



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

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

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Biotechnologies

**Spécialité :** Biotechnologie et contrôle qualité

**N° d'ordre :**

**N° de série :**

Intitulé :

---

**Contrôle qualité d'un médicament non obligatoirement stérile à base d'ibuprofène : étude du gel Gelfen 5 %**

---

**Présenté par :** ZITOUNI Rihem

**Date de soutenance :** 24/06/2025

ZABER Souha Rayene

**Jury d'évaluation**

**Président :** Dr. MILET Asma (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri)

**Encadrant :** Dr. BENCHIHEUB Meriem (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examinateur :** Dr. BENHAMDI Asma (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire**

**2024 – 2025**

## Remerciement

Avant de commencer ce mémoire, nous tenons à remercier **ALLAH Le Tout-Puissant** de nous avoir donné la force, la patience et le courage nécessaires pour avancer tout au long de notre parcours, depuis nos débuts scolaires jusqu'à la fin de ce travail.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur **KACEM Chaouche.N**, chef du département de biologie appliquée, pour sa disponibilité, son soutien et la confiance accordée aux étudiants tout au long de leur parcours académique.

Nos remerciements les plus sincères vont à notre encadrante, **Dr. Meriem BENCHIHEUB**, pour son encadrement, ses conseils avisés, sa patience et sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous exprimons également notre reconnaissance aux membres du jury, **Dr. MILET Asma** Et **Dr. BENHAMDI Asma**, pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce mémoire et pour l'intérêt qu'ils lui portent.

Nous remercions chaleureusement toute l'équipe de l'industrie **LDM** pour leur accueil, leur disponibilité et leur accompagnement tout au long de notre stage, ainsi que pour les données et informations précieuses fournies dans le cadre de ce travail.

Nous remercions tous les enseignants qui ont contribué à notre formation depuis les études primaires jusqu'aux classes supérieures.

Nos remerciements vont également à toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

**Merci à tous et à toutes.**

## Dédicace

À ceux qui ont effleuré ce chemin, même brièvement, et y ont semé un mot, une énergie, une lumière, ce mémoire porte aussi la trace de votre passage.

Je dédie ce travail à **moi-même**,

À la petite fille qui a toujours étudié avec sérieux, qui voulait prouver sa valeur à sa famille...  
et à elle-même.

À la collégienne qui avait du mal à se faire des amis, qui ne savait pas comment parler aux autres, ni comment s'intégrer.

À l'adolescente qui ne se connaissait pas encore, mais qui essayait, jour après jour, de se comprendre un peu plus.

À la lycéenne qui a tout donné pour se découvrir, morceau par morceau, année après année.  
À celle qui a obtenu son baccalauréat et choisi une filière sans vraiment la connaître, mais qui, avec le temps, a appris à l'aimer profondément.

À l'étudiante qui a vécu presque deux ans de dépression, en menant ses combats en silence, seule, mais sans jamais abandonner.

À la fille de première année à l'université qui continuait de se lever chaque matin, même quand tout lui semblait trop lourd.

Tu as fait du bon travail, et même plus que ça, tu as été incroyable.

Ce mémoire est la preuve de la force que tu ne soupçonnais même pas avoir.

Aujourd'hui, tu es libre, ma fille.

Tu n'as plus rien à prouver.

Je te vois, je te comprends, je te crois.

Et je suis infiniment fière de toi.

Et à toi, ma fille intérieure, je dis enfin : **tu as fait plus que bien. Tu as été incroyable.**

À mes **parents**,

merci pour votre amour, votre patience et vos sacrifices silencieux. Vous avez été mon ancrage ma force, même quand je n'avais plus la mienne. Grâce à vous, j'ai appris à persévérer et à croire en moi. Ce mémoire est aussi le vôtre.

À mes **frères et à ma sœur**,

merci pour votre présence discrète mais essentielle. Vos gestes simples, vos rires et votre affection m'ont portée bien plus que vous ne l'imaginez. Vous faites partie de mon chemin, et je vous en suis profondément reconnaissante.

À **Souha**, ma binôme,

deux ans seulement, mais une complicité rare. On a travaillé, ri, douté, avancé ensemble. Tu es devenue bien plus qu'une coéquipière : un miroir doux et rassurant d'une autre version de moi-même. Merci d'avoir été là, vraiment.

À **mes amis**,

Merci pour votre soutien, vos mots, vos sourires et votre bienveillance. Vous m'avez apporté de la lumière dans les moments les plus flous.

*Rihem*

## Dédicace

Je dédie ce travail à toutes les personnes qui ont marqué ce parcours de près ou de loin, chacune à sa manière.

**À moi-même**, Je me rends hommage pour chaque pas franchi dans le silence, pour chaque bataille menée loin des regards. J'ai douté, souvent, mais je n'ai jamais cessé d'avancer. Cette réussite n'est pas un hasard : elle est le fruit de ma résilience, de ma foi intérieure et de ma détermination. Elle marque non pas une fin, mais le commencement d'un avenir que je choisis de bâtir avec courage et espoir.

### À mon cher père, Elhacen

Pour ta présence rassurante, ton dévouement discret, et ton soutien constant, discret dans les mots, immense dans les actes. Tu as semé en moi les valeurs du courage et de la dignité. Puisse l'avenir me permettre de t'honorer autant que tu m'as soutenue.

### À ma chère mère, Meriem

À celle dont l'amour se manifeste bien au-delà des mots et des gestes. Par ta tendresse constante, ta patience sans limite et tes sacrifices discrets, tu as façonné, jour après jour, la personne que je suis devenue. Tu as accompagné chacun de mes pas, présente dans l'ombre comme dans la lumière. Dans les moments les plus sombres, tu m'as offert ton cœur en abri, ton regard en repère, et ta force en soutien inébranlable. Grâce à toi, j'ai grandi portée par la certitude d'avoir été aimée d'un amour rare, au creux du plus généreux des cœurs. Un lien sacré nous unit, tissé dans un amour que les mots ne sauraient contenir, un amour que seule la grâce divine a pu façonner. Si la vie m'en offre l'occasion, j'espère qu'un jour je pourrai te rendre ne serait-ce qu'une infime part de tout ce que tu m'as offert, sans jamais compter.

Cette réussite est la tienne avant d'être la mienne, aujourd'hui et pour toujours.

**À mes frères Yacine et Anis, et à ma chère sœur Amani**, Complices de toujours, vous êtes le lien solide qui m'a toujours tenue debout. Et à toi, petit **Watim**, mon neveu adoré, un éclat de joie dans ma vie.

**Chère binôme Rihem**, Merci pour ta patience infinie, ton écoute sincère, et ta manière de toujours comprendre sans juger. Travailler avec toi a été une véritable chance. Entre les hauts, les bas, et tout ce qu'on a partagé... c'est surtout ta complicité qui a marqué cette aventure.

**À tous ceux et celles qui ont guidé mes pas**, enseignants bienveillants, professionnels passionnés, copines précieuses et cousines chères, merci pour votre présence, vos conseils et votre soutien durant ce beau parcours.

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِلُطْفِهِ وَمَنْهُ بِلُغْنِي نَهَايَةً هَذَا الْمَسْتَوَارِ الْعَلْمِي وَخَتَمَ دَرَاسَتِي

*Souha Rayene*

# Tables des matières

**Remerciement**

**Table des matières**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

<i>Introduction</i> .....	1
<i>Chapitre 1 : Notions générales sur les médicaments et les gels topiques</i> .....	3
1. Médicaments.....	3
2. Origine des médicaments.....	3
2.1. Médicaments d'origine végétale.....	3
2.2. Médicaments d'origine animale.....	3
2.3. Médicaments d'origine microbiologique .....	3
2.4. Médicaments d'origine minérale .....	4
2.5. Médicaments Origine synthétique .....	4
3. Composition des médicaments .....	5
3.1. Principe actif .....	5
3.2. Excipients.....	6
4. Dénomination des médicaments.....	6
4.1. Nom chimique .....	6
4.2. Dénomination commune internationale (DCI) .....	6
4.3. Nom commercial .....	7
5. Différentes formes des médicaments .....	7
5.1. Formes solides .....	7
5.1.1. Comprimés .....	7
5.1.2. Gélules (capsules) .....	8
5.1.3. Poudres .....	8
5.2. Formes liquides .....	8
5.3. Formes semi solides.....	8
5.3.1. Pommades.....	9
5.3.2. Crèmes .....	9
5.3.3. Gels.....	9

## Tables des matières

<b>6. Voies d'administration et formes pharmaceutiques des médicaments .....</b>	<b>9</b>
<b>7. Classes thérapeutiques.....</b>	<b>10</b>
<b>8. Gels topiques .....</b>	<b>11</b>
<b>8.1. Définition .....</b>	<b>11</b>
<b>8.2. Classification .....</b>	<b>11</b>
<b>8.2.1. Gel hydrophobe (Lipogels) .....</b>	<b>12</b>
<b>8.2.2. Gel hydrophile.....</b>	<b>12</b>
<b>8.3. Voies d'absorption transcutanée.....</b>	<b>12</b>
<b>8.3.1. Voie transépidermique.....</b>	<b>12</b>
<b>8.3.2. Voie transappendigée.....</b>	<b>12</b>
<b>8.4. Distribution .....</b>	<b>13</b>
<b>8.5. Métabolisme cutané .....</b>	<b>14</b>
<b>8.6. Elimination .....</b>	<b>14</b>
<b>9. Gels médicamenteux .....</b>	<b>14</b>
<b>9.1. Gels transdermiques .....</b>	<b>14</b>
<b>10. Conditions requise pour les médicaments administrés par voie cutanée.....</b>	<b>15</b>
<b>10.1. Bonne tolérance cutanée.....</b>	<b>15</b>
<b>10.2. Stabilité de la formulation .....</b>	<b>15</b>
<b>10.3. Pénétration cutanée contrôlée.....</b>	<b>15</b>
<b>10.4. Conditionnement adéquat .....</b>	<b>15</b>
<b>Chapitre 2 :Anti-inflammatoires et présentation de Gelfen LDM® 5% Gel .....</b>	<b>17</b>
<b>1. Inflammation.....</b>	<b>17</b>
<b>1.1. Définition .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2. Causes de l'inflammation .....</b>	<b>17</b>
<b>1.3. Types d'inflammation.....</b>	<b>17</b>
<b>2. Anti-inflammatoires .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1. Définition .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2. Types d'anti-inflammatoires .....</b>	<b>19</b>
<b>3. Présentation de GELFEN LDM ® 5%.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Caractéristiques pharmaceutiques .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. Définition et forme .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3. Composition.....</b>	<b>21</b>
<b>3.4. Propriétés.....</b>	<b>22</b>
<b>4. Processus de fabrication du gel à l'ibuprofène .....</b>	<b>23</b>

## Tables des matières

<b>5. Conditionnement.....</b>	<b>24</b>
<b>5.1. Conditionnement primaire.....</b>	<b>24</b>
<b>5.2. Conditionnement secondaires .....</b>	<b>26</b>
<b>Chapitre 3 : Paramètres à maîtriser dans l'industrie Pharmaceutique .....</b>	<b>28</b>
<b>1. Qualité.....</b>	<b>28</b>
<b>2. Assurance qualité.....</b>	<b>28</b>
<b>2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF) .....</b>	<b>28</b>
<b>2.2. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) .....</b>	<b>29</b>
<b>3. Contrôle qualité .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1. Contrôle physico-chimique.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Contrôle microbiologique.....</b>	<b>31</b>
<b>4. Pharmacopée .....</b>	<b>32</b>
<b>5. Autorisation de mise sur le marché .....</b>	<b>32</b>
<b>6. Modalités de maîtrise des risques selon l'approche 5M .....</b>	<b>32</b>
<b>7. Validation ET qualification .....</b>	<b>33</b>
<b>Chapitre 4 : Matériel et Méthodes .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Présentation du Laboratoire de Diagnostic Maghrébins .....</b>	<b>35</b>
<b>1.1. Différents services, structure de l'industrie pharmaceutique .....</b>	<b>36</b>
<b>1.2. Gamme de produits et engagement thérapeutique des laboratoires LDM.....</b>	<b>37</b>
<b>1.3. Validation et audit.....</b>	<b>37</b>
<b>2. Contrôle physico-chimique du produit fini .....</b>	<b>38</b>
<b>2.1. Aspect.....</b>	<b>38</b>
<b>2.2. pH.....</b>	<b>38</b>
<b>2.3. Test de viscosité.....</b>	<b>38</b>
<b>2.4. Masse unitaire et Masse moyenne.....</b>	<b>39</b>
<b>2.5. Identification .....</b>	<b>39</b>
<b>2.6. Dosage du principe actif .....</b>	<b>40</b>
<b>2.7. Substances apparentées .....</b>	<b>45</b>
<b>3. Contrôle microbiologique de produit fini.....</b>	<b>48</b>
<b>3.1. Préparation de la solution mère de l'échantillon .....</b>	<b>48</b>
<b>Chapitre 5 : Résultats et Discussion .....</b>	<b>54</b>
<b>1. Contrôle physico-chimique du Gelfen LDM® 5% Gel de 50 g .....</b>	<b>54</b>
<b>1.1. Aspect.....</b>	<b>54</b>
<b>1.2. pH.....</b>	<b>54</b>

## Tables des matières

1.3. Test de viscosité .....	55
1.4. Contenu moyen / Uniformité de masse .....	55
1.5. Identification par HPLC .....	57
1.6. Dosage du principe actif .....	62
1.7. Substances apparentées .....	65
2. Contrôle microbiologique du Gelfen LDM® 5% Gel de 50 g (produit fini) .....	70
2.1. Dénombrement microbien .....	70
2.2. Recherche des microorganismes spécifiques .....	71
<i>Chapitre 6</i> .....	53
<i>Conclusion et perspectives</i> .....	74
<i>Résumé</i> .....	76
<i>Références bibliographiques</i> .....	79
<i>Annexes</i>	

## Liste des abréviations

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AIS** : Anti-inflammatoires stéroïdiens

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

**BPD** : Bonnes Pratiques de Distribution

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire

**BCG**: Bacille de Calmette et Guérin

**C18** : Colonne chromatographique à phase inversée

**COX**: Cyclooxygénase

**COX-1** : Cyclooxygénase-1

**COX-2** : Cyclooxygénase-2

**cP**: Centipoise

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DGAT** : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux

**DMLT** : Dénombrement des Levures et Moisisures

**Da**: Dalton

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

**EMA**: European Medicines Agency

**FDA**: Food and Drug Administration

**HPLC**: Chromatographie Liquide à Haute Performance (High Performance Liquid Chromatography)

**ISO**: International Standard Organisation

**IPEC**: International Pharmaceutical Excipients Council

**ICH**: International Council for Harmonisation

**LDM** : Laboratoires de Diagnostic Maghrébins

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PA**: Principe Actif

**PGE2** : Prostaglandine E2

**PQG**: Pharmaceutical Quality Group

**Q9**: Quality Risk Management

**RPM** : Révolutions Par Minute (vitesse de rotation)

**Rs** : Résolution chromatographique

**RSD** : Relative Standard Déviation (Écart-type relatif)

**S.A.R.L** : Société à Responsabilité Limitée

**S1** : Stade 1 de contrôle de la masse

**S2** : Stade 2 de contrôle de la masse

**SDA**: Sabouraud Dextrose Agar

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

**STD**: Solution standard

**STD E** : Solution standard de l'impureté E

**TGF- $\beta$** : Transforming Growth Factor Beta

**Tr** : Temps de rétention

**TSA**: Tryptone Soy Agar

**TSB** : Tryptic Soy Broth (milieu liquide aux peptones de caséine et de soja)

**TSE** : Tryptone Salt Extract (Solution tampon peptonée au chlorure de sodium)

**UFC** : Unité Formant Colonie

**UV** : Ultraviolet

**VRBG** : Milieu gélose à la bile-violet-rouge

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 1:</b> Exemples de médicaments d'origine microbiologique et leurs sources.....	4
<b>Tableau 2:</b> Principales voies d'administration des médicaments et formes galéniques correspondantes .....	10
<b>Tableau 3:</b> Propriétés chimiques de principe actif IBUPROFENE .....	21
<b>Tableau 4:</b> Contrôle du contenu des tubes – Niveaux S1 et S2 selon les critères d'acceptation.....	39
<b>Tableau 5:</b> Conditions opératoires du dosage de principe actif (ibuprofène) par HPLC .....	41
<b>Tableau 6:</b> Conditions chromatographiques pour l'analyse des substances apparentées.....	45
<b>Tableau 7:</b> Limites acceptables de contamination microbiologique (UFC/g).....	50
<b>Tableau 8:</b> Seuils réglementaires de contamination bactérienne par quantité de produits .....	53
<b>Tableau 9:</b> Résultats du test de pH du gel pour les lots 25234 et 25235. ....	54
<b>Tableau 10:</b> Contrôle de la masse nette Lot N° 23534. ....	56
<b>Tableau 11:</b> Contrôle de la masse nette Lot N° 23535. ....	57
<b>Tableau 12:</b> Temps de rétention du standard et des deux lots analysés pour l'identification de l'ibuprofène.....	62
<b>Tableau 13:</b> Dosage du principe actif (ibuprofène) par HPLC .....	63
<b>Tableau 14:</b> Teneurs des essais pour le dosage de l'Ibuprofène dans le produit fini .....	64
<b>Tableau 15:</b> Résultats des injections de l'ibuprofène et de l'impureté E avec les valeurs de RSD.....	69

