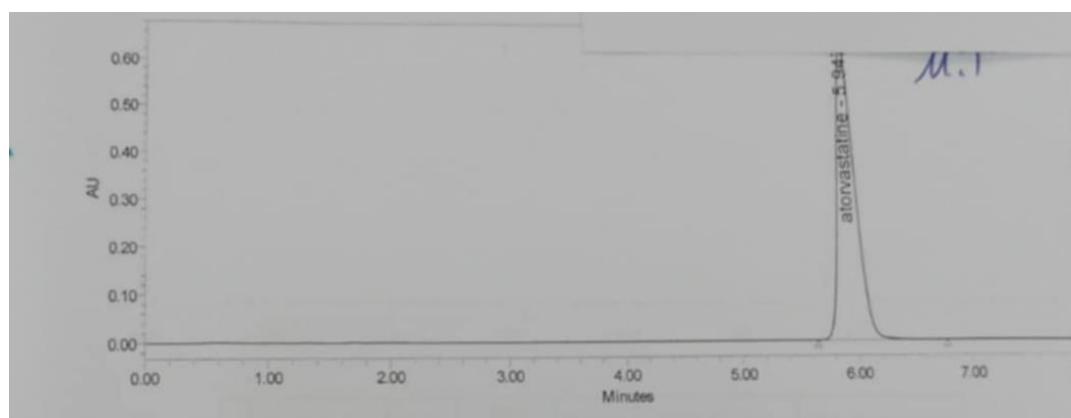


Figure 36: Chromatogramme HPLC de la solution standard d'atorvastatine utilisée pour le test de l'uniformité de teneur.

2.1.6. Le Dosage

Le pourcentage obtenu du principe actif est de 100,9%. Cette valeur appartient à l'intervalle (90% -110%) de la norme citée dans la Pharmacopée Européenne 11ème édition. Ainsi, la teneur de l'Atorvastatine en principe actif est conforme.

Les résultats du dosage de l'Atorvastatine LDM® 40mg sont illustrés dans le tableau 23 :

Tableau 23: Résultat du dosage de l'Atorvastatine 40mg.

SPECIFIQUE	Résultats	Conformité
Facteur de trainée : 1	≤ 2.0	Conforme
Nombre de plateaux théoriques	≥ 2000	
Temps de rétention : (5.610 minutes)	Identique ou proche du TR du standard (5.732 minutes)	
% atorvastatine : [90% -110%]	100,9%	

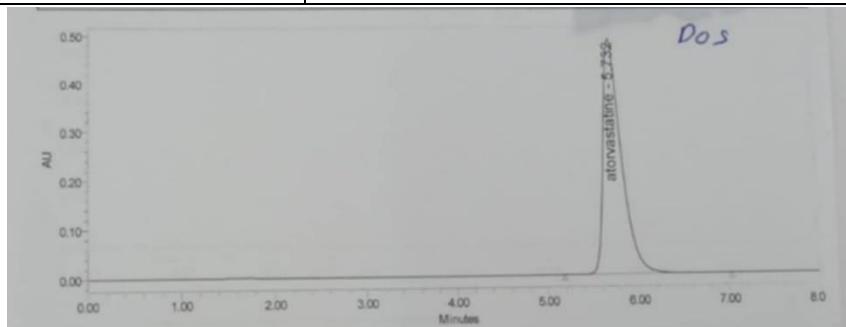


Figure 37: Chromatogramme HPLC de la solution standard d'atorvastatine utilisé pour le test de dosage.

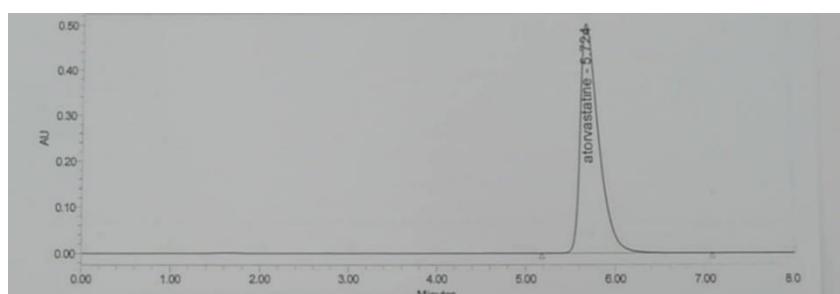


Figure 38: Chromatogramme HPLC de l'atorvastatine obtenu après le test de dosage.

2.1.7. Tests de substance apparentée

Les résultats du dosage des substances apparentées de l'Atorvastatine LDM 40mg sont résumés dans le tableau 24:

Tableau 24:Résultats de substance apparentée.

Spécifique	Résultats	Conformité
RSD \leq10%	RSD : 0.74%	Conforme
TR \geq1.5	aucune impureté n'a été détectée (ND)	
Identique ou proche du temps de rétention du standard (28.455minutes)	TR de l'Atorvastatine: 29,059 minutes	
Chaque impureté \leq0.2% Total des impuretés\leq 2%	% de l'impureté : aucune impureté n'a été détectée (ND)	

D'après le tableau ci-dessus, le RSD est de 0.74%, il est donc inférieur à 10%. Ce résultat affirme la conformité du système HPLC. Selon le chromatogramme obtenu, il n'y a pas eu d'impuretés inconnues. Le temps de rétention de la solution d'Atorvastatine est de 29,059 minutes, ainsi que le temps de rétention de la solution standard d'atorvastatine est de 28.616 minutes. Les deux valeurs sont proches, ce qui confirme l'identité du principe actif (Atorvastatine). Donc l'Atorvastatine LDM 40mg est conforme selon la pharmacopée européenne 11^{ème} édition.

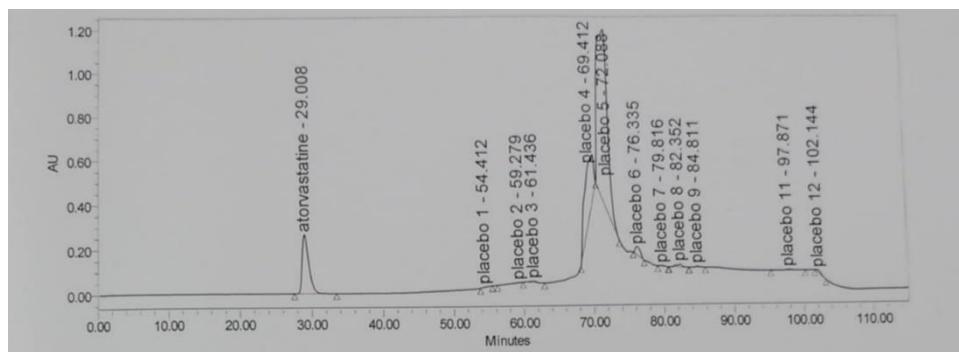


Figure 39: Chromatogramme HPLC de l'atorvastatine obtenu après le test de substance apparentée.

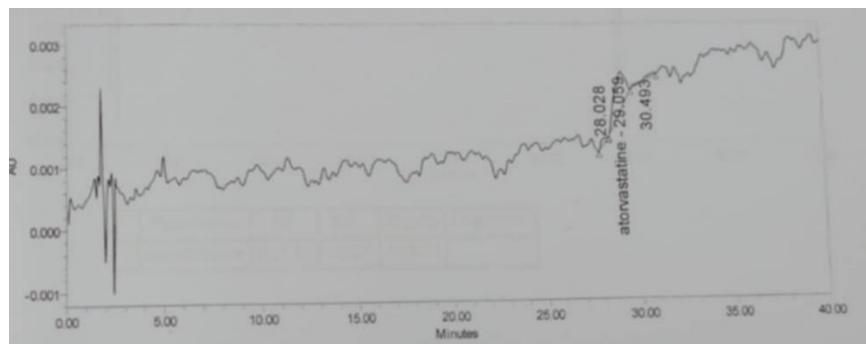


Figure 40: Chromatogramme HPLC de la solution standard d'atorvastatine utilisé pour le test de substance apparentée.

2.2. Comparaison des résultats avec les normes

La comparaison des résultats avec les normes est résumée dans le tableau 25 :

Tableau 25: comparaison des résultats avec les normes.

Paramètres	Résultats	Norme
Aspect	Comprimé pelliculé, Blanc de forme ovale biconvexe avec une rainure sur une face.	Comprimé pelliculé, Blanc de forme ovale biconvexe avec une rainure sur une face.
Identification par HPLC	Conforme	Le temps de rétention du pic principale de l'essai est compatible avec celui du standard
Masse moyenne	612,8mg	618,0 mg (587,1 – 648,9)
Désagrégation	05min10sec	≤30min
Test de dissolution	Min: 92% Max: 97% Moy: 95%	Q=70% après 30min Q +5 ≥75% après 30min
Uniformité de teneur	Min: 93% Max: 97% Moy: 95%	- 9/10 comprimés : teneur moyenne 15% - 10/10 comprimés : teneur moyenne 25%
Dosage	100,9%	(90% - 110)

Substance apparenté	ND	$\leq 0,2 \%$ $\leq 2\%$
----------------------------	----	-----------------------------