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Exemples de médicaments d'origine minérale. (A) Gypse, (B) Réalgar, (C) Cinabre .....	4
<b>Figure 2:</b> Mise en forme des médicaments .....	5
<b>Figure 3:</b> Anatomie de la peau et voies de pénétration .....	13
<b>Figure 4:</b> Principales étapes de la réaction inflammatoire .....	17
<b>Figure 5:</b> Emballage de GELFEN LDM ® 5% Gel .....	21
<b>Figure 6:</b> Processus de fabrication de GELFEN LDM ® 5% Gel .....	23
<b>Figure 7:</b> Conditionnement primaire, remplissage des tubes .....	26
<b>Figure 8:</b> Approche structurée d'analyse des défaillances par le diagramme d'Ishikawa .....	33
<b>Figure 9:</b> Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM (Google Maps par satellite) .....	36
<b>Figure 10:</b> viscosimètre rotatif de type Brookfield .....	39
<b>Figure 11:</b> Appareil HPLC (chromatographie liquide à haute performance) .....	40
<b>Figure 12:</b> Aspect visuel du gel à l'ibuprofène .....	54
<b>Figure 13:</b> Chromatogramme de l'injection 2 du standard d'ibuprofène .....	58
<b>Figure 14:</b> Chromatogramme de l'injection 2 du standard d'ibuprofène .....	58
<b>Figure 15:</b> Chromatogramme de l'injection 3 du standard d'ibuprofène .....	58
<b>Figure 16:</b> Chromatogramme de l'injection 4 du standard d'ibuprofène .....	59
<b>Figure 17:</b> Chromatogramme de l'injection 5 du standard d'ibuprofène .....	59
<b>Figure 18:</b> Chromatogramme de l'injection 6 du standard d'ibuprofène .....	59
<b>Figure 19:</b> Chromatogramme de l'injection 1 du lot n° 23534 .....	60
<b>Figure 20:</b> Chromatogramme de l'injection 2 du lot n° 23534 .....	60
<b>Figure 21:</b> Chromatogramme de l'injection 3 du lot n° 23534 .....	60
<b>Figure 22:</b> Chromatogramme de l'injection 1 du lot n° 23535 .....	61
<b>Figure 23:</b> Chromatogramme de l'injection 2 du lot n° 23535 .....	61
<b>Figure 24:</b> Chromatogramme de l'injection 3 du lot n° 23535 .....	61
<b>Figure 25:</b> Chromatogramme de l'injection 1 d'ibuprofène et impureté E .....	65
<b>Figure 26:</b> Chromatogramme de l'injection 2 d'ibuprofène et impureté E .....	65
<b>Figure 27:</b> Chromatogramme de l'injection 3 d'ibuprofène et impureté E .....	66
<b>Figure 28:</b> Chromatogramme de l'injection 4 d'ibuprofène et impureté E .....	66
<b>Figure 29:</b> Chromatogramme de l'injection 5 d'ibuprofène et impureté E .....	66
<b>Figure 30:</b> Chromatogramme de l'injection 1 du lot n° 23534 .....	67
<b>Figure 31:</b> Chromatogramme de l'injection 1 du lot n° 23535 .....	67
<b>Figure 32:</b> Chromatogramme de blanc dans le dosage des substances apparentées .....	67

<b>Figure 33:</b> Chromatogramme pour la solution placebo dans le dosage de substances apparentées .....	68
<b>Figure 34:</b> Chromatogramme de la solution SST dans le dosage des substances apparentées.....	68
<b>Figure 35:</b> Cultures sur le milieu TSA.....	71
<b>Figure 36:</b> Cultures sur le milieu SDA.....	71
<b>Figure 37:</b> Cultures sur les milieux Chapman et Cétrimide.....	72
<b>Figure 38:</b> Culture sur le milieu VRBG.....	72

# *Introduction*

L'industrie pharmaceutique est un secteur dédié à la recherche, au développement, à la production et à la commercialisation de médicaments. Elle joue un rôle fondamental dans l'amélioration de la santé publique en assurant la disponibilité de médicaments et de vaccins sûrs, efficaces et de qualité, tout en respectant les normes éthiques, réglementaires et les bonnes pratiques de fabrication (OMS, 2022).

Depuis plus de deux décennies, l'Algérie s'est engagée dans le développement de son industrie pharmaceutique nationale, avec pour objectif stratégique de renforcer son autonomie sanitaire et de répondre efficacement aux besoins du marché local. Pour cela, des mesures incitatives ont été mises en place afin d'encourager les investissements et de promouvoir une production locale conforme aux standards internationaux.

Le contrôle qualité constitue un pilier essentiel, garantissant que les médicaments fabriqués répondent aux exigences de sécurité, d'efficacité et de conformité réglementaire (Ziani, 2021).

Quel que soit leur forme galénique, leur procédé de fabrication, leur formulation ou leur voie d'administration, les médicaments doivent satisfaire à des critères stricts afin d'assurer leur qualité, leur stabilité, leur efficacité et leur innocuité (ANSM, 2015).

Les anti-inflammatoires représentent une classe thérapeutique essentielle dans la prise en charge de nombreuses pathologies caractérisées par une réaction inflammatoire. Ils sont largement utilisés pour soulager la douleur, réduire l'inflammation et faire baisser la fièvre. Leur utilisation couvre plusieurs domaines médicaux, notamment la rhumatologie, la traumatologie, la médecine sportive et les affections ORL. Parmi eux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, sont particulièrement appréciés pour leur efficacité et leur accessibilité. Disponibles sous diverses formes galéniques (comprimés, gélules, suppositoires, gels, etc.), ils permettent une adaptation du traitement selon les besoins cliniques et la voie d'administration choisie (Phillips et Currier, 2004).

L'importance croissante du secteur pharmaceutique au sein de l'industrie nationale nous a conduites à effectuer notre stage de fin d'études au sein de LDM Industrie Pharmaceutique, une entreprise reconnue pour sa contribution à la production de diverses formes médicamenteuses.

Le produit étudié est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) topique sous forme de gel, commercialisé sous le nom de Gelfen LDM® 5 %.

## Introduction

---

Le contrôle qualité a été effectué sur le produit fini afin de vérifier sa conformité aux critères définis par la 11<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée Européenne ainsi qu'aux exigences liées à son autorisation de mise sur le marché (AMM).

## *Chapitre 1*

### *Notions générales sur les médicaments et les gels topiques*

## **1. Médicaments**

Un médicament est une formulation pharmaceutique contenant une ou plusieurs substances actives, destinée à exercer un effet sur l'organisme humain ou animal dans un but thérapeutique, diagnostique ou préventif. Il s'agit généralement d'une substance chimique capable de modifier les fonctions physiologiques, utilisée pour traiter, soulager ou prévenir une maladie (Bruneton, 2006).

## **2. Origine des médicaments**

Les médicaments peuvent être classés selon différentes origines, reflétant les progrès des biotechnologies et des méthodes de traitement contemporaines. On distingue principalement cinq sources majeures.

### **2.1. Médicaments d'origine végétale**

Un médicament est dit à base de plantes lorsque ses principes actifs proviennent exclusivement de substances d'origine végétale, de préparations végétales telles que des extraits, des huiles ou des teintures, ou d'une combinaison de ces éléments. Ces produits remplissent une fonction thérapeutique, préventive ou diagnostique (Bruneton, 2016).

### **2.2. Médicaments d'origine animale**

Les médicaments d'origine animale, tels que l'héparine et l'insuline, demeurent essentiels malgré les avancées dans le développement d'alternatives synthétiques, en raison de leurs structures complexes et de leur profil bioactif. Il est indispensable que les produits chimiques d'origine animale (hormones, enzymes, tissus, etc.) soient traçables et soumis à des contrôles rigoureux de sécurité virale (Varghese et Pandey, 2023).

### **2.3. Médicaments d'origine microbiologique**

Dans le secteur pharmaceutique, les micro-organismes constituent une ressource de grande valeur grâce à leur aptitude à générer une vaste diversité de composés bioactifs. Avec les progrès en biotechnologie, ces organismes jouent désormais un rôle central dans l'élaboration de nombreux médicaments, allant des antibiotiques traditionnels aux molécules complexes issues du génie génétique. Ces médicaments microbiologiques comprennent non seulement

les composés naturels dérivés directement de microorganismes, mais aussi ceux fabriqués en utilisant des techniques biotechnologiques avancées (Sivry, 2014) .

**Tableau 1:** Exemples de médicaments d'origine microbiologique et leurs sources (Demain et Sanchez, 2012; Plotkin et al., 2022).

Type de médicament	Nom	Source microbienne
Immunosuppresseur	Cyclosporine	Tolypocladium inflatum
Antibiotique	Pénicilline	Penicillium spp.
Vaccin atténué	Vaccin BCG, contre la rougeole	Microorganisme atténué
Anticancéreux	Bléomycine	Streptomyces verticillus

#### 2.4. Médicaments d'origine minérale

Les médicaments dérivés de minéraux sont des composés inorganiques utilisés à des fins médicinales, provenant de métaux, de minéraux ou de fossiles. Ils sont notamment utilisés en médecine traditionnelle pour leurs propriétés thérapeutiques, comme le gypse aux effets antipyrrétiques, le réalgar aux propriétés antibactériennes ou encore le cinabre pour ses effets sédatifs. Leur structure cristalline et leur composition ionique leur permettent d'interagir avec les processus physiologiques afin de produire des effets bioactifs (Zhong et al., 2022).

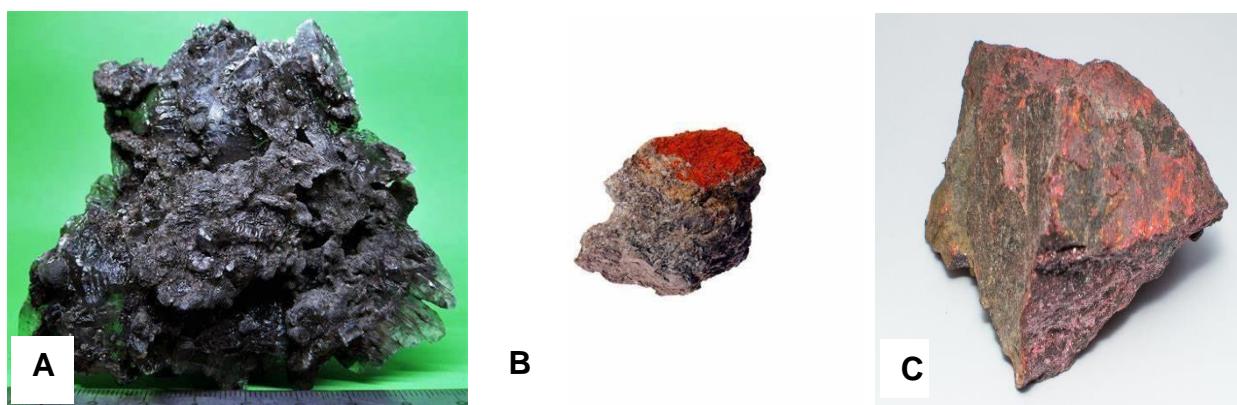


Figure 1: Exemples de médicaments d'origine minérale. (A) Gypse, (B) Réalgar, (C) Cinabre.

#### 2.5. Médicaments Origine synthétique

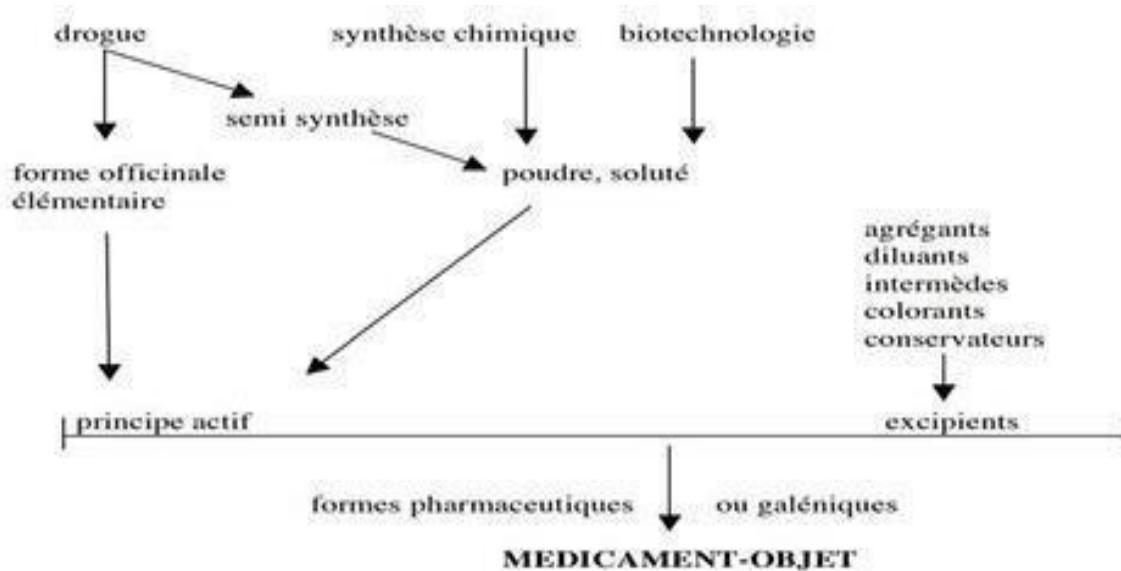
Les substances chimiquement synthétisées à l'aide de la chimie combinatoire ou de la conception rationnelle des médicaments sont appelées médicaments synthétiques.

Contrairement aux produits naturels, ces composés présentent des profils pharmacocinétiques optimisés et des structures chimiques précises, notamment en ce qui concerne le contrôle de la chiralité. Ce groupe comprend plusieurs médicaments largement utilisés, développés sans précurseurs biologiques directs, tels que la sitagliptine (traitement du diabète) et l'atorvastatine (réduction du cholestérol) ( Smith et Johnson, 2021).

### 3. Composition des médicaments

Un médicament est généralement composé de deux éléments essentiels : le principe actif, responsable de l'effet thérapeutique recherché, et les excipients, des substances pharmacologiquement inertes. Dans les formulations pharmaceutiques modernes, la proportion en poids est généralement de 1 à 20 % de principe actif contre 80 à 99 % d'excipients (Al-Tabakha et al., 2023).

La composition et la synthèse d'un médicament est illustré dans la (figure 2).



**Figure 2:** Mise en forme des médicaments.

#### 3.1. Principe actif

Toute composante conçue pour fournir une activité pharmacologique dans le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention de la maladie est considérée comme une substance active (Council et al., 2021).

### **3.2. Excipients**

Les excipients pharmaceutiques sont des substances pharmacologiquement inertes ajoutées aux formulations afin de leur conférer des caractéristiques physico-chimiques particulières, telles que la palatabilité, la stabilité ou la biodisponibilité (Osterberg et al., 2011).

Selon leur rôle fonctionnel dans la forme galénique finale, les excipients sont classés en différentes catégories telles que : liants, diluants, désintégrateurs, lubrifiants, conservateurs, etc. En fonction de leur niveau de criticité, chaque catégorie est soumise à des exigences spécifiques en matière de contrôle qualité, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (IPEC et PQG, 2017).

## **4. Dénomination des médicaments**

Chaque médicament est identifié par une dénomination spécifique, reconnue et utilisée dans divers contextes scientifiques, médicaux ou commerciaux. Un médicament peut ainsi être connu sous différentes formes de dénomination, chacune répondant à un usage bien défini. On distingue principalement les suivantes.

### **4.1. Nom chimique**

Le nom chimique d'une substance médicamenteuse, établi selon les règles de nomenclature de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), fournit une description précise de sa structure moléculaire. Il identifie sans ambiguïté la composition chimique du principe actif, contrairement aux noms commerciaux ou à la dénomination commune internationale. Bien que ce nom soit rarement utilisé en pratique clinique, sa version abrégée apparaît fréquemment dans la documentation technique, notamment dans les monographies et les fiches d'information à usage professionnel (Johnson et Edward F, 2019; Miller et Peterson, 2020).

### **4.2. Dénomination commune internationale (DCI)**

La dénomination commune internationale désigne les substances pharmaceutiques par une dénomination unique reconnue à l'échelle mondiale. Chaque DCI est une dénomination unique attribuée par l'OMS afin d'éliminer la confusion engendrée par l'utilisation de divers noms commerciaux pour une même substance. Par exemple, le nom commun « paracétamol » est

Utilisé internationalement, bien qu'il puisse être commercialisé sous des noms de marque comme, Panadol (Smith et Johnson, 2021).

#### **4.3. Nom commercial**

Le nom commercial, également appelé nom de marque ou nom pharmaceutique, est une désignation protégée par une marque déposée, choisie par le fabricant à des fins commerciales. Contrairement à la dénomination commune internationale (DCI), il peut varier d'un pays à l'autre selon les stratégies marketing ou les réglementations locales. Ce nom est généralement court, facile à mémoriser, et conçu pour se distinguer des autres médicaments tout en respectant les exigences des autorités de régulation (Green et al., 2021).

### **5. Différentes formes des médicaments**

La formulation finale du médicament résultant de certains procédés technologiques qui combinent le principe actif et les excipients, pour maximiser l'administration, la stabilité et le ciblage thérapeutique (ICH, 2017).

#### **5.1. Formes solides**

Les formes solides, telles que les poudres, comprimés et gélules, sont largement utilisées en pharmacie en raison de leur stabilité accrue, de leur facilité de fabrication, et de leur capacité à masquer les goûts désagréables grâce à certains enrobages. Leur faible teneur en eau prolonge la durée de conservation et réduit les risques d'incompatibilités chimiques, ce qui en fait environ 55 % des formulations pharmaceutiques disponibles sur le marché (Aulton, 2018; Niazi, 2019).

##### **5.1.1. Comprimés**

Les comprimés sont des formes posologiques solides fabriquées par moulage ou compression qui contiennent une ou plusieurs substances actives. En raison de leurs avantages par rapport à la formulation liquide en termes de stabilité, de commodité pour le patient, de précision de dosage et d'efficacité de production, ils sont la forme posologique la plus utilisée dans le monde (Larry et al., 2021).

### **5.1.2. Gélules (capsules)**

Les gélules sont l'une des formes galéniques orales les plus polyvalentes. Elles se composent d'une enveloppe soluble, dure ou molle, qui contient le principe actif. Habituellement, cette enveloppe est conçue à partir de gélatine animale, mais elle peut aussi être fabriquée à partir de polymères végétariens tels que l'hypromellose, ce qui permet de respecter les exigences éthiques ou religieuses de certains patients.

Principalement destinées à l'administration orale, certaines gélules peuvent également être formulées pour une administration rectale ou vaginale (Augsburger et al., 2016).

### **5.1.3. Poudres**

Les poudres pharmaceutiques sont constituées de principes actifs et d'excipients agglomérés en particules de taille inférieure à 1000 micromètres. Elles peuvent être administrées directement, comme dans le cas des sachets, ou reconstituées sous forme de suspensions ou de liquides (Rahman, 2022).

## **5.2. Formes liquides**

Les formes liquides englobent les solutions, suspensions, émulsions, sirops, et nanoformes conçues pour une administration orale, parentérale ou topique. Leur principal avantage réside dans leur biodisponibilité rapide et leur adaptabilité aux patients ayant des difficultés à avaler (Florence et Attwood, 2021).

## **5.3. Formes semi solides**

Les formes pharmaceutiques semi-solides représentent une classe intermédiaire entre les formes liquides et solides. Elles se caractérisent par une consistance visqueuse, leur conférant des propriétés rhéologiques particulières qui permettent une libération contrôlée du principe actif.

Leur structure microphysique notamment le type d'émulsion et la taille des particules influence de manière significative la biodisponibilité ainsi que l'acceptabilité par le patient dans les traitements topiques. Grâce à leur viscoélasticité, ces formulations assurent une application précise sans écoulement, ce qui les rend particulièrement adaptées aux traitements localisés (Lambert, 2021; Jones et Woolfson, 2022).

### **5.3.1. Pommades**

Les pommades sont des formulations semi-solides principalement employées pour des usages topiques ou pour des instillations dans les cavités corporelles (Müller et al., 2023).

### **5.3.2. Crèmes**

Les crèmes, également appelées émulsions épaissies, sont des substances semi-solides composées d'une phase aqueuse et d'une phase huileuse. Il s'agit de préparations multiphasiques stabilisées grâce à des émulsifiants et des agents épaississants, qui favorisent une application cutanée aisée et une adhérence optimale à la peau (Gupta et al., 2019).

### **5.3.3. Gels**

Les gels pharmaceutiques sont des systèmes viscoélastiques créés par la transformation d'un liquide, habituellement aqueux ou hydroalcoolique, grâce à l'utilisation d'agents gélifiants polymériques (tels que les carbomères ou les alginates) ou de gélifiants à faible poids moléculaire (comme la pectine). Grâce à leur constitution, ils demeurent fluides sous l'action du cisaillement lors de l'application, puis reprennent leur viscosité lorsqu'ils sont au repos (Mooney et al., 2023).

Cette rhéologie adaptative rend leur application plus facile par voie cutanée, oculaire ou vaginale, tout en garantissant une diffusion maîtrisée du principe actif (Bouchemal, 2022).

## **6. Voies d'administration et formes pharmaceutiques des médicaments**

L'administration d'un médicament vise à acheminer la substance active jusqu'à son site d'action afin de produire l'effet thérapeutique souhaité. Le choix de la voie d'administration revêt une importance cruciale, car il influence directement la pharmacocinétique du médicament. Par exemple, la voie intraveineuse (IV) permet une action immédiate, tandis que la voie orale implique divers obstacles, tels que la dégradation enzymatique ou l'effet de premier passage hépatique. Ainsi, chaque voie d'administration est associée à des formes pharmaceutiques spécifiques, choisies en fonction des besoins thérapeutiques et des caractéristiques physico-chimiques de la molécule. Les principales voies utilisées sont indiquées dans le tableau ci-dessous (Brown et al., 2023).

**Tableau 2:** Principales voies d'administration des médicaments et formes galéniques correspondantes (Allen et al., 2017).

<b>Voie d'administration</b>	<b>Formes pharmaceutiques associées</b>
<b>Entérale (voie digestive)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale : comprimés, gélules, solutions, suspensions</li> <li>• Sublinguale / Buccale : comprimés, sprays</li> </ul>
<b>Rectale</b>	Suppositoires, lavements, capsules rectales
<b>Parentérale (voie injectable)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraveineuse (IV) : solutions injectables</li> <li>• Intramusculaire (IM) : solutions, suspensions</li> <li>• Sous-cutanée (SC)</li> <li>• Implant</li> </ul>
<b>Topique / Cutanée</b>	Pommades, crèmes, gels, patchs transdermiques
<b>Muqueuse</b>	Préparations nasales, ophtalmiques, vaginales, buccales
<b>Pulmonaire / Inhalation</b>	Aérosols, inhalateurs, nébuliseur

## 7. Classes thérapeutiques

Les classes thérapeutiques regroupent les médicaments selon leurs propriétés pharmacologiques communes, leurs cibles moléculaires et leurs indications cliniques. Ce qui permet une meilleure compréhension de leurs effets et de leurs applications médicales (Smith et al., 2023).

Les principales classes thérapeutiques incluent :

- ❖ **Analgésiques** : Soulagent la douleur en agissant sur les récepteurs de la douleur ou en inhibant les médiateurs de l'inflammation (ex. : paracétamol, ibuprofène, morphine).
- ❖ **Antibiotiques** : Luttent contre les infections bactériennes en inhibant la croissance ou en détruisant les bactéries (amoxicilline, azithromycine).
- ❖ **Antiviraux** : Traitent les infections virales en empêchant la réplication du virus dans l'organisme (oseltamivir, acyclovir).

- ❖ **Antifongiques** : Combattent les infections dues aux champignons en détruisant leur membrane cellulaire ou en inhibant leur croissance (fluconazole, amphotéricine B).
- ❖ **Anti-inflammatoires** : Réduisent l'inflammation en inhibant la production de médiateurs inflammatoires (diclofénac, prednisone).
- ❖ **Antidépresseurs** : Agissent sur les neurotransmetteurs cérébraux pour traiter la dépression et l'anxiété (fluoxétine, sertraline).
- ❖ **Antihypertenseurs** : Régulent la pression artérielle en agissant sur les vaisseaux sanguins ou les systèmes hormonaux (losartan, amlodipine).
- ❖ **Antidiabétiques** : Aident à réguler le taux de glucose sanguin chez les personnes atteintes de diabète (metformine, insuline).
- ❖ **Anticancéreux** : Inhibent la croissance et la multiplication des cellules tumorales (paclitaxel, cisplatine).
- ❖ **Psychotropes** : Modifient l'activité du cerveau pour traiter divers troubles psychiatriques (diazépam, rispéridon).

Cette classification est essentielle pour la prescription rationnelle et la gestion des interactions médicamenteuses (Wilson et al., 2022).

## **8. Gels topiques**

### **8.1. Définition**

Les gels topiques sont des systèmes semi-solides composés d'un réseau polymère tridimensionnel capable de retenir de vastes volumes d'eau ou d'autres solvants tout en préservant leur structure. Ils sont particulièrement adaptés à l'utilisation sur la peau grâce à leurs remarquables propriétés d'étalement, leur bioadhésivité et leur capacité à hydrater la couche cornée (Siafaka et al., 2023).

### **8.2. Classification**

Les gels topiques se classent généralement en deux grandes catégories selon la nature de leur base : les gels hydrophiles (à base aqueuse) et les gels hydrophobes (à base lipidique).

### 8.2.1. Gel hydrophobe (Lipogels)

Les gels hydrophobes emploient des huiles ou des minéraux en tant que phase continue, qui sont gélifiés par des agents lipophiles (par exemple : cires, silice). Ils optimisent l'infiltration des molécules lipophiles (Okur et Üstündağ Okur, 2022).

### 8.2.2. Gel hydrophile

Les gels hydrophiles sont composés de polymères qui se dissolvent dans l'eau, tels que le carbomère, l'alginate ou l'acide hyaluronique. En présence d'eau, ces polymères créent une structure tridimensionnelle en réseau. Ces gels conviennent parfaitement à la diffusion de substances actives qui se dissolvent dans l'eau (Siafaka et al., 2023).

## 8.3. Voies d'absorption transcutanée

Les médicaments appliqués sur une peau intacte peuvent pénétrer l'organisme via deux voies principales : la voie transépidermique et la voie transappendigée (figure 3).

### 8.3.1. Voie transépidermique

La voie transépidermique consiste en le passage des molécules à travers la couche cornée, qui représente une barrière multicouche complexe composée de cellules mortes (cornéocytes) et de lipides. Elle peut se diviser en deux sous-types :

- **Voie intracellulaire** : les substances hydrophiles ou polaires traversent directement les cellules cornées
- **Voie intercellulaire** : les substances lipophiles ou non polaires diffusent entre les cellules à travers la matrice lipidique.

### 8.3.2. Voie transappendigée

La voie transappendigée exploite les structures annexes de la peau, telles que les glandes sudoripares et les follicules pileux, comme voies de pénétration préférentielles, notamment pour les formulations ciblant une absorption plus rapide (Alkilani et al., 2015).

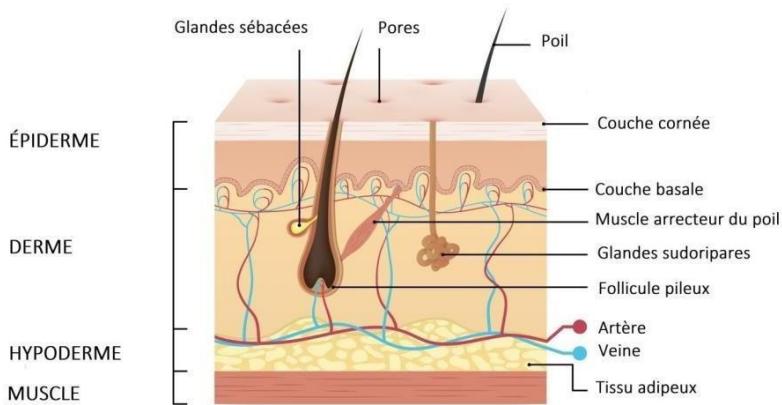


Figure 3: Anatomie de la peau et voies de pénétration (Siafaka et al., 2023).

#### 8.4. Distribution

Le profil de distribution des gels topiques est déterminé par plusieurs facteurs :

- **Ciblage local**

La viscosité des hydrogels influence la rétention du principe actif au niveau de la couche cornée (70 à 90 % de la dose), tandis que la charge électrique du gel affecte la pénétration par les follicules pileux, augmentant son efficacité de 2 à 5 fois pour les gels cationiques.

- **Absorption systémique**

Les médicaments de faible poids moléculaire (< 500 Da) formulés dans des gels aqueux peuvent atteindre un flux transdermique de 15 à 30 %, tandis que les gels occlusifs, grâce à leur effet hydratant, augmentent la biodisponibilité jusqu'à trois fois.

- **Paramètres de formulation**

Parmi les paramètres de formulation, une concentration en polymères, comme 1 à 5 % de Carbomère, peut réduire l'absorption systémique de 40 à 60 %, tandis que l'ajout d'agents favorisant la pénétration, tels que 20 % d'éthanol, peut doubler la délivrance du médicament, tant au niveau local que systémique (Pradhan et al., 2023).

## 8.5. Métabolisme cutané

Les véhicules gélifiés peuvent soit préserver les médicaments contre le métabolisme (via une libération contrôlée), soit l'optimiser (grâce à une activation enzymatique déclenchée par l'hydratation) (Roberts et *al.*, 2022).

## 8.6. Elimination

L'élimination des gels topiques s'effectue principalement par desquamation (60 à 80 % des composants non absorbés), absorption systémique (5 à 15 % des principes actifs de faible poids moléculaire) et évacuation folliculaire (10 à 30 % via le sébum). Ce processus est influencé par la viscosité du gel, la biodégradabilité des polymères et le lavage cutané, qui peut retirer une grande partie des résidus en surface (Tanner et *al.*, 2023).

# 9. Gels médicamenteux

Les gels pharmaceutiques intègrent des principes actifs au sein de leur matrice polymère, ce qui favorise une diffusion maîtrisée et une stabilité accrue des médicaments. Ces dispositifs apportent une solution aux contraintes des crèmes/onguents traditionnels en optimisant la solubilité des médicaments (surtout pour les composés hydrophobes) et en offrant des effets curatifs de longue durée (Siafaka et *al.*, 2023).

## 9.1. Gels transdermiques

Les gels transdermiques sont conçus pour faciliter la pénétration du médicament à travers la barrière cutanée jusqu'à la circulation sanguine. Leur efficacité repose sur plusieurs éléments clés. D'abord, l'utilisation de nanogels tels que le chitosane ou le poloxamer permet de perturber les lipides de la couche cornée, améliorant ainsi la perméation cutanée. Ensuite, l'ajout d'agents favorisant la pénétration, comme les terpènes, contribue à fluidifier la structure lipidique de la peau. Enfin, une affinité optimale entre le principe actif et la matrice polymérique du gel est essentielle pour assurer une libération prolongée et contrôlée du médicament (Siafaka et *al.*, 2023).

## **10. Conditions requise pour les médicaments administrés par voie cutanée**

### **10.1. Bonne tolérance cutanée**

Il est essentiel de garder un pH acide sur la peau (environ 5,5) pour maintenir l'intégrité de la barrière cutanée et réduire au minimum l'irritation. Les compositions qui diffèrent grandement de ce pH pourraient compromettre la barrière cutanée, provoquant une sensibilité accrue ou des réactions allergiques (Marie Lodén, 2016).

### **10.2. Stabilité de la formulation**

La stabilité des formulations topiques est essentielle pour maintenir l'efficacité thérapeutique et la conformité du patient. Des facteurs tels que le pH, la température et la compatibilité de l'excipient doivent être contrôlés avec soin pour éviter la dégradation du principe actif, la séparation des phases ou les changements dans les propriétés rhéologiques. Les essais de stabilité accélérés selon les directives ICH (International Council for Harmonisation)

Sont essentiels pour prédire le comportement de la formulation dans diverses conditions de stockage (Singh et al., 2013).

### **10.3. Pénétration cutanée contrôlée**

Pour une diffusion passive à travers la couche cornée, les caractéristiques idéales d'un principe actif sont : une masse moléculaire < 500 Da, un log P entre 1 et 3, un point de fusion bas (< 200 °C) et une bonne stabilité chimique. Ces critères favorisent la pénétration cutanée et restent essentiels pour l'administration topique (Nastiti et al., 2022).

### **10.4. Conditionnement adéquat**

Un emballage approprié pour les formulations topiques doit :

- Assurer la stabilité de la formulation en la protégeant contre l'humidité, l'oxygène et la lumière.
- Éviter les contaminations microbiennes par l'utilisation de systèmes de fermeture appropriés.
- Rendre l'application plus facile grâce à un dosage exact et pratique.

Les pompes sans air et les tubes multicouches anti-UV sont particulièrement efficaces pour préserver les ingrédients sensibles et améliorer la conformité du patient (Gill et al., 2023).

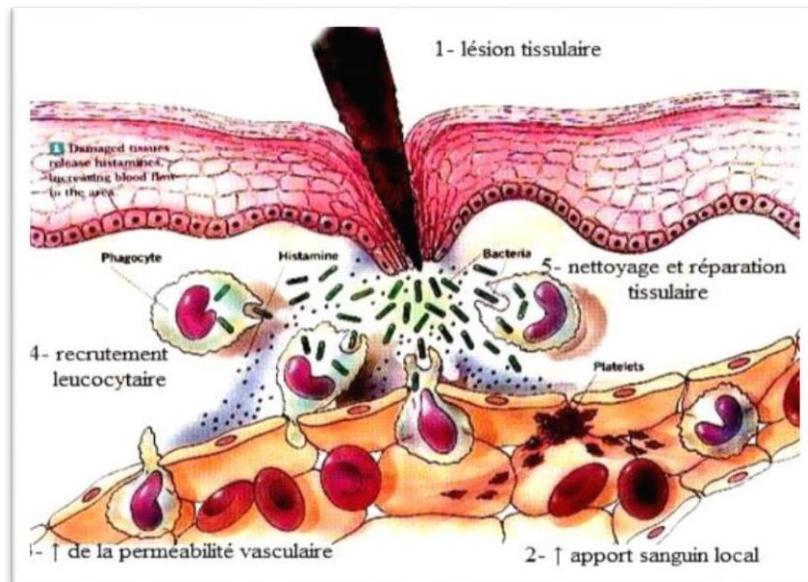
## *Chapitre 2*

### *Anti-inflammatoires et présentation de Gelfen LDM® 5% Gel*

## 1. Inflammation

### 1.1. Définition

L'inflammation est une réponse physiologique coordonnée de l'organisme face à des stimuli nocifs, qu'ils soient physiques, chimiques ou biologiques. Elle se traduit ordinairement par quatre symptômes cardinaux : Rougeur, chaleur, douleur, et lésion fonctionnelle énoncés par Aulus Cornelius Celsius (Schorderet et al., 1998). Elle mobilise divers types cellulaires et médiateurs afin d'éliminer l'agent agresseur et de réparer les tissus lésés, dans le but de rétablir l'homéostasie (Monteiro et Azevedo, 2010). Ce processus est généralement bénéfique, car il permet de défendre l'organisme. Cependant, dans certains cas, l'inflammation peut devenir néfaste, notamment lorsque l'agent pathogène est très agressif ou persistant, selon le siège de l'inflammation, ou en cas de dérèglement du processus inflammatoire (Bounihi, 2016).