2.3. Les résultats des tests microbiologiques de l'atorvastatine 40mg LDM

2.3.1. Dénombrement des Germes Aérobies Totaux (DGAT)

La figure ci-dessous présente les résultats visuels du test de dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) réalisés sur milieu TSA. Les boîtes ensemencées montrent une croissance microbienne modérée, correspondant à un total de 5 et 8 colonies, ce qui reflète une contamination limitée. Ces observations sont cohérentes avec les résultats chiffrés résumés dans le tableau suivant. La moyenne obtenue (6,5 UFC/ml) reste largement en dessous de la limite maximale de 1000 UFC/ml fixée par la Pharmacopée Européenne (11ème édition), confirmant ainsi la conformité microbiologique de l'échantillon. L'absence de développement sur la boîte témoin témoigne de la stérilité du milieu TSA et de la qualité des conditions de manipulation.

Les résultats du dénombrement des germes aérobies totaux se résume dans le tableau 26:

Tableau 26: les résultats de (DGAT).

Boîte de pétri	Volume ensemencé	Nombre de colonies comptées
Boîte 1	1 ml	5 colonies
Boîte 2	1 ml	8 colonies
Boîte témoin (TSA seul)	0 ml	0 (aucune colonie)

- Calcul de la moyenne :**

$$\text{DGAT} = (5 + 8) / 2 = 6,5 \text{ UFC/ml}.$$

Les résultats obtenus montrent une croissance microbienne modérée dans les deux boîtes de pétri contenant l'échantillon, avec une moyenne de 6,5 UFC/ml. Ce niveau de contamination est considéré comme (faible) suggérant que l'échantillon analysé présente une charge microbienne maîtrisée et conforme à de bonne conditions d'hygiène.

L'absence de colonies sur la boîte témoin confirme la stérilité du milieu TSA utilisé et l'absence de contamination au cours de la manipulation. Ce contrôle valide la fiabilité des résultats obtenus.

En comparaison avec les normes microbiologiques selon la Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition, la valeur est inférieure à 1000 UFC/ml. Par conséquent, l'échantillon analysé est conforme .

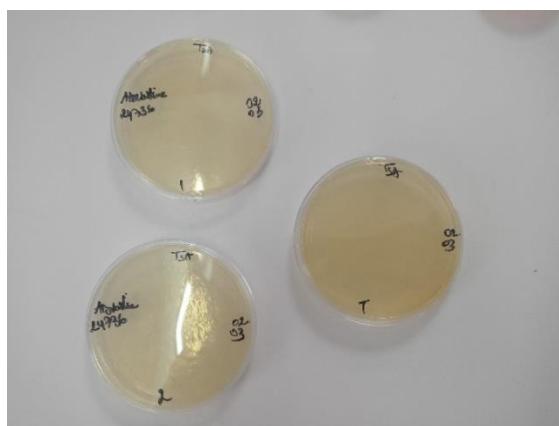


Figure 41: les résultats du DGAT comparé par le témoin.

2.3.2. Dénombrement de moisissures et levures totaux (DMLT)

La figure ci-dessous illustre les résultats visuels obtenus lors du test de dénombrement des levures et moisissures totaux (DMLT) sur milieu SDA. Une croissance modérée est observée sur les deux boîtes contenant l'échantillon, traduite par la présence de colonies fongiques visibles. Ces observations sont en accord avec les résultats numériques présentés dans le tableau 27. Étant donné que la moyenne obtenue (4,5 UFC/ml) reste largement inférieure à la limite maximale de 100 UFC/ml fixée par la Pharmacopée Européenne (11^{ème} édition), l'échantillon est jugé conforme. L'absence de colonies sur la boîte témoin confirme par ailleurs la stérilité du milieu et la bonne maîtrise des conditions expérimentales.

Les résultats du dénombrements des levures et moisissures (DMLT) se résume dans le tableau 27 :

Tableau 27: Les résultats (DMLT).

Boîte de pétri	Volume ensemencé	Nombre de colonies comptées
Boîte 1	1 ml	4 colonies (moisissures et levures)
Boîte 2	1 ml	5 colonies
Boîte témoin (SDA seul)	0 ml	0 colonie

• **Calcul de la moyenne :**

$$\text{DMLT} : (4 + 5) / 2 = 4,5 \text{ UFC/ml.}$$

Les résultats montrent une faible contamination fongique de l'échantillon, avec une moyenne de 4,5 UFC/ml .

L'absence de développement sur le témoin confirme l'asepsie du milieu SDA et la bonne conduite de la manipulation. On conclue que l'échantillon est conforme pour les levures et moisissures.

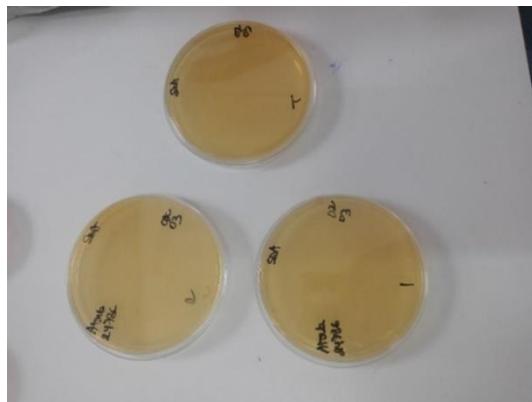


Figure 42: les résultats du test DLMT.

En comparaison avec les normes microbiologiques selon la Pharmacopée Européenne 11ème édition, la valeur obtenue est inférieure à 100 UFC/ml. Par conséquent, l'échantillon analysé est conforme pour les fongies.

Le tableau 28 présente les limites microbiennes pour les flores DGAT et DMLT, ainsi que les critères d'acceptation et les limites maximales. Pour la flore DGAT, la limite d'acceptation est de $<10^3$ UFC/g et la limite maximale est de $<10^4$ UFC/g. Pour la DMLT, la limite d'acceptation est de $<10^2$ UFC/g et la limite maximale est de $<10^3$

UFC/g. Ces valeurs sont essentielles pour s'assurer que le produit respecte les normes microbiologiques requises.

Tableau 28: Limites microbiologiques pour les Flores DGAT et DMLT.

Norme Flore dénombrée	Produit conforme	
	Limite d'acceptation	Limite maximale d'acceptation
DGAT	<10 ³ UFC/g	<2 x 10 ³ UFC/g
DMLT	<10 ² UFC/g	<2 x 10 ² UFC/g

2.3.3. Recherche d'*Escherichia coli*

Les résultats montrent l'absence de colonies d'*Escherichia coli* sur le milieu MCA indique que le germe n'est pas présent dans notre échantillon. Les conditions d'incubation les milieux de culture et la température ont été respectées tout au long de l'analyse, ce qui nous garantit une fiabilité des résultats. Donc, l'Atorvastatine 40mg est conforme selon la Pharmacopée Européenne 11 édition.



Figure 43: Résultat de la recherche d'*Escherichia coli*.

2.3.4. Recherche de *Staphylococcus aureus*

Les résultats de *Staphylococcus aureus* sont résumés dans le tableau suivant:

Tableau 29: Résultats de l'analyse sur gélose Chapman pour la détection de *Staphylococcus aureus*.

Observation sur gélose Chapman	Résultat
Colonies typiques de <i>S. Aureus</i>	Absentes
Présence de colonies jaunes avec halo	Non observée
Résultat des tests de confirmation	Négatif

Aucune colonie de *Staphylococcus aureus* n'a été observée sur les milieux de Chapman après incubation. Les tests de confirmation n'ont révélé aucune présence du germe dans l'échantillon.

L'absence de *S. Aureus* témoigne d'un bon respect des conditions d'hygiène, de manipulation et/ou de fabrication. Conformément aux normes microbiologiques appliquées par la Pharmacopée Européenne 11 ème édition le résultat est conforme.



Figure 44: Résultats de l'analyse sur gélose Chapman pour la détection de *Staphylococcus aureus*.

2.3.5. Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*

Les résultats de *Pseudomonas aeruginosa* sont résumés dans le tableau suivant:

Tableau 30: Résultats de l'analyse sur gélose Cétrimide pour la détection de *Pseudomonas aeruginosa*.

Observation sur gélose Cétrimide	Résultat
Colonies pigmentées (jaune/vert-bleu)	Absentes
Fluorescence autour des colonies	Non observée
Résultat des tests de confirmation	Négatif

Aucune colonie de *Pseudomonas aeruginosa* n'a été détectée sur gélose Cétrimide après incubation. L'absence de pigmentation caractéristique et les résultats négatifs des tests d'identification confirment l'absence de contamination par ce germe.

La non-détection de *P. Aeruginosa* indique que l'échantillon est conforme aux exigences microbiologiques mise par la Pharmacopée Européenne 11ème édition. Ce résultat suggère un bon respect des conditions de production, d'hygiène et/ou de conservation.