**Figure 4:** Principales étapes de la réaction inflammatoire (Bounihi, 2016).

### 1.2. Causes de l'inflammation

Les agressions sont de natures variées. Elles peuvent être traumatiques (coupure, écrasement, entorse, fracture...), chimiques ou physiques (brûlure, gelure, radiations ionisantes...), d'origine infectieuse (infections bactérienne, virale, fungique, parasitaire...), due à des éléments solides endogènes ou exogènes (cristaux d'urate, toxines...) ou encore d'origine allergique (Rahmani, 2017).

### 1.3. Types d'inflammation

Il existe deux types principaux d'inflammation :

- **Inflammation aiguë**

L'inflammation aiguë est une réponse rapide et transitoire de l'organisme face à une agression, durant de quelques minutes à quelques jours. Elle se caractérise par la fuite de protéines et liquides plasmatiques ainsi que par le recrutement de leucocytes vers la zone extravasculaire (Markiewski et Lambris, 2007).

Cette réponse engendre les signes cliniques typiques tels que la rougeur, la chaleur, la douleur, le gonflement et la perte de fonction. Elle implique trois étapes principales : l'augmentation du flux sanguin vers la zone affectée, suivie d'une vasodilatation et d'une perméabilité vasculaire accrue, puis la migration des leucocytes phagocytaires vers les tissus environnants (Schmid-Schönbein, 2006; Markiewski et Lambris, 2007; Kobayashi et *al.*, 2014). Cette réponse implique une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, et la migration des cellules immunitaires (Markiewski et Lambris, 2007). Elle est déclenchée par la reconnaissance des pathogènes via les récepteurs immunitaires, ce qui entraîne la production de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines, PGE2) et l'activation du système du complément (Medzhitov, 2010). Si elle est efficace, l'inflammation se résout grâce à des médiateurs anti-inflammatoires (lipoxines, résolvines, TGF- $\beta$ ) et à l'action des macrophages, favorisant la réparation des tissus (Serhan et Savill, 2005; Serhan, 2007).

- **Inflammation chronique**

L'inflammation chronique est liée à un processus nocif et destructeur, qui se développe de façon lente, discrète et systémique, souvent sans symptômes apparents, on parle alors d'inflammation "sourde" (Pierfederici, 2024). Elle est marquée par l'hyperactivation des cellules immunitaires, qui libèrent des médiateurs pro-inflammatoires en excès. Ces substances échappent aux mécanismes de régulation, ce qui entretient la réaction inflammatoire sur le long terme.

Contrairement à l'inflammation aiguë, l'inflammation chronique peut survenir en l'absence d'un stimulus réel. Elle peut être provoquée par des infections non résolues, des agents physiques ou chimiques que l'organisme ne parvient pas à éliminer, ou encore par une sensibilité génétique (Eaves-Pyles et *al.*, 2008; N. Singh et *al.*, 2019). La persistance de corps étrangers, une exposition continue à certains produits chimiques, des inflammations aiguës répétées ou la présence de certains agents pathogènes spécifiques sont également des causes fréquentes (Ferguson, 2010).

## 2. Anti-inflammatoires

### 2.1. Définition

Les anti-inflammatoires sont des agents pharmacologiques utilisés pour réduire ou inhiber l'inflammation. Leurs principaux objectifs sont de soulager la douleur (effet analgésique), de réduire la fièvre (effet antipyrétique) et de limiter ou d'arrêter les dommages tissulaires causés par les processus inflammatoires. Ces médicaments sont couramment utilisés dans des conditions telles que les maux de tête, les coliques, les rhumes, l'arthrite et d'autres troubles inflammatoires, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques combinées (Foletto et al., 2021).

### 2.2. Types d'anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires se subdivisent en deux grandes familles :

#### 2.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (ou corticostéroïdes) sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles sécrétées par les glandes surrénales, telles que la cortisone et l'hydrocortisone. Très puissants, ils sont utilisés pour contrôler les inflammations sévères ou inappropriées, notamment dans des maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou les allergies graves (Heymonet, 2018).

Leur mécanisme d'action repose principalement sur l'augmentation de la lipocortine, ce qui inhibe la phospholipase A<sub>2</sub> et empêche la libération d'acide arachidonique, ainsi que sur la réduction de la migration des polynucléaires et des macrophages vers le site inflammatoire, et la diminution de médiateurs tels que l'histamine, la sérotonine, la bradykinine, les cytokines et les ions superoxydes (Bounihi, 2016).

Leur emploi prolongé expose à de nombreux effets indésirables, dont l'amincissement de la peau, la fragilité osseuse, et l'apparition possible d'un diabète médicamenteux (Caron, 2006).

#### 2.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments antipyrétiques, anti-inflammatoires et analgésiques qui réduisent la fièvre, calment la douleur et atténuent

L'inflammation (Phillips et Currier, 2004). Ils sont indiqués notamment pour les douleurs musculaires, la dysménorrhée, l'arthrite, la goutte, les migraines et peuvent servir à limiter l'usage d'opioïdes après un traumatisme aigu (Dawood, 2006; Oyler et al., 2015; Shekelle et al., 2017). On les classe selon leur structure chimique : salicylates (aspirine), acides propioniques (ibuprofène, naproxène), acides acétiques (diclofénac, indométhacine), enoliques (méloxicam, piroxicam), anthraniliques (méfénamique) et inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célecoxib, étoricoxib) (Dawood, 2006), avec des formes topiques (gel) pour les tendinites, entorses et traumatismes des tissus mou (Zacher et al., 2008; van den Bekerom et al., 2015; Barkin, 2015).

Leur action repose sur l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX), indispensable à la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxanes (Vane, 1971): en bloquant COX, ils réduisent la vasodilatation, la douleur, la fièvre et l'agrégation plaquettaire. La COX-1, constitutive, participe à la protection de la muqueuse gastrique, à la fonction rénale et à la coagulation, tandis que la COX-2, inducible, produit des prostaglandines pro-inflammatoires ; les AINS non sélectifs inhibent les deux isoformes (efficaces mais irritants pour l'estomac), alors que les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ciblent surtout l'inflammation avec moins d'effets gastriques (Chaiamnuay et al., 2006).

### 3. Présentation de GELFEN LDM ® 5%

#### 3.1. Caractéristiques pharmaceutiques

- ✓ **Nom de la spécialité/ commercial :** GELFEN LDM® 5 % Gel.
- ✓ **Dénomination Commune Internationale « DCI » :** IBUPROFENE.
- ✓ **Nom chimique :** Acide 2-(4-isobutylphényl) propanoïque.

Cette désignation correspond à la structure chimique précise du principe actif utilisé dans le médicament. Ce nom est principalement employé par les chercheurs et les professionnels de la santé pour identifier clairement la molécule (PubChem, 2025).

- ✓ **Dosage :** 5 %
- ✓ **Forme pharmaceutique :** Gel à usage cutané.
- ✓ **Statut :** médicament non soumis à prescription médicale.

Le produit est présenté dans la figure 5.



Figure 5: Emballage de GELFEN LDM ® 5% Gel.

### 3.2. Définition et forme

Le GELFEN® 5% Gel est un médicament générique fabriqué par le laboratoire LDM group, ce qui signifie qu'il répond aux mêmes critères de qualité, d'efficacité, de sécurité et d'innocuité que le médicament de référence (princeps). Le gel GELFEN® 5% est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé pour le traitement local des douleurs musculaires et articulaires bénignes, telles que les tendinites, les entorses, les contusions et les lombalgies aiguës. Il est réservé à l'adulte (plus de 15 ans) et s'applique par voie cutanée directement sur la zone douloureuse ou inflammatoire. Les propriétés chimiques du principe actif ibuprofène sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 3: Propriétés chimiques de principe actif IBUPROFENE.

Dénomination chimique	Acide 2-(4-isobutylphényl) propanoïque.
Formule développée	
Formule moléculaire	<a href="#">C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub></a>
Masse molaire	206.28 g/mol

### 3.3. Composition

Un tube de 50 g de gel contient 5 % d'ibuprofène comme principe actif. Il renferme également plusieurs excipients, notamment du carbomère 980, de la triéthanolamine, 10 g d'alcool éthylique, 10 g de propylène glycol, ainsi que de l'eau purifiée.

### **3.4. Propriétés**

Les informations ci-dessous présentent les principales propriétés du produit, telles qu'elles sont indiquées dans la notice accompagnant le médicament (voir annexe 1).

Classe pharmaco-thérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien en topique

Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.
- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.

Contre-indication : Ce médicament est contre indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnent.
- Grossesse, à partir du début de 6 ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée).
- Peau lésée quel que soit la lésion : dermatoses suivantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

Posologie

- Réserve l'adulte (plus de 15 ans).
- La posologie usuelle est de 1 application, 3 fois par jour.

Mode d'administration

- Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongée, sur la région douloureuse ou inflammatoire.
- Bien se laver les mains après chaque utilisation.

Surdosage

- En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.
- L'application de trop fortes doses peut entraîner l'exacerbation des effets indésirables.

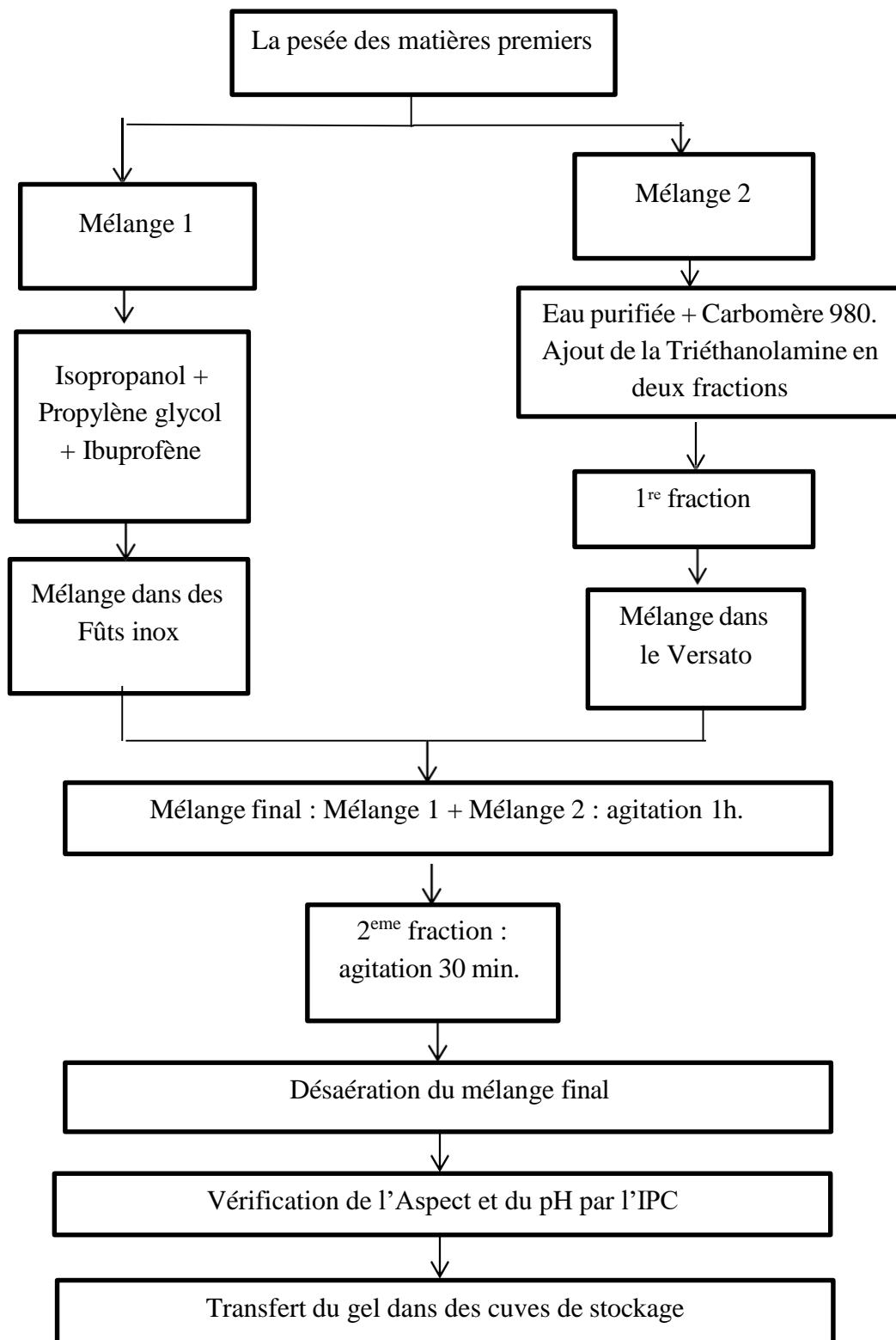
Durée de traitement : le traitement est limité à 5 jours en l'absence de prescription médicale.

Effets indésirables : comme tous les médicaments GELFEN 5% gel est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet :

- Exceptionnellement, peuvent survenir des réactions allergiques : cutanées, respiratoires de type d'asthme, générales.

#### 4. Processus de fabrication du gel à l'ibuprofène

La fabrication du gel à l'ibuprofène se déroule en plusieurs étapes, réparties en deux phases distinctes : la phase alcoolique et la phase aqueuse.



**Figure 6:** Processus de fabrication de GELFEN LDM® 5% Gel.

## **5. Conditionnement**

Le conditionnement constitue une étape essentielle en fin de processus de fabrication, permettant d'assurer la protection, la stabilité et la traçabilité du produit fini. Il est généralement divisé en deux catégories : le conditionnement primaire, en contact direct avec le produit, et le conditionnement secondaire, destiné à regrouper, protéger et identifier les unités primaires. Cette étape se déroule dans une zone dédiée respectant les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

### **5.1. Conditionnement primaire**

Le conditionnement primaire consiste à remplir les tubes de gel selon des règles strictes d'hygiène, de traçabilité et de sécurité, afin de garantir la qualité du médicament dès son emballage initial. Chaque lot fait l'objet d'un suivi rigoureux, et le respect des procédures de nettoyage (vides de ligne) est essentiel pour éviter toute contamination croisée entre les produits sous les conditions (humidité 50%; température  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , la pression  $\geq 1$ ).

#### **5.1.1. Suivi des lots**

Chaque lot dispose de son propre dossier de fabrication. Avant de commencer un nouveau lot, un vide de ligne est obligatoire pour garantir l'absence de résidus du produit précédent.

#### **5.1.2. Vide de ligne**

Le vide de ligne est une opération de nettoyage essentielle dans l'industrie pharmaceutique. Elle vise à garantir la qualité et la sécurité du produit fini en évitant toute contamination croisée entre deux productions successives. Cette procédure peut être générale ou partielle, en fonction du type de transition (changement de produit, de lot ou de dosage). Elle comprend le démontage, le nettoyage et la désinfection des équipements, ainsi que le nettoyage de l'environnement de production.

##### **5.1.2.1. Vide de ligne général**

Effectué lors du passage d'un produit à un autre, entre deux lots différents, après 7 jours consécutifs de production ou lors d'un changement de dosage fort vers faible.

Étapes de la procédure :

- Démontage des pièces de la remplisseuse.

- Nettoyage à l'eau chaude suivi d'un lavage avec une solution de COSA à 70 °C.
- Rinçage à l'eau purifiée.
- Récupération de l'eau de rinçage pour analyse par l'IPC (contrôle en cours de procédé): Vérification du pH et de la conductivité afin de valider l'absence de résidus.
- Désinfection finale à l'alcool à 90 %.
- ✓ Nettoyage complet de la salle, incluant le sol et le plafond à l'aide de SURFANIOS (Détergent désinfectant sols et surfaces).

#### **5.1.2.2. Vide de ligne partiel**

Réalisé lors du passage d'un faible à un fort dosage.

Étapes de la procédure :

- ✓ Nettoyage des pièces de la ligne :
- Rinçage à l'eau chaude.
- Rinçage à l'eau purifiée.
- Désinfection finale à l'alcool 90 %.
- ✓ Nettoyage du sol uniquement à l'aide de SURFANIOS.

#### **5.1.3. Le remplissage en cours**

Vérification de l'aspect du tube, de l'estompage (lisibilité du numéro de lot et de la DDP), et du poids du tube.

Cette étape permet de s'assurer que le conditionnement respecte les normes qualité, même après la fabrication de la masse.



**Figure 7:** Conditionnement primaire, remplissage des tubes.

#### 5.1.4. Gestion des articles de conditionnement

En cas de changement de médicament ou de dosage : les articles sont retournés au dépôt.