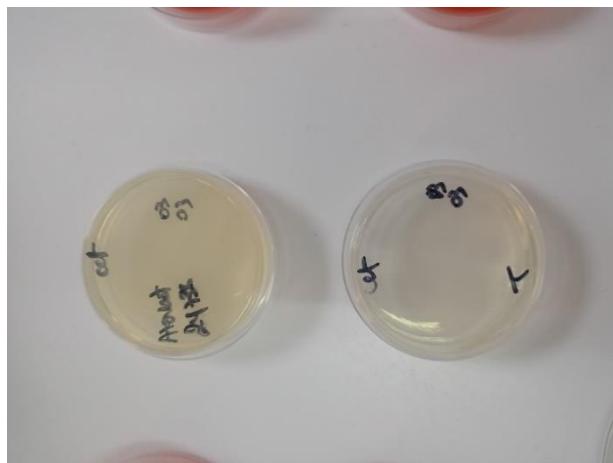


Figure 45: Résultats de l'analyse sur gélose Cétrimide pour la détection de *Pseudomonas aeruginosa*.

2.3.6. Recherche de *Salmonella*

Aucune croissance suspecte de colonies rouges typiques de *Salmonella* n'a été observée sur la gélose XLD.

Le milieu XLD est resté clair avec absence de colonies caractéristiques (rouges avec centre noir).

Résultat interprété comme négatif pour *Salmonella*.

L'absence de colonies de *Salmonella* sur le milieu XLD indique que l'échantillon d'Atorvastatine 40mg analysé est conforme selon les exigences microbiologiques mise par la Pharmacopée Européenne 11ème édition en ce qui concerne la présence de cette bactérie pathogène.

Les milieux utilisés (TSB, RVB et XLD) permettent une détection sélective et fiable de *Salmonella*.

Le résultat négatif explique que:

- L'absence réelle de contamination de la matière première.
- Le respect des bonnes pratiques de fabrication et de manipulation.
- L'efficacité du conditionnement et du stockage de l'Atorvastatine.



Figure 46: Résultat de la recherche de *Salmonella*.

Conclusion

Dans un contexte où la sécurité et l'efficacité des médicaments sont primordiales, il est essentiel de garantir que chaque étape de la production pharmaceutique respecte des normes de qualité rigoureuses. Ce mémoire s'inscrit dans cette démarche en étudiant le processus de contrôle qualité du médicament Atorvastatine 40 mg au sein de l'entreprise LDM Groupe.

Notre objectif a été de documenter et d'analyser le produit fini, afin de s'assurer que le médicament réponde aux exigences de la Pharmacopée Européenne, 11^e édition.

Différentes analyses physico-chimiques et microbiologiques ont été réalisées au sein du laboratoire de contrôle qualité dans le laboratoire de l'unité LDM.

Le produit fini, issu de matières premières contrôlées, présente des propriétés physico-chimiques conformes, avec une uniformité de masse, un temps de dissolution adéquat et une teneur en principe actif répondant parfaitement aux spécifications de la Pharmacopée Européenne, 11^e édition. Le dosage du principe actif et l'analyse des substances apparentées ont également confirmé l'absence d'impuretés, tandis que le contrôle microbiologique a démontré l'absence totale de contamination microbienne.

Les résultats obtenus confirment l'efficacité des procédures de contrôle qualité appliquées à l'Atorvastatine 40 mg LDM, garantissant sa conformité réglementaire et sa sécurité pour la mise sur le marché.

Cette étude met en évidence l'importance cruciale d'instaurer des procédures de contrôle qualité robustes dans l'industrie pharmaceutique. Pour garantir la qualité et la sécurité des produits médicaux destinés aux patients, il est impératif de maintenir une amélioration continue des méthodes de contrôle et de surveillance.

*Références
bibliographiques*

1. Alamgir, A.N.M., 2017. Drugs: Their Natural, Synthetic, and Biosynthetic Sources, in: Alamgir, A.N.M. (Ed.), Therapeutic Use of Medicinal Plants and Their Extracts: Volume 1: Pharmacognosy. Springer International Publishing, Cham, pp. 105–123. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63862-1_4
2. Bardou, M., médicale (CNPM), C. national de pharmacologie, Goirand, F., 2023. Pharmacologie. Elsevier Health Sciences.
3. Begert, L., 2015. Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients (other). Université de Lorraine.
4. Bonnet, P.A., 2007. Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis.
5. Bouchard, J., 2022. Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique: enjeux, défis et application. Presses de l'Université Laval.
6. Buisine, L., 2016. La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ? (other). Université de Lorraine.
7. Callanquin, J., Labrude, P., Rouyer, A., 2007. Réflexions en vue de la mise en place de l'assurance qualité dans le domaine de l'orthopédie à l'officine. Annales Pharmaceutiques Françaises 65, 183–188. [https://doi.org/10.1016/S0003-4509\(07\)90034-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4509(07)90034-6)
8. Caruba, T., Jaccoulet, E., 2015. 4 - Formes pharmaceutiques solides et liquides, in: Caruba, T., Jaccoulet, E. (Eds.), Pharmacologie et Thérapeutiques (2ème Édition). Elsevier Masson, Paris, pp. 22–28. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74634-5.00004-1>
9. Chaerunisaa, A.Y., Sriwidodo, S., Abdassah, M., Chaerunisaa, A.Y., Sriwidodo, S., Abdassah, M., 2019. Microcrystalline Cellulose as Pharmaceutical Excipient, in: Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88092>
10. Chaudhari, S.P., Patil, P.S., 2012. Pharmaceutical Excipients: A review 1.
11. Colorcon Inc, n.d. Opadry Complete Film Coating System | Colorcon [WWW Document]. URL <https://www.colorcon.com/products/film-coatings/pharmaceuticals/opadry> (accessed 4.19.25).
12. Delarras, C., 2007. Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. Aliments, produits cosmétiques, eaux, produits pharmaceutiques. Lavoisier, Paris.
13. DiPiro, J.T., Spruill, W.J., Wade, W.E., Blouin, R.A., Pruemer, J.M., 2010. Concepts in Clinical Pharmacokinetics, 5th ed. ASHP.
14. Djelouat, O., Lahlou, C., 2024. L'évolution de l'industrie pharmaceutique en Algérie, entre stratégie d'industrialisation et stratégie d'exportations hors hydrocarbures. ALBECOR 10, 535–555.

15. Doggwiler, V., Lanz, M., Paredes, V., Lipps, G., Imanidis, G., 2023. Tablet formulation with dual control concept for efficient colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 631, 122499. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122499>
16. DRAWELL, 2023. Comment fonctionne la HPLC : principes clés, composants et processus de travail - Drawell. URL <https://fr.drawellanalytical.com/how-does-hplc-work-key-principles-components-and-working-process/> (accessed 5.27.25).
17. Drugs.com, 2024. Atorvastatin Uses, Dosage, Side Effects [WWW Document]. Drugs.com. URL <https://www.drugs.com/atorvastatin.html> (accessed 4.17.25).
18. Fonteneau, J.-M., 2024. La *Pharmacopée*. *Actualités Pharmaceutiques* 63, 30–32. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2024.04.009>
19. Hallouët, P., 2016. FICHE 50 - Formes pharmaceutiques, in: Hallouët, P. (Ed.), Méga Mémo IFSI (Deuxième Édition). Elsevier Masson, Paris, pp. 396–412. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74924-7.50056-7>
20. Härmäk, L., van Grootheest, A.C., 2008. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol* 64, 743–752. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0475-9>
21. Hir, A.L., Chaumeil, J.-C., Brossard, D., 2011. Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier Masson.
22. Humeau, 2015. Gélose R2A – Fiche technique.
23. Igalens, J., 2009. Norme de responsabilité et responsabilité des normes: le cas d'ISO 26 000. *Revue management et avenir* 91–104.
24. International Council for Harmonisation (ICH), 2006. Impurities in New Drug Substances (Q3A(R2)) (Guideline No. Q3A(R2)). Geneva. <https://doi.org/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
25. International Council for Harmonisation (ICH), 2000. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (guidline No. Q7). <https://doi.org/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
26. ISO - À propos de l'ISO [WWW Document], n.d. . ISO. URL <https://www.iso.org/fr/a-propos> (accessed 4.14.25).
27. ISO 9001:2015 [WWW Document], n.d. . ISO. URL <https://www.iso.org/standard/62085.html> (accessed 4.14.25).
28. ISO 14001:2015 [WWW Document], n.d. . ISO. URL <https://www.iso.org/standard/60857.html> (accessed 4.14.25).
29. Katzung, B.G., 2006. Pharmacologie fondamentale et clinique. *Thérapie* 61, 267. <https://doi.org/10.2515/therapie:2006050>
30. King, L.A., 2022. Nomenclature, in: *Forensic Chemistry of Substance Misuse: A Guide to Drug Control*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, pp. 58–67.