Si le produit et le dosage restent identiques ; un retour interne est effectué pour vérifier la quantité restante.

### 5.2. Conditionnement secondaires

Le conditionnement secondaire sert à regrouper, protéger et préparer le produit fini pour sa mise sur le marché. Il permet de garantir que chaque produit est complet (tube + notice), bien présenté, facile à identifier, traçable en cas de problème, et conforme aux exigences de qualité avant d'être distribué.

Après le remplissage des tubes (conditionnement primaire), le processus de conditionnement secondaire se déroule comme suit :

- **Encartonneuse** : une machine automatisée qui saisit les tubes remplis et les insère avec précision dans des étuis en carton.
- **Magasin d'étuis** : Il alimente la chaîne avec les étuis vides (articles de conditionnement secondaires).
- **Magasin de notices** : Une notice est insérée automatiquement dans chaque étui avec le tube.

- **Balance de contrôle :** Chaque étui (tube + notice) est pesé afin de vérifier la conformité du produit, Tout étui non conforme (manque de notice, de tube, ou poids insuffisant) est automatiquement éjecté de la chaîne.
- **Mise en caisse :** Les étuis conformes sont regroupés dans des cartons d'expédition pour le stockage et la distribution. Cette étape est effectuée dans le dépôt, à l'aide d'une étiqueteuse automatique qui appose les vignettes réglementaires sur chaque boîte de médicament.

## *Chapitre 3*

# *Paramètres à maîtriser dans l'industrie Pharmaceutique*

## **1. Qualité**

Selon la norme ISO (International Standard Organisation) 9000:2015, la qualité est bien définie comme : "Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences" (ISO, 2015).

Quand on parle de "qualité du médicament" dans le cadre des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), il s'agit de la qualité à atteindre pour répondre aux besoins des patients. Cela correspond à la qualité définie et validée dans le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (Hir et al., 2009) .

## **2. Assurance qualité**

Selon la norme ISO 9000:2015, l'assurance qualité est définie comme la « partie du management de la qualité visant à donner la confiance qu'un produit ou un service satisfera aux exigences en matière de qualité » (ISO, 2015).

L'assurance qualité est un concept large qui englobe tous les éléments pouvant, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. En industrie pharmaceutique, elle représente l'ensemble des mesures prises pour garantir que les médicaments fabriqués répondent aux critères de qualité requis pour leur usage prévu (Hir et al., 2009).

Elle comprend notamment les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD), ainsi que le contrôle qualité.

### **2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), telles que définies par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), sont un ensemble de règles et de directives qui font partie intégrante de l'assurance qualité. Elles ont pour objectif de garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de manière constante, selon des normes strictes adaptées à leur usage. Elles assurent également que chaque produit répond aux exigences définies dans son autorisation de mise sur le marché.

Selon l'OMS, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont structurées en neuf chapitres essentiels, couvrant tous les aspects nécessaires pour garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques :

- Gestion de la qualité
- Personnel
- Locaux et matériel
- Documentation
- Production
- Contrôle de la qualité
- Fabrication et analyse en sous-traitance
- Réclamations et rappel de médicaments
- Auto-inspection

## **2.2. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)**

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sont un ensemble de principes et de règles destinés à garantir la qualité, la fiabilité, la cohérence et la traçabilité des données générées lors des études non cliniques, notamment des essais de sécurité des produits chimiques, pharmaceutiques ou biologiques. Ces pratiques assurent que les résultats sont crédibles, reproductibles et acceptés par les autorités réglementaires (Handbook: Good Laboratory Practice, 2001).

## **3. Contrôle qualité**

La garantie d'un médicament sûr, efficace et conforme aux normes de qualité constitue un enjeu majeur dans l'industrie pharmaceutique, mettant en évidence le rôle essentiel du contrôle qualité dans ce secteur (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), 2023).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le contrôle qualité est défini comme l'ensemble des mesures visant à s'assurer qu'un produit pharmaceutique répond aux spécifications requises pour son usage, incluant l'échantillonnage, les tests analytiques, la documentation ainsi que les procédures d'organisation et de libération des lots. Ce contrôle garantit que les matières premières,

les articles de conditionnement et les produits finis ne sont pas libérés pour utilisation, vente ou distribution sans que leur qualité ait été validée (OMS, 2023).

Ainsi, le contrôle qualité, composante essentielle des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), englobe toutes les opérations nécessaires pour garantir la conformité et la sécurité des médicaments tout au long de la chaîne de production (Hir et al., 2009).

### **3.1. Contrôle physico-chimique**

Le contrôle physico-chimique est l'ensemble des analyses et essais destinés à vérifier la conformité des caractéristiques physiques et chimiques d'une substance ou d'un produit pharmaceutique, en se référant aux monographies de la Pharmacopée.

Ces essais permettent de garantir la qualité, l'identité, la pureté et la teneur d'un produit, en utilisant des techniques comme la spectroscopie, chromatographie, pH-mètre, titrage, analyse gravimétrique, etc. (Ph. Eur, 2023).

Le contrôle physicochimique se fait sur les :

**3.1.1. Matières premières :** Ce terme regroupe l'ensemble des composants utilisés au début du processus de fabrication, notamment les matières premières de départ, les réactifs et les solvants, destinés à la production des intermédiaires ou des substances actives.

L'analyse des matières premières a pour objectif principal leur identification, suivie de leur caractérisation, afin de s'assurer de leur conformité avant leur incorporation dans le processus de production (ANSM, 2015).

**3.1.2. Formes intermédiaires :** correspondent aux substances produites durant les différentes étapes de fabrication d'une substance active, lesquelles nécessitent encore des modifications moléculaires ou des purifications avant d'être transformées en substance active finale.

Selon le procédé de production, ces intermédiaires peuvent être isolés ou rester en phase (ANSM, 2015).

**3.1.3. Produit fini :** ce sont des produits contenant des principes actifs pharmaceutiques conformes à la composition qualitative et quantitative approuvée dans l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique (ANSM, 2015).

Les contrôles sur produit fini sont effectués après le conditionnement au niveau du laboratoire de contrôle qualité tels que : essai de dissolution, essai de substances apparentées, dosage des PA...etc.

- ✓ Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)

La chromatographie liquide à haute performance (CLHP ou HPLC) est une technique physique de séparation en phase liquide. Elle permet de séparer un échantillon en ses composants constitutifs par répartition entre une phase mobile et une phase stationnaire contenue dans une colonne. La HPLC est largement utilisée pour l'analyse quantitative de produits pharmaceutiques, biomolécules, polymères et autres composés organiques (Ornaf et Dong, 2005).

La phase mobile, solvants organiques, est pompée sous haute pression à travers une colonne contenant la phase stationnaire. Les molécules de l'échantillon, injecté en faible volume, interagissent différemment avec la phase stationnaire et la phase mobile, ce qui entraîne leur séparation selon leur polarité.

La concentration des analytes est enregistrée à l'aide d'un détecteur situé à la sortie de la colonne permettant ainsi la génération d'un chromatogramme (Malviya et Sharma, 2010).

### **3.2. Contrôle microbiologique**

Le contrôle microbiologique dans le secteur pharmaceutique a pour principal objectif de garantir que les produits destinés à l'homme sont exempts de microorganismes nuisibles et présentent une charge microbienne conforme aux spécifications réglementaires. Véritable pilier de l'assurance qualité, les tests microbiologiques constituent la barrière finale contre les risques biologiques avant la libération d'un lot, assurant ainsi la sécurité du patient, la stabilité du produit et la fiabilité des procédés de fabrication (Sandle, 2017; FDA, 2018).

#### **4. Pharmacopée**

La pharmacopée est un document officiel qui rassemble l'ensemble des normes et exigences de qualité applicables aux médicaments et aux substances entrant dans leur fabrication. Elle définit les méthodes d'analyse, les contrôles physico-chimiques et microbiologiques, ainsi que les spécifications à respecter pour garantir l'innocuité, l'efficacité et la conformité des produits pharmaceutiques. Ayant force de loi dans les pays qui l'adoptent, elle constitue une référence réglementaire incontournable (EDQM, 2023).

Parmi les différentes pharmacopées existantes, la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) constitue un exemple de référence. Élaborée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (EDQM), elle fournit des monographies détaillées sur les substances actives, les excipients, les formes pharmaceutiques, ainsi que des procédures rigoureuses de contrôle microbiologique, contribuant ainsi à l'harmonisation de la qualité pharmaceutique en Europe (Sandle, 2016; Vela et Guimarães, 2017; (EMA), 2021).

#### **5. Autorisation de mise sur le marché**

Depuis son instauration en 1965, l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) représente le fondement du cadre réglementaire européen. Le dossier d'autorisation de mise sur le marché, qui se divise en quatre sections : pharmaceutique, toxicologique, pharmacologique et clinique, doit fournir des preuves solides de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Cette démonstration s'appuie sur un équilibre délicat entre des données scientifiques impartiales et une appréciation du rapport bénéfice/risque, ce dernier étant constamment réexaminé après l'AMM (Pignarre et Goemaere, 2017).

#### **6. Modalités de maîtrise des risques selon l'approche 5M**

L'approche des 5M (Main-d'œuvre, Matière, Méthode, Milieu, Moyens) représente un outil essentiel dans l'analyse des risques associés à la validation des méthodes analytiques en industrie pharmaceutique. Selon une étude menée sur 42 validations HPLC, 68 % des écarts critiques observés trouvent leur origine dans l'interaction entre ces différents facteurs. Le recours au diagramme d'Ishikawa permet de représenter visuellement ces interdépendances en amont de la

validation, en conformité avec les principes de gestion des risques énoncés par la ligne directrice ICH Q9 (Lebrun et al., 2015).

Ishikawa a grandement contribué à l'amélioration de la gestion de la qualité grâce à son diagramme en arêtes de poisson, largement utilisé pour l'analyse des causes profondes et la gestion des risques dans les industries, notamment pharmaceutique (Almeida et Basu, 2020).



**Figure 8:** Approche structurée d'analyse des défaillances par le diagramme d'Ishikawa (Almeida et Basu, 2020).

## 7. Validation ET qualification

La validation des procédés et la qualification des équipements sont deux composantes essentielles et complémentaires des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

La validation s'applique à l'ensemble du cycle de vie d'un procédé, depuis sa conception jusqu'à son suivi en routine, en passant par les étapes de développement, de mise en œuvre et de contrôle continu. Elle vise à démontrer, de manière documentée, que le procédé produit de façon constante un produit conforme aux critères de qualité préétablis.

La qualification, quant à elle, concerne spécifiquement les équipements et s'effectue selon un enchaînement d'étapes clés :

- Qualification de l'installation : Vérification que l'équipement est installé conformément aux spécifications techniques du fabricant et aux exigences réglementaires.
- La Qualification Opérationnelle: Évaluation du fonctionnement de l'équipement dans ses plages opérationnelles définies, pour garantir sa capacité à exécuter les fonctions attendues.
- Qualification des Performances : Confirmation que l'équipement fonctionne correctement dans des conditions réelles de production, en reproduisant les performances attendues de manière constante (Vesper et Margolis, 2017).

## *Chapitre 4*

## *Matériel et Méthodes*

Le présent travail ayant pour objet le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'un produit fini, à savoir le gel dermique Gelfen 5 % à base d'ibuprofène, a été réalisé au sein du laboratoire de l'entreprise pharmaceutique LDM. Ce contrôle a été effectué conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne, 11<sup>e</sup> édition, ainsi qu'aux indications du dossier technique fourni par le laboratoire. Les analyses ont permis de vérifier la conformité du produit selon les normes en vigueur, tout en respectant les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

## **1. Présentation du Laboratoire de Diagnostic Maghrébins**

LDM Laboratoires de Diagnostic Maghrébins est une société algérienne, un groupe en pleine expansion avec plus de 700 collaborateurs, une équipe pluridisciplinaire compétente qui fait aujourd'hui la fierté d'un des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique et parapharmaceutique en Algérie.

L'histoire de LDM remonte à 1997 lorsque les frères EL HAMMOUCHI ont décidé de fonder une société d'importation de médicaments à Constantine dans la région d'EL-Khroub. Avec l'expérience acquise au fil des ans et le nombre de partenaires en constante augmentation, la société a créé sa première unité de production. Aujourd'hui, plus de 700 employés travaillent chaque jour pour accomplir la mission commencée il y a 25 ans.

En tant qu'entreprise familiale, LDM a une vision à long terme. Les enjeux en matière de santé sont énormes, surtout depuis la pandémie de Covid-19. Le groupe en est conscient et travaille chaque jour pour satisfaire ses partenaires avec des médicaments à réelle valeur ajoutée répondant aux besoins des patients.

Les principales activités de l'industrie pharmaceutique LDM se déclinent comme suit :

- Production sous licence : Certaines spécialités pharmaceutiques sont fabriquées en partenariat avec des laboratoires internationaux, dans le cadre d'accords de licence.
- Production locale : D'autres spécialités sont développées et fabriquées localement, valorisant le savoir-faire national en matière de médicaments génériques.
- Importation et distribution : LDM assure l'importation ainsi que la distribution de produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques sur le marché national.

- Production et mise sur le marché : LDM prend en charge la fabrication, le conditionnement et la commercialisation de ses produits.
- Recherche et innovation : L'entreprise est également investie dans la formulation et le développement de nouveaux produits pharmaceutiques.

Les informations de contact de LDM sont les suivantes :

- Raison sociale : LDM groupe
- Forme juridique : Société à Responsabilité Limité (S.A.R.L)
- Adresse : Zone industrielle Oued Hamimime – El Khroub 25100 – Constantine – ALGÉRIE.



**Figure 9:** Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM (Google Maps par satellite).

### 1.1. Différents services, structure de l'industrie pharmaceutique

Le site de production LDM Groupe, est structuré en plusieurs départements interconnectés, chacun ayant des missions spécifiques pour assurer la qualité, la sécurité et la conformité des produits pharmaceutiques. Cette organisation permet une gestion efficace des flux de matières premières, de la production, du contrôle qualité et de la logistique, garantissant ainsi des produits finis sûrs et conformes aux exigences réglementaires.

## 1.2. Gamme de produits et engagement thérapeutique des laboratoires LDM

Les laboratoires LDM offrent aux patients une vaste gamme de médicaments génériques et princips sous forme de comprimés, capsules, sachets, gels, crèmes, sirops et onguents.

- Antipsychotiques et Antiépileptiques (Levetiracetam 250mg et 500mg).
- Antihypertenseurs (AMLODIPINE 5mg et 10mg).
- Hypolipémiants (statines et fibrates) (Atorvastatine LDM 10 mg, 40 mg et 80 mg).
- Antidiabétiques oraux (GLIMEPIRIDE 2mg et 3mg).
- Antiasthmatiques / Anti-leucotriènes (MONTEKAST 5mg et 10mg).
- Antifongiques (FLUCONAZOLE 50mg et 150mg).
- Antihistaminiques (LEVOCETIRIZINE 5mg).
- Antispasmodiques gastro-intestinaux (DICETEL 100 mg et 50mg).
- Anti-inflammatoires / Antalgiques / Anti Rhumatismaux (IBUPROFENE LDM® 5% – Gel).
- Dermocorticoïdes et soins topiques (TERBINAFINE 1%, Cream).
- Régulateurs hormonaux / Endocrinologie (CABERGOLINE 0,5 mg).

## 1.3. Validation et audit

L'audit est une inspection générale qui vise à vérifier la conformité des activités d'un laboratoire ou d'une entreprise aux normes en vigueur. Elle peut être réalisée par un organisme externe, tel qu'un partenaire, un client ou une autorité réglementaire, notamment lorsqu'il valide le laboratoire pour la première fois ou périodiquement. En général, cette validation n'est que provisoire, car il est nécessaire de procéder à des réévaluations régulières pour s'assurer du maintien de la conformité. Le but de l'audit est de s'assurer que tout processus est réalisé selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, les Bonnes Pratiques de Laboratoire, les procédés internes, les exigences légales, l'hygiène, la sécurité et la traçabilité.

L'inspection, généralement exhaustive, peut couvrir l'ensemble des services de l'entreprise, depuis la réception et l'analyse des échantillons jusqu'à la libération du produit fini, en incluant les services informatiques, les ressources humaines et même la conception des locaux. Parallèlement, des audits internes sont réalisés par l'organisme lui-même à l'aide d'une équipe pluridisciplinaire,

Qualifiée. Ces audits, qu'ils soient planifiés ou inopinés, visent à détecter les non-conformités potentielles, à corriger les écarts et à renforcer en continu l'efficacité du système qualité.

## **2. Contrôle physico-chimique du produit fini**

A la fin du processus de fabrication, le produit final de Gelfen LDM® 5%, subi une série de tests pour l'évaluation de certaines qualités, à savoir l'aspect, l'uniformité de masse, Potentiel Hydrogène, viscosité, l'uniformité de teneur en principe actif, ainsi que le dosage du PA et les substances apparentées. Le contrôle est fait sur deux lots respectivement 25235, 25234.

### **2.1. Aspect**

Le caractère du gel a été examiné visuellement afin de vérifier qu'il était limpide, exempt de bulles d'air et de particules étrangères, et qu'il dégageait une odeur caractéristique d'éthanol.

### **2.2. pH**

Le pH de la solution est déterminé à l'aide d'un pH-mètre (METTLER TOLEDO) et doit être compris entre 6,5 et 7,5.