31. Kogawa, A.C., Pires, A.E.D.T., Salgado, H.R.N., 2019. Atorvastatin: A Review of Analytical Methods for Pharmaceutical Quality Control and Monitoring. *Journal of AOAC INTERNATIONAL* 102, 801–809. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0200>
32. La Rédaction E-Santé, 2018. Cholestérol : les effets secondaires de l'atorvastatine [WWW Document]. e-santé.fr. URL <https://www.e-sante.fr/cholesterol-les-effets-secondaires-de-latorvastatine/actualite/615278> (accessed 4.19.25).
33. laraspiral, 2023. Analyses de médicaments selon la Pharmacopée européenne. Laboratoires SPIRAL. URL <https://laraspiral.com/analyses-selon-pharmacopee-europeenne/> (accessed 5.27.25).
34. LDM GROUPE, n.d. Notre profil [WWW Document]. LDM Groupe. URL <https://ldmgroupe.com/ldm-groupe/> (accessed 4.17.25a).
35. LDM Groupe, n.d. Nos activités [WWW Document]. LDM groupe. URL <https://ldmgroupe.com/nos-activites/> (accessed 4.17.25).
36. LDM GROUPE, n.d. Nos médicaments [WWW Document]. LDM Groupe. URL <https://ldmgroupe.com/nos-produits/> (accessed 4.17.25b).
37. Loucks, J., Yost, S., Kaplan, B., 2015. An Introduction to Basic Pharmacokinetics. *Transplantation* 99, 903. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000754>
38. Lowenthal, W., 1967. The Controversy Over Generic Equivalency of Drugs 3, 113–118.
39. MEGGLE Pharma, 2023. Milled and Sieved Lactose – Technical Brochure.
40. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles, n.d. Prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) [WWW Document]. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. URL <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/prescription-en-denomination-commune-internationale-dci> (accessed 5.23.25).
41. Mohammed, N.N., Majumdar, S., Singh, A., Deng, W., Murthy, N.S., Pinto, E., Tewari, D., Durig, T., Repka, M.A., 2012. KlucelTM EF and ELF polymers for immediate-release oral dosage forms prepared by melt extrusion technology. *AAPS PharmSciTech* 13, 1158–1169. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9834-z>
42. Murakami, F.S., Rodrigues, P.O., Campos, C.M.T. de, Silva, M.A.S., 2007. Physicochemical study of CaCO₃ from egg shells. *Food Sci. Technol* 27, 658–662. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612007000300035>
43. Myriam, VO., 2015. Les comprimés, une forme d'avenir ? Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie, Nancy, France.
44. Nisbet, M., Verneaux, J., 1970. Composantes chimiques des eaux courantes. Discussion et proposition de classes en tant que bases d'interprétation des

- analyses chimiques. Annls Limnol. 6, 161–190. <https://doi.org/10.1051/limn/1970015>
45. Pharmacopée Européenne, 2011. Eau pour préparations injectables, in: Pharmacopée Européenne. strasbourg, pp. 2059–2062.
46. Rang, H., 2017. What is Pharmacology? <https://doi.org/10.1039/BK9781782621423-00001>
47. Rowe, R.C., Sheskey, P., Quinn, M., 2009. Handbook of Pharmaceutical excipients. Libros Digitales - Pharmaceutical Press.
48. Segondy, M., 2019. Bonnes pratiques de laboratoire : un système d’assurance qualité pour les laboratoires d’essais non cliniques. Revue Francophone des Laboratoires 2019, 20–24. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(19\)30450-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(19)30450-2)
49. Sneader, W., 2005. Drug Discovery: A History. John Wiley & Sons.
50. Stancu, C., Sima, A., 2001. Statins: mechanism of action and effects. J Cellular Molecular Medi 5, 378–387. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x>
51. Urfalino, P., 2001. L’autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique. Revue française des affaires sociales 85–90. <https://doi.org/10.3917/rfas.014.0085>
52. Wadud, A., Prasad, P.V.V., Rao, M.M., Narayana, A., 2007. EVOLUTION OF DRUG: A HISTORICAL PERSPECTIVE. Journal of Indian Medical Heritage XXXVII, 69.
53. Wagner, J.G., 1968. Pharmacokinetics 1. Definitions, Modeling and Reasons for Measuring Blood Levels and Urinary Excretion. Drug Intelligence 2, 38–42. <https://doi.org/10.1177/106002806800200204>
54. Yabre, M., 2020. Méthodes d’analyses innovantes et peu polluantes pour le contrôle qualité des médicaments essentiels : application aux antipaludiques (phdthesis). Université de Bordeaux ; Université Joseph Ki-Zerbo (Ouagadougou, Burkina Faso).
55. Yekpe, K., 2014. Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité, une application du concept du quality by design.
56. Zerrouk, N., Arnaud, P., 2007. Formes pharmaceutiques topiques. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 134, 24–26. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(07\)91241-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(07)91241-7)