### **2.3. Test de viscosité**

La viscosité du gel Gelfen 5 % est mesurée à l'aide d'un viscosimètre rotatif (Brookfield), conformément à la Pharmacopée Européenne, 11ème édition. Ce test permet de vérifier la consistance du gel et d'assurer une bonne application sur la peau.



**Figure 10:** viscosimètre rotatif de type Brookfield.

#### 2.4. Masse unitaire et Masse moyenne

Pour chaque lot, 10 tubes sont sélectionnés de manière aléatoire. Ils sont pesés une première fois remplis (sans bouchon), puis une seconde fois après vidage, à l'aide d'une balance analytique (Radwag). Le contenu moyen est déterminé par soustraction des masses pour chaque lot.

**Norme:** Le contenu moyen ne doit pas être inférieur à 50g.

Le contenu individuel ne doit pas être inférieur à 45 g (90% du contenu moyen).

**Tableau 4:** Contrôle du contenu des tubes – Niveaux S1 et S2 selon les critères d'acceptation.

Niveau	Nombre d'unités examinées	Critères d'acceptation
S1	10	Aucune unité n'est inférieure à 45 g (90% du contenu du tube).
S2	20	La moyenne des 30 unités (S1+S2) est $\geq$ 50g. au maximum 1 unité peut etre inférieure a 45 g (90% du contenu du tube)

#### 2.5. Identification

L'ibuprofène est identifié par comparaison de son temps de rétention sur les chromatogrammes de l'essai et du témoin.  $tr(\text{standard}) \simeq tr(\text{Essai})$ .

## 2.6. Dosage du principe actif

Le dosage de l'ibuprofène contenu dans le gel GELFEN® 5 % (tube de 50 g) est réalisé par HPLC (Waters e2695). L'analyse repose sur la préparation de plusieurs solutions : une solution standard d'ibuprofène, une solution d'essai, ainsi qu'une solution blanche (avec une phase mobile).Toutes les solutions sont filtrées à l'aide d'un filtre pour seringue en nylon (Ajaxchrom, diamètre 35 mm, porosité 0,45 µm), puis introduites dans des vials et placées dans le carrousel de l'HPLC.



**Figure 11:** Appareil HPLC (chromatographie liquide à haute performance).

### 2.5.1. Conditions chromatographique pour dosage

Les conditions chromatographiques utilisées pour l'analyse de l'échantillon sont présentées dans le tableau suivant.

**Tableau 5:** Conditions opératoires du dosage de principe actif (ibuprofène) par HPLC.

<b>Colonne</b>	ZORBAX ECLIPSE C18 150mm x 4.6, 5µm ou équivalente.
<b>Phase mobile</b>	Acide phosphorique 85% à 0.01 M: Acetonitrile (60:40 V/V).
<b>Débit</b>	2 ml/min.
<b>Longueur d'onde</b>	220 nm.
<b>Volume d'injection</b>	10µl.
<b>Température</b>	25°C.
<b>Temps d'analyse</b>	15min.

## 2.5.2. Conformité du système

Les paramètres étudiés pour vérifier la conformité du système réalisé sur la solution standard (contenant de l'ibuprofène) sont les suivants :

### 2.5.2.1. RSD (relative déviation standard)

En HPLC, la répétabilité est un paramètre essentiel pour valider une méthode analytique et garantir la précision des résultats. Elle est évaluée à partir de la déviation standard relative (RSD) de la surface des pics d'un analyte, calculé sur six injections répétées du même échantillon. Les pharmacopées comme l'USP (Pharmacopée des États-Unis) et la JP (Pharmacopée Japonaise) exigent cette évaluation pour vérifier la fiabilité du système, en fixant des limites acceptables de RSD pour l'aire de crête ou le rapport avec un étalon interne. Il est exprimé en pourcentage et est calculé à partir de l'écart-type ( $\sigma$ ) et de la moyenne (M) des données :

$$\text{RSD (\%)} = \frac{\sigma}{M} \times 100$$

- $\sigma$ : représente l'écart-type des aires mesurées lors des six injections de la solution standard.
- M: la moyenne des six aires mesurées pour le pic d'ibuprofène.

Conformément aux exigences de validation, la valeur du RSD doit être inférieure ou égale à 2,0 % pour être acceptable.

### 2.5.2.2. Facteur de symétrie

Le facteur de symétrie est un paramètre chromatographique qui permet d'évaluer la forme d'un pic, en vérifiant s'il est bien centré et équilibré autour de son sommet, comme dans une distribution gaussienne idéale. Dans le cadre de cette méthode, il doit être compris entre 0.5 et 1.5 afin de garantir une bonne qualité de séparation et une interprétation fiable des résultats.

Le facteur de système numérique d'un pic est donné par cette relation :

$$As = \frac{W0.005}{2d}$$

Avec :

- W0.05 : largeur du pic au vingtième de sa hauteur
- d : distance entre la perpendiculaire abaissée du maximum du pic et le bord d'entrée du pic au vingtième de sa hauteur

### 2.5.2.3. Résolution

La résolution chromatographique est définie dans la Pharmacopée Européenne comme le paramètre mesurant la séparation de deux pics adjacents dans une chromatographie. Elle est définie par l'équation suivante :

$$Rs = 2 \times \frac{tR1 - tR2}{w1 + w2}$$

- tR1 et tR2 : sont les temps de rétention des deux substances (en minutes).
- w1 et w2 : sont les largeurs des pics à la base (en minutes).

Une valeur élevée de Rs indique une meilleure séparation entre les composés analytiques.

### 2.5.2.4. Recouvrement

Le facteur de recouvrement, exprimé en pourcentage, permet d'évaluer la justesse d'une méthode analytique en mesurant la capacité à retrouver une quantité connue d'un analyte après son ajout à une matrice. Il est calculé selon la formule suivante :

$$Recouvrement(%) = \frac{Aessai}{Astd} \times \frac{Pessai}{Pstd} \times 100$$

- A essai : aire du pic ou réponse du composé dans l'échantillon dopé.
- A std: aire du pic ou réponse du standard pur.
- P essai: concentration réelle de la substance dans l'échantillon.
- P std: concentration du standard utilisé.

#### ❖ Calcul du volume total de la phase mobile

Le volume total nécessaire pour l'analyse est calculé à partir de la formule suivante :

$$\text{Volume total} = \text{Nombre d'injections} \times \text{Débit (mL/min)} \times \text{Temps d'analyse (min)}.$$

Le nombre d'injections indiqué provient de la Séquence d'injection, qui présente le détail des injections à effectuer lors de l'analyse. Ce nombre d'injections comprend :

- 6 injections pour le standard 1 (STD 1).
- 2 injections pour le standard 2 (STD 2).
- 6 injections pour les échantillons (lot 23534 et lot 23535).
- 1 injection pour le blanc.
- 2 injections pour la vérification.
- Une marge pour toute erreur ou relecture supplémentaire.

Ainsi, le nombre total d'injections est de 25 injections.

La phase mobile est composée de l'acide phosphorique et de l'acétonitrile (600 mL/400 mL). Agiter doucement pour homogénéiser la phase mobile.

#### ➤ Solutions nécessaires

##### **Solution standard (STD) à (1000 µg/mL d'ibuprofène)**

**STD 1** : Prélever 25,6 mg d'ibuprofène standard et le transférer dans une fiole jaugée de 25 mL. Ajouter 20 mL de phase mobile, puis agiter jusqu'à dissolution complète. Compléter ensuite jusqu'au trait avec la même phase mobile. La solution est ensuite placée dans un bain à ultrasons pendant 5 minutes pour une homogénéisation optimale.

**STD 2 :** Un prélèvement de 25,7 mg d'ibuprofène standard est effectué, puis soumis à la même procédure que celle appliquée au STD 1.

### Solution essai Solution d'essai à (1000 µg/mL d'ibuprofène)

- **Lot N° 23534**

Une masse de 1,11 g du produit fini est prélevée à partir d'un mélange homogène obtenu à partir de trois tubes sélectionnés au hasard parmi dix tubes du lot 23534 du produit fini. Puis transfère dans 50 ml de la phase mobile. Ce mélange vise à assurer la représentativité de l'échantillon par rapport à l'ensemble du lot analysé (équivalent à environ 55,5 mg d'ibuprofène si le dosage théorique est de 5%). La concentration théorique en ibuprofène est ajustée en fonction du contenu réel.

- **Lot N°23535**

Le produit fini est traité de la même manière que le lot précédent (1,24 g). La phase mobile est utilisée directement comme témoin.

#### Séquence d'injection :

N°	Injections	Nombre d'injections
1.	Blanc	1
2.	STD	6
3.	E	3

#### ❖ Formule de calcul

Calculer la teneur d'ibuprofène selon la formule suivante

$$\text{Ibuprofène \%} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{25} \times \frac{50}{Pe} \times \frac{T}{100} \times \frac{100-LOD}{100} \times 100$$

Dans Laquelle :

Ae : Aire du pic d'ibuprofène dans la solution Essai.

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

Ps: La prise de la solution standard en mg.

Pe : La prise de la solution essai x 50

Ts : Titre d'ibuprofène standard (%mg/mg) sur sa base anhydre.

LOD: Teneur en Eau d'ibuprofène standard (%m/m).

Norme: [95%-105%] de la teneur théorique déclarée en Ibuprofène.

## **2.7. Substances apparentées**

L'analyse des substances apparentées dans le gel GELFEN® 5 % est réalisée par HPLC, selon une méthode visant à détecter et quantifier l'impureté E ainsi que d'éventuelles autres impuretés, susceptibles d'apparaître pendant la fabrication ou la conservation de produit.

Cette analyse repose sur la préparation de plusieurs solutions de référence (standard, système, placebo, etc.), ainsi que de la solution d'essai.

Après injection de ces différentes solutions selon une séquence définie, la teneur en impuretés est déterminée à l'aide d'un calcul spécifique basé sur les aires des pics chromatographiques obtenus.

### **2.7.1. Conditions chromatographiques pour substances apparentées**

Les principales conditions chromatographiques utilisées pour l'analyse des substances apparentées dans le gel GELFEN® 5 %, sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 6:** Conditions chromatographiques pour l'analyse des substances apparentées.

<b>Colonne</b>	ZORBAX ECLIPSE C18 150mm x 4.6, 5µm ou équivalente.
<b>Phase mobile</b>	Acide phosphorique 85% à 0.01 M: Acetonitrile (60:40 V/V).
<b>Débit</b>	2 ml/min.
<b>Longueur d'onde</b>	220 nm.
<b>Volume d'injection</b>	20µl
<b>Température</b>	25°C.
<b>Temps d'analyse</b>	22min.

➤ **Solutions nécessaires**

- **Phase mobile** : Pour préparer une solution à 0,01 M, 0,68 mL d'acide phosphorique concentré (85 %) sont dilués dans 1000 ml d'eau purifiée.
- **Solution standard de l'impureté E (500 µg/mL)** : Préparer une solution à 500 µg/mL en introduisant 10 mg d'impureté E, puis ajouter 12 mL de phase mobile et agiter pour homogénéisation.
- **Solution standard mère (1000 µg/mL d'ibuprofène)** : Introduire 20 mg d'ibuprofène standard, puis ajouter 12 mL de phase mobile, Agiter.
- **Solution standard (STD) (6 µg/mL d'ibuprofène et 6 µg/mL d'impureté E)**:300 µL de la solution standard de l'impureté E (STD E) et 150 µL de la solution standard mère d'ibuprofène sont introduits dans 12 mL de phase mobile, puis agités.
- **Solution de la conformité du système (SST) (Impureté E : 6 µg/mL ; Ibuprofène : 2000 µg/mL)** : Introduire 20 mg d'ibuprofène standard, puis ajouter 120 µL de la solution standard de l'impureté E et 4 mL de phase mobile. Agiter.
- **Solution d'essai (E)** : Le produit fini (1 g, équivalant à 50 mg d'ibuprofène) est introduit dans 10 mL de phase mobile et soumis à une agitation de 5 minutes, afin d'obtenir une solution d'essai à 2000 µg/mL d'ibuprofène.
- **Solution placebo** : On mélange 950 mg de placebo avec 10 mL de phase mobile, suivi d'une agitation de 5 minutes pour homogénéisation.
- **Solution témoin (blanc)**: La phase mobile a été utilisée directement comme témoin.

### Séquence d'injection

N°	Injections	Nombre d'injections
1	Blanc	2
2	Placebo	2
3	SST	2
4	STD	5
5	E	2

❖ **Calcul de l'impureté E**

Calculer la teneur de l'impureté E selon la formule suivant:

$$Impureté \% (m/m) = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{20} \times \frac{0.3}{25} \times \frac{1}{25} \times \frac{25}{Pe} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{(100 - LOD)}{100} \times 100$$

Dans laquelle:

Ae: Aire du pic de l'impureté E dans la solution Essai.

As: Aire moyenne du pic de l'impureté E dans la solution standard.

Pe: La prise de l'impureté E en mg.

Pe: La prise d'Essai \*50.

Te: Titre de l'impureté E standard (m/m) sur sa base anhydre.

LOD: Teneur en eau de l'impureté E standard (m/m%).

❖ **Calcul des impuretés non spécifique**

Calcul de l'impureté non spécifique selon la formule suivante:

$$Impureté \% (m/m) = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{20} \times \frac{0.15}{25} \times \frac{25}{Pe} \times \frac{25}{Pe} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{(100 - LOD)}{100} \times 100$$

Dans laquelle:

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

As: Aire moyenne du pic de l'ibuprofène dans la solution standard.

Ps: La prise de l'ibuprofène en mg.

Pe: La prise d'Essai \*50.

Te: Titre de l'ibuprofène standard (m/m) sur sa base anhydre.

LOD: Teneur en eau de l'ibuprofène standard (%m/m).

Calculer le total de l'impureté selon la formule suivante:

$$total des Impureté \% = sommes de toutes impureté$$

**Norme :**

- Impureté E:  $\leq 0.3\%$
- Impureté non spécifiée :  $\leq 0.3\%$

- Total des impuretés  $\leq 0.5\%$
- La résolution entre le pic de l'impureté E et celui de l'ibuprofène dans la solution SST est  $\geq 1$ .
- RSD de l'aire du pic d'ibuprofène dans les 5 injections de la solution standard est  $\leq 15\%$ .
- Le facteur de symétrie du pic d'ibuprofène dans la solution standard est compris entre 0,4 et 1,5.
- Le facteur de symétrie du pic de l'impureté E dans la solution standard est compris entre 0,6 et 1,5.

### **3. Contrôle microbiologique de produit fini**

Le contrôle microbiologique du gel à l'ibuprofène Gelfen 5 % a pour objectif de s'assurer de la conformité du produit aux exigences des pharmacopées européennes la 11ème édition, consiste à effectuer le dénombrement des germes aérobies totaux et à s'assurer de l'absence de certains germes spécifiés dans l'échantillon analysé. Le contrôle microbiologique du gel à l'ibuprofène Gelfen 5 % a été effectué sur le lot n°25235, selon la fréquence prévue dans le plan de contrôle de l'entreprise.

#### **3.1. Préparation de la solution mère de l'échantillon**

Les échantillons sont prélevés au hasard et à différents niveaux de production pour chaque lot de GELFEN® 5 % à analyser.

Une masse de 10 g de gel GELFEN® 5 % est pesée à l'aide d'une balance analytique. Elle est ensuite transférée dans un Erlenmeyer stérile contenant 90 mL de solution tampon peptonée au chlorure de sodium (pH 7,0) avec 0,5 % de Tween 80, afin d'obtenir un rapport de dilution de 1/10 g/mL. Le mélange est soigneusement homogénéisé à l'aide d'un vortex, de temps à autre.

##### **3.1.1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux et les levures et moisissures**

Le contrôle microbiologique des produits pharmaceutiques non stériles, comme les gels, inclut le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et des levures et moisissures totales (DMLT). Ces analyses reposent sur la numération des unités formant colonies (UFC) et visent à évaluer la contamination microbienne globale.

Selon les exigences de la Pharmacopée Européenne (EDQM, 2023) et la norme ( ISO, 2023), les seuils acceptables sont fixés à moins de 100 UFC/g pour le DGAT et à moins de 10 UFC/g pour le DMLT.

❖ **Ensemencement en profondeur**

Le milieu TSA est utilisé pour la culture des bactéries (DGAT). 1 mL d'une deuxième dilution 1/100 g/mL est introduit dans chaque boîte.

Le milieu SDA est utilisé pour la culture des levures et des moisissures (DMLT). 1 mL de la première dilution 1/10 g/mL est introduit dans chaque boîte.

Les boîtes sont soigneusement mélangées en effectuant des mouvements en forme de "C" et de "8", puis sont retournées.

Les milieux de culture TSA sont incubés à 30–35 °C (médiane 33 °C) pendant 3 à 5 jours, tandis que les milieux SDA sont incubés à 20–25 °C (médiane 23 °C) pendant 5 à 7 jours.

Un témoin négatif est préparé pour chaque type de dénombrement.

Après la période d'incubation, le comptage des colonies est effectué pour chacune des boîtes des deux milieux. Le dénombrement des colonies est effectué sur les deux boîtes de gélose. Le nombre d'UFC est calculé selon la formule suivante :

**N1**=nombre de colonies dénombré sur la boîte 1/dilution.

**N2**=nombre de colonies dénombré sur la boîte 2/dilution.

Dilution= $10^{-2} g/ml$  pour le paramètre DGAT.

Dilution= $10^{-1} g/ml$  pour le paramètre DMLT.