ANNEXE

Matériels et réactifs

1. Le contrôle Physico-chimique

Tableau 1: matériels et réactifs utilisées pour le contrôle

Matériels	<ul style="list-style-type: none">- HPLC (Chromatographie Liquide à Haute Performance)- Colonne chromatographique Inertsil ODS 3V (250 x 4,6 mm, 5 µm)- Appareil de dissolution avec palettes (75 rpm, 37 °C)- Appareil de désagrégation- Bain à ultrasons- Agitateur magnétique- Balance analytique- Filtres seringue (porosité 0,45 µm)- Fiole jaugée (25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 500 ml)- Pipettes graduées et burettes- Hotte à flux laminaire- 12. Thermomètre (pour contrôle à 37 °C, 30 °C, 25 °C)- 13. Compteur de colonies (pour microbiologie si besoin)- 14. Lampe UV (stérilisation si culture)	
	Pour HPLC et dissolution	<ul style="list-style-type: none">- Méthanol- Acétonitrile (solvant HPLC)- Acide ortho-phosphorique (ajustement pH à 2,0)- Phosphate de potassium monobasique (KH_2PO_4)- Tampon phosphate 0,05 M- Eau purifiée
Réactifs	Pour uniformité de teneur et dosage	<ul style="list-style-type: none">- Éthanol : Eau (300:700 v/v) (diluant)- Atorvastatine calcium standard-- Solution standard mère et diluée préparée à base de méthanol et d'eau ou diluant
		<ul style="list-style-type: none">- Acétate d'ammonium

	Pour substances apparentées	<ul style="list-style-type: none">- Acide acétique glacial- Solutions tampons préparées pour phase mobile A et B (tampon + acétonitrile dans - Des proportions précises)- Impureté B d'atorvastatine (standard impureté)
	Autres réactifs	<ul style="list-style-type: none">- Solution blanche : tampon ou diluant seul- Phase mobile HPLC filtrée et dégazée

2. Le contrôle microbiologique

Le laboratoire de microbiologie est partagé essentiellement en 3 Salles (salle de préparation, salle de manipulation et la salle d'incubation). Le matériel utilisé fréquemment est composé de : pipettes stériles (1 ml, 10 ml, 5 ml), micropipettes, embouts, poires, spatules, eau purifiée, eau stérile, eau de Javel, boîtes de Pétri (90 mm, 55 mm), marqueurs, gaze, alcool, gants stérile, charlotte, sur-chaussures et bavettes, pince, bec benzène.

SALLES	MATERIELS
Salle de préparation	Autoclave
	Balance
Salle de manipulation	Bain marie
	Agitateur vortex
Salle d'incubation	Etuve
	Compteur des colonies

Résumé

Noms et Prénoms : Bouzeghaya Louai	Date de soutenance: 24/ 06/ 2025
Noms et Prénoms : Aoufi Rokia	
Thème: Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de l'Atorvastatine LDM 40 mg.	
<p>Résumé :</p> <p>Les médicaments sont des substances actives d'origine naturelle ou synthétique, utilisées à des fins thérapeutiques. Leur fabrication doit respecter des normes strictes de qualité afin d'assurer leur efficacité et leur sécurité. Cela implique un ensemble de contrôles physico-chimiques et microbiologiques, réalisés à différentes étapes de production.</p> <p>Dans le cadre de ce travail effectué au sein du laboratoire de contrôle qualité de l'unité LDM de Constantine, nous avons réalisé le contrôle physico-chimique et microbiologique de l'Atorvastatine LDM 40 mg, ainsi que de l'eau purifiée utilisée dans la fabrication pharmaceutique. L'étude a débuté par une revue bibliographique portant sur les aspects pharmacologiques, galéniques et réglementaires des médicaments, ainsi que sur les bonnes pratiques de fabrication.</p> <p>Le contrôle de l'eau purifiée a porté sur des paramètres tels que l'aspect, la conductivité, les substances oxydables et la teneur en nitrates, suivis d'un contrôle microbiologique rigoureux. Tous les résultats ont respecté les limites imposées par la pharmacopée européenne, confirmant la conformité de l'eau aux normes pharmaceutiques.</p> <p>Pour l'Atorvastatine 40 mg, les contrôles physico-chimiques (aspect, identification, masse moyenne, dissolution, dosage, substances apparentées, uniformité de teneur) ont été réalisés selon les méthodes officielles. Les résultats obtenus étaient conformes aux exigences réglementaires, assurant ainsi une libération adéquate et homogène du principe actif. Le contrôle microbiologique a confirmé l'absence de germes pathogènes, assurant la sécurité du produit fini.</p> <p>En conclusion, les analyses réalisées ont démontré que l'Atorvastatine LDM 40 mg répond aux normes de qualité requises, et peut ainsi être considéré comme conforme aux standards du marché pharmaceutique.</p>	
<p>Mots clés : LDM, Atorvastatine, eau purifiée, contrôle qualité, Analyse physico-chimique, Analyse microbiologique, pharmacopée européenne.</p>	
<p>Laboratoires : Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)</p>	
Président de jury : Dr Halmi Sihem	MCA . Université Constantine 1
Encadrant : Dr Azzouz Sarah	MCA . Université Constantine 1
Examinateur : Dr Nemouchi Sara	MCA . Université Constantine 1