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

Nombre d'UFC/g=  $(N1+N2)/2$

**Tableau 7:** Limites acceptables de contamination microbiologique (UFC/g).

Normes Germes dénombrés	Produit conforme	
	Limite d'acceptation	Limite maximale
<b>DGAT</b>	$\leq 10^2$ UFC/g	$\leq 2 \times 10^2$ UFC/g
<b>DMLT</b>	$\leq 10$ UFC/g	$\leq 2 \times 10$ UFC/g

### 3.1.2. Recherche des germes spécifiés

#### 3.1.2.1. Recherche de *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* est toujours un agent pathogène humain majeur qui est à la fois commensal de la peau et du nasopharynx et un agent causant des maladies graves. Des données récentes indiquent qu'il contribue à 20 à 30 pour cent des infections nosocomiales, y compris les infections bactériennes liées aux dispositifs médicaux, tandis que sa prévalence dans la communauté augmente avec l'émergence de souches résistantes (Tong et al., 2015).

#### Préparation de l'échantillon et pré-incubation

- Un volume de 10 mL de la solution mère (dilution 1/10) est ensemencé dans 100 mL du milieu liquide TSB (milieu aux peptones de caséine et de soja) additionné de 0,5 % de Tween 80.
- Le mélange est homogénéisé, puis est incubé à 30 à 35 °C (médiane 33 °C) pendant 18 à 24 heures.

#### Sélection et subculture

- Un ensemencement en surface est réalisé sur gélose Chapman, puis les boîtes sont incubées, fonds tournés vers le haut, avec le témoin négatif, à une température de 30 à 35 °C (médiane 33 °C) pendant 18 à 72 heures.

Le gel GELFEN® 5 %, est conforme si aucune des colonies des types décrits n'est observée ou si les tests de confirmation d'identification sont négatifs.

La croissance de colonies jaunes/blanches entourées d'une zone jaune indique la présence possible de *Staphylococcus aureus*, confirmé par des tests d'identification.

### **3.1.2.2. *Pseudomonas aeruginosa***

Cette bactérie opportuniste est un agent pathogène nosocomial majeur, connu pour sa résistance aux antibiotiques et sa capacité à provoquer des infections graves chez les personnes atteintes d'immunodéficience ou de maladies chroniques (Moradali et al., 2017; Pang et al., 2019).

#### **Préparation de l'échantillon et pré-incubation**

- Un volume de 10 mL de la solution mère est prélevé, puis est ensemencé dans 100 mL du milieu liquide TSB contenant 0,5 % de Tween 80.
- Le mélange est homogénéisé, puis est incubé à 30–35°C (médiane 33°C) pendant 18 à 24 heures.

#### **Sélection et subculture**

- Un ensemencement en surface est réalisé sur milieu gélose cétrimide.
- Les boîtes sont retournées, puis sont incubées à 30–35°C (médiane 33°C) pendant 18 à 72 heures, avec le témoin négatif.

Le gel GELFEN® 5 %, est conforme à l'essai si l'on n'observe pas de colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

La croissance de colonies fluorescentes suggère la présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*. Toutefois, cette présence doit être confirmée par des tests d'identification appropriés.

### 3.1.2.3. Les entérobactéries et d'autres bactéries Gram négatives

Les Enterobacteriaceae sont une grande famille bactérienne qui comprend des centaines d'espèces et une quarantaine de genres largement répartis dans l'environnement, le tractus digestif des animaux et le corps humain. Leur nom, dérivé des mots grecs *enteron* (intestin) et *bakterion* (petite baguette), reflète leur lien fréquent avec le système digestif, où elles peuvent être des commensales ou des agents pathogènes (Janda et Abbott, 2021).

#### ✓ Préparation de l'échantillon et pré-incubation

- Une solution mère est préparée en transférant 10 g de gel GELFEN 5 % dans un Erlenmeyer stérile contenant 90 mL de milieu TSB additionné de 0,5 % de Tween 80. Ce mélange joue à la fois le rôle de diluant et de solution de neutralisation.
- Le mélange est effectué, puis est incubé à une température de 20–25°C (médiane 23°C) pendant un temps suffisant pour assurer la revivification des bactéries, mais insuffisant pour permettre leur multiplication (généralement deux heures, mais pas plus de 5 heures).
- Une série de dilutions décimales est effectuée pour obtenir 0,1 g, 0,01 g et 0,001 g de produit, avec le même diluant (TSB + 0,5 % de Tween 80), en transférant 10 mL de la culture bactérienne revivifiée dans 90 mL du même diluant.

#### ✓ Sélection et subculture

- 10 mL de chacune des dilutions équivalant à 0,1 g, 0,01 g, et 0,001 g sont prélevés pour être transférés dans un flacon stérile contenant 100 mL du milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel.
- Les flacons sont incubés à une température de 30–35°C (médiane 33°C) pendant 18 à 48 heures.
- Après incubation, un ensemencement en surface est effectué sur une boîte pétrier contenant du milieu gélose à la bile-violet-rouge avec glucose (VRBG), préalablement coulé et solidifié, en transférant 0,1 mL du milieu enrichi provenant de chacun des flacons contenant le milieu Mossel.

- Les boîtes sont incubées à 30–35 °C (médiane 33 °C) pendant 18 à 24 heures pour observer le développement des colonies.

Le gel GELFEN® 5 %, est conforme à l'essai si l'on n'observe pas la croissance des colonies, ou s'il ne dépasse pas 10 UFC/g.

La croissance des colonies bien développées, généralement constituant un résultat positif.

Noter la plus petite quantité de produit qui donne un résultat positif et la plus grande quantité de produit qui donne un résultat négatif.

Le nombre probable des bactéries est déterminé à l'aide du tableau suivant :

**Tableau 8:** Seuils réglementaires de contamination bactérienne par quantité de produits.

Résultats obtenu pour chaque quantité de produit			Nombre probable de bactéries par gramme de produit
0.1g	0.01g	0.001g	
+	+	+	$> 10^3$
+	+	-	$< 10^3$ et $> 10^2$
+	-	-	$< 10^2$ et $> 10$
-	-	-	$< 10$

# *Chapitre 5*

## *Résultats et Discussion*

Dans ce chapitre sont présentés les résultats obtenus lors du contrôle qualité du Gelfen 5% afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 11ème édition.

## **1. Contrôle physico-chimique du Gelfen LDM® 5% Gel de 50 g**

### **1.1. Aspect**

Le résultat de l'aspect de Gelfen LDM® 5% Gel est représenté dans la figure ci-dessous.



**Figure 12:** Aspect visuel du gel à l'ibuprofène.

Cette figure montre que le gel est limpide exempte de bulles d'air et de particules étrangères, d'odeur caractéristique d'éthanol.

Ce résultat indique que l'aspect du gel répond aux exigences de la pharmacopée européenne 11ème édition.

### **1.2. pH**

Les résultats du test de pH du gel représenté dans le tableau sont effectués sur les lots 25234 et 25235.

**Tableau 9:** Résultats du test de pH du gel pour les lots 25234 et 25235.

<b>Test</b>	<b>N° de lot</b>	<b>Norme</b>	<b>Résultat</b>
<b>pH</b>	25234	6.5_7.5	7.19
	25235		7.20

Les valeurs obtenues, respectivement 7,19 et 7,20 pour les deux lots 25234 et 25235, se situent dans l'intervalle conforme à la norme (6,5–7,5).

Ces résultats indiquent que le gel est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne 11<sup>e</sup> édition concernant le pH.

### **1.3. Test de viscosité**

Le test de viscosité a été effectué à l'aide d'un viscosimètre Brookfield DV-E, en utilisant la broche n°6 à une vitesse de 12 RPM. Notre gel a présenté une viscosité de 32 830 cP, traduisant une bonne consistance du gel, avec une texture épaisse, non collante, et offrant une adhérence satisfaisante à la peau.

### **1.4. Contenu moyen / Uniformité de masse**

Pour cette analyse, 10 tubes provenant de deux lots différents ont été pesés. Chaque tube a d'abord été pesé rempli (sans bouchon), puis vidé et à nouveau pesé. La masse nette de chaque échantillon a ensuite été déterminée par différence entre la masse pleine et la masse vide. La norme impose que le contenu moyen ne soit pas inférieur à 50 g, et que le contenu individuel de chaque tube ne soit pas inférieur à 45 g, soit 90 % du contenu moyen.

Les résultats obtenus concernant l'uniformité de masse sont présentés dans les tableaux 10 et 11.

**Tableau 10:** Contrôle de la masse nette Lot N° 23534.

<b>N° de lot</b>	<b>Tubes</b>	<b>Tubes remplis</b>	<b>Tubes vides</b>	<b>Masse nette</b>
<b>25234</b>	1	56.2702	5.4742	50.796
	2	56.2942	5.431	50.8632
	3	56.3023	5.2802	51.0221
	4	56.1457	5.3935	50.7522
	5	56.7362	5.4602	51.276
	6	56.3072	5.5214	50.7858
	7	56.2726	5.4751	50.7975
	8	52.3246	5.429	46.8916
	9	56.3202	5.4586	50.8616
	10	56.0975	5.4088	50.6887
	<b>Min</b>	49.6		
	<b>Max</b>	51.3		
	<b>Moy</b>	50.5		

Le contenu moyen est de 50,5 g, ce qui est conforme puisqu'il dépasse la limite minimale de 50 g.

La masse minimale individuelle est de 49,6 g, ce qui est également conforme car elle est supérieure à 45 g, soit 90 % du contenu moyen.

La masse moyenne des tubes testés est homogène et donc est conforme à la norme prescrite par la Pharmacopée Européenne 11ème édition.

**Tableau 11:** Contrôle de la masse nette Lot N° 23535.

N° de lot	Tubes	Tubes remplies	Tubes vides	Masse nette
25235	1	55.8972	5.3291	50.5681
	2	55.9451	5.4866	50.4585
	3	55.7723	5.408	50.3643
	4	55.901	5.8787	50.0223
	5	55.9896	5.4587	50.5309
	6	55.7695	5.4746	50.2949
	7	55.8914	5.5194	50.372
	8	55.611	5.3289	50.2821
	9	55.7651	5.4745	50.2906
	10	55.3706	5.408	49.9626
	Min	50.0		
	Max	50.6		
	Moy	50.3		

Le contenu moyen est de 50,3 g, ce qui est conforme puisqu'il est supérieur à la limite minimale de 50 g.

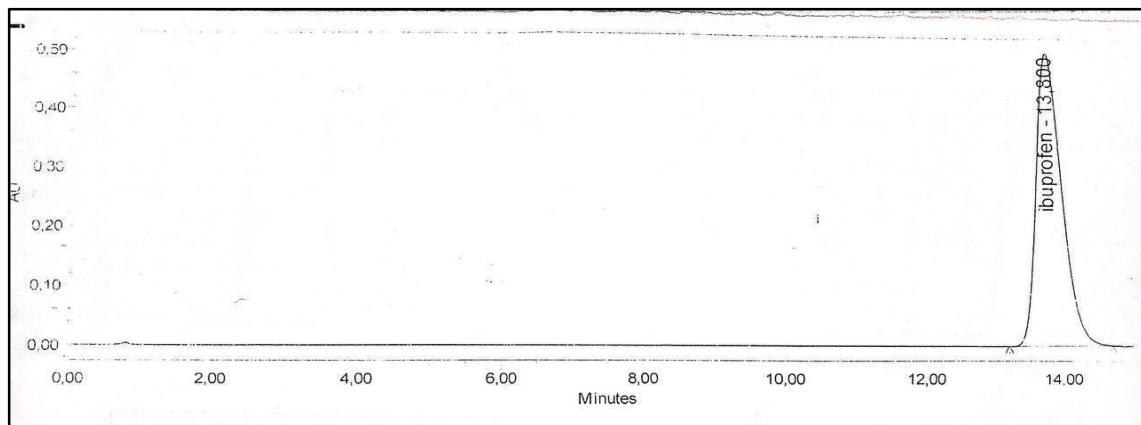
La masse minimale individuelle est de 50,0 g, ce qui est également conforme car elle dépasse les 45 g, soit 90 % du contenu moyen.

La masse moyenne des tubes testés est homogène et donc est conforme à la norme prescrite par la Pharmacopée Européenne 11ème édition.

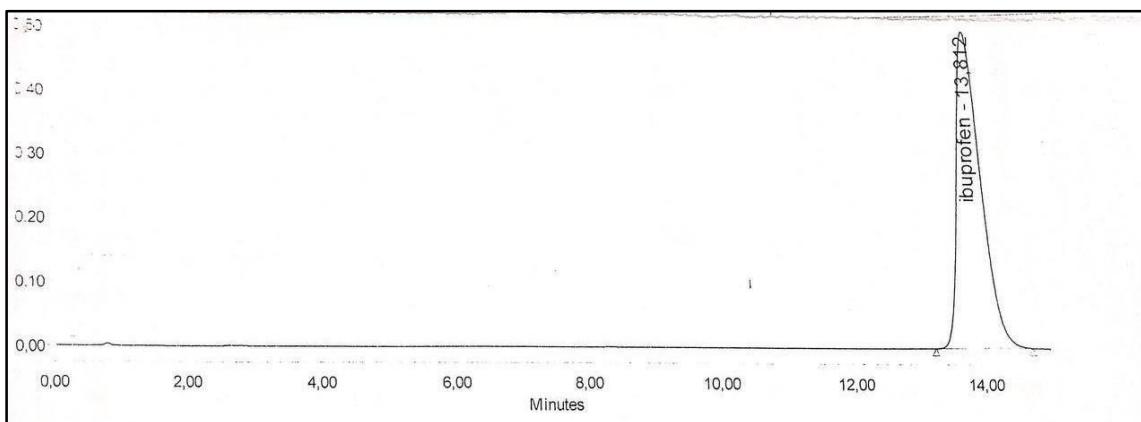
### 1.5. Identification par HPLC

Les figures 13 à 18 et 19 à 24 représentent respectivement les chromatogrammes d'identification de l'Ibuprofène dans la solution standard et essai.

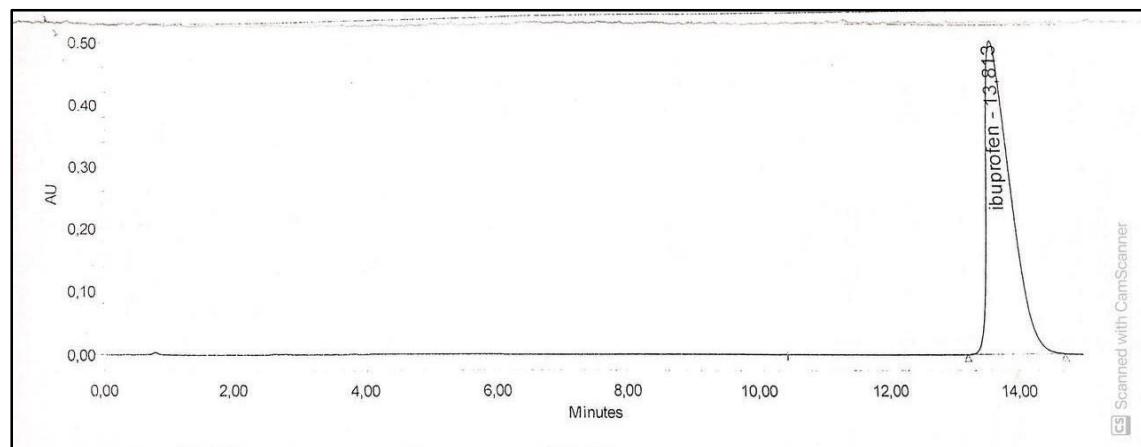
Les chromatogrammes obtenus après dosage par HPLC sont représentés ci-dessous :



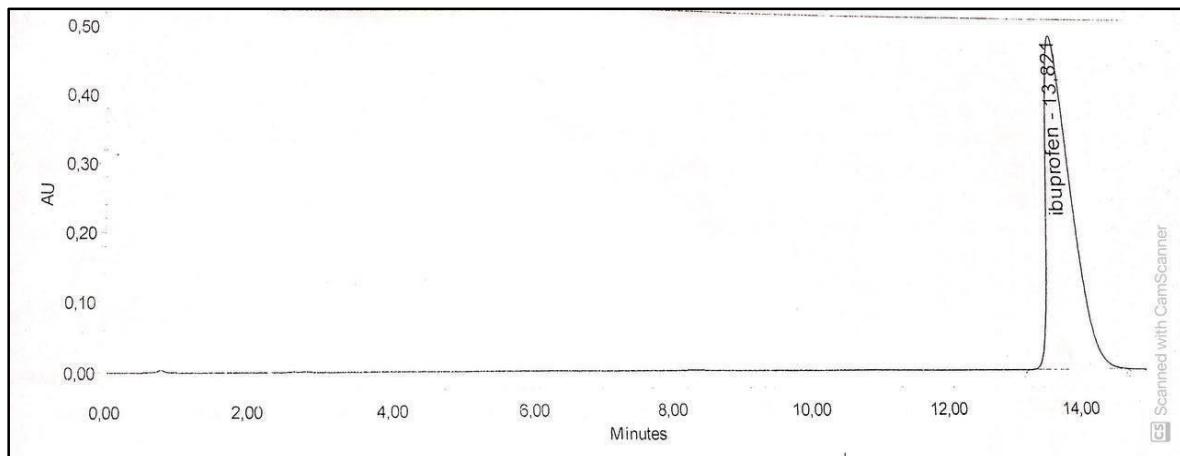
**Figure 13:** Chromatogramme de l'injection 1 du standard d'ibuprofène..



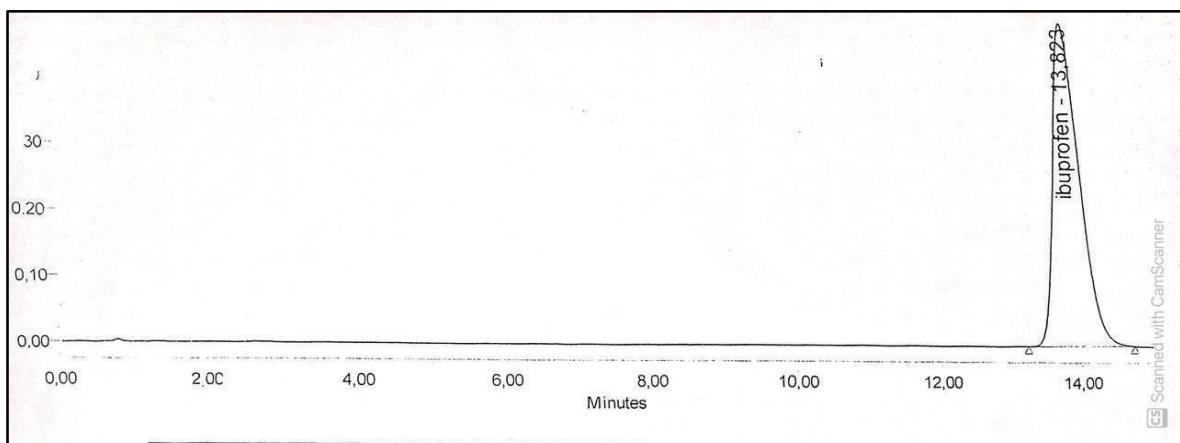
**Figure 14:** Chromatogramme de l'injection 2 du standard d'ibuprofène..



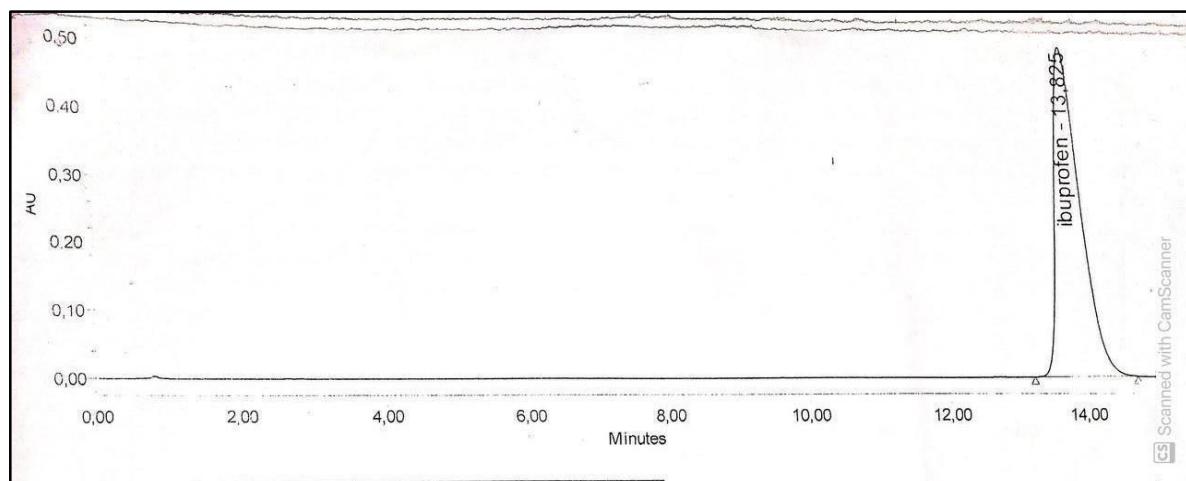
**Figure 15:** Chromatogramme de l'injection 3 du standard d'ibuprofène.



**Figure 16:** Chromatogramme de l'injection 4 du standard d'ibuprofène.

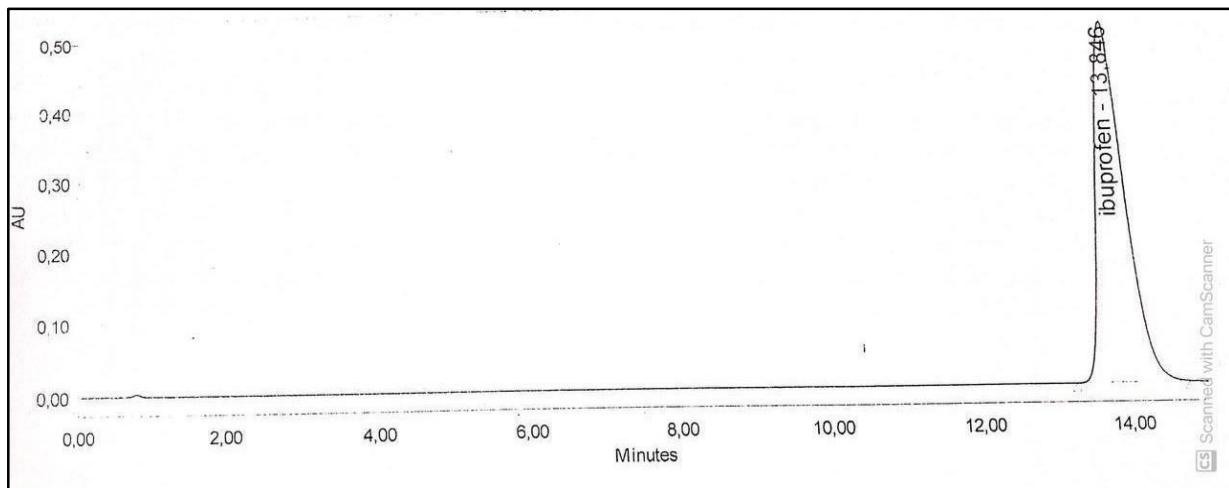


**Figure 17:** Chromatogramme de l'injection 5 du standard d'ibuprofène.

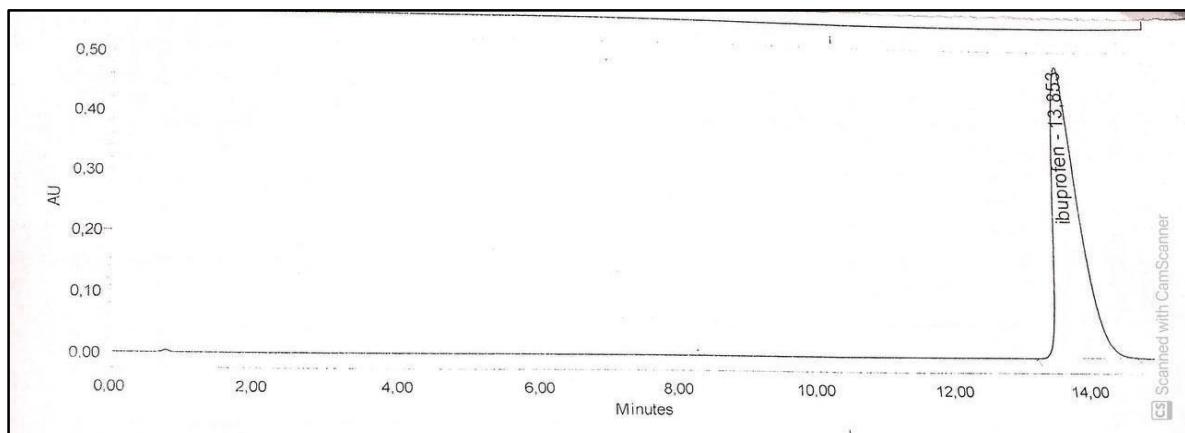


**Figure 18:** Chromatogramme de l'injection 6 du standard d'ibuprofène.

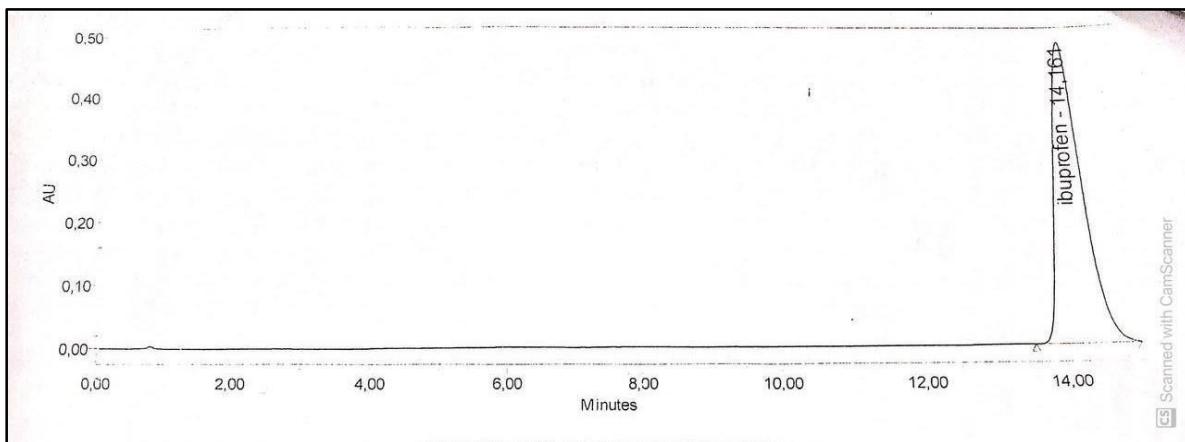
La solution standard (figures 13 à 18) présente un temps de rétention moyen de 13,8157 minutes pour le pic principal, tel qu'observé à partir des chromatogrammes.



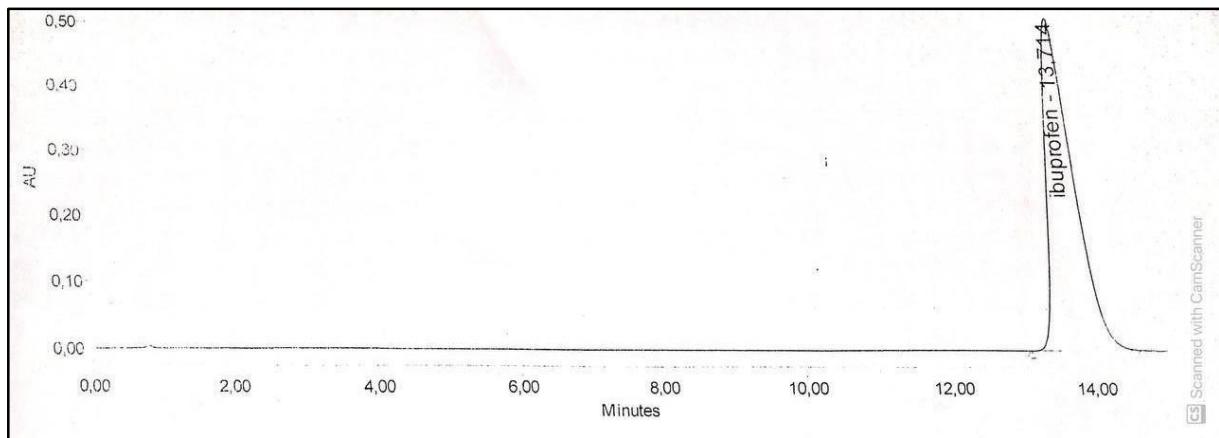
**Figure 19:** Chromatogramme de l'injection 1 du lot n° 23534.



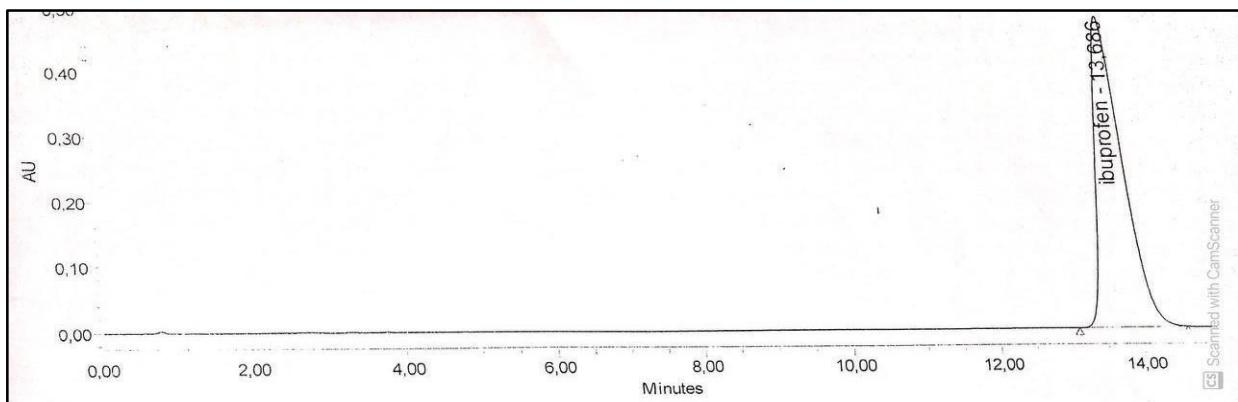
**Figure 20:** Chromatogramme de l'injection 2 du lot n° 23534.



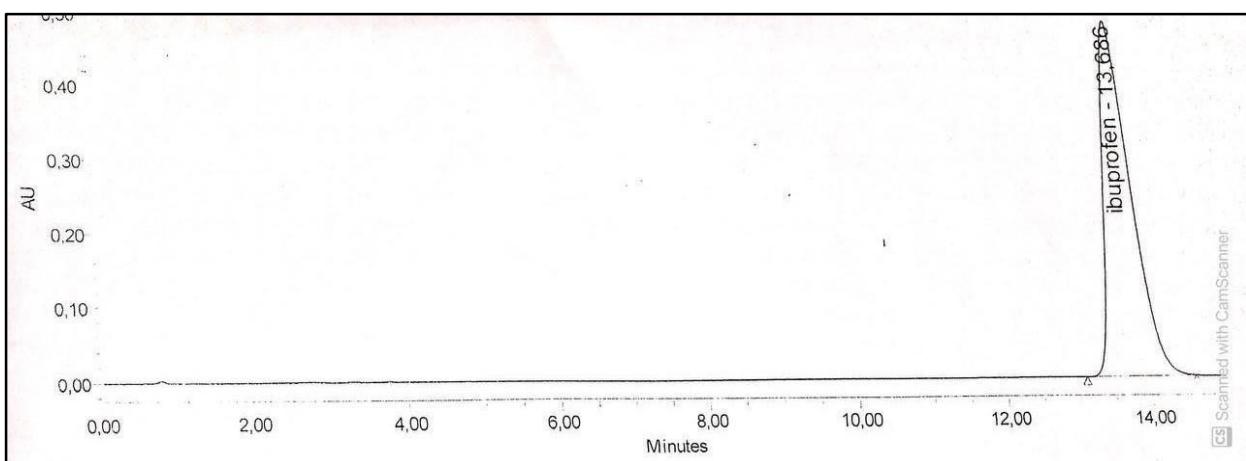
**Figure 21:** Chromatogramme de l'injection 3 du lot n° 23534.



**Figure 22:** Chromatogramme de l'injection 1 du lot n° 23535.



**Figure 23:** Chromatogramme de l'injection 2 du lot n° 23535.



**Figure 24:** Chromatogramme de l'injection 3 du lot n° 23535.

Pour les échantillons à analyser, le temps de rétention moyen observé pour le lot n° 23534 est de 13,9533 minutes, tandis que celui du lot n° 23535 est de 13,6943 minutes.

Les temps de rétention moyens des lots n° 23534 (13,9533 minutes) et n° 23535 (13,6943 minutes) ont été comparés à celui de la solution standard (13,8157 minutes). Les valeurs étant très proches, cela confirme que le pic principal observé dans les chromatogrammes des solutions d'essai correspond bien à celui de l'ibuprofène.

Ci-dessous un tableau récapitulatif des résultats obtenus pour les différents échantillons.

**Tableau 12:** Temps de rétention du standard et des deux lots analysés pour l'identification de l'ibuprofène.

Échantillon	Nombre d'injections	Tr (min)	Moyenne (min)
STD 1	1	13.8	13.8157
	2	13.812	
	3	13.813	
	4	13.821	
	5	13.823	
	6	13.825	
Lot 23534	1	13.846	13.9533
	2	13.853	
	3	14,161	
Lot 23535	1	13.714	13.6943
	2	13.686	
	3	13.683	

## 1.6. Dosage du principe actif

Le dosage du principe actif dans le gel a été dosé par HPLC. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

**Tableau 13:** Dosage du principe actif (ibuprofène) par HPLC.

Désignation	injection	Aire (u.a)	Aire moyenne (u.a)	Ecart type relatif (RSD)%
<b>STD 1</b>	1	13029146	13052168	0.2
	2	13041960		
	3	13101348		
	4	13058454		
	5	13018690		
	6	13063409		
<b>STD 2</b>	1	13000392	12974623	0.3
	2	12948854		
<b>Lot 23534</b>	1	13019582	12973275.33	
	2	13001753		
	3	12898491		
<b>Lot 23535</b>	1	13043926	12878820.67	
	2	12796068		
	3	12796468		

### Formule de calcul

Le calcul de la teneur d'ibuprofène est réalisé selon la formule suivante

$$\text{Ibuprofène\%} = \frac{A_e}{A_s} \times \frac{P_s}{25} \times \frac{50}{P_e} \times \frac{T}{100} \times \frac{100-LOD}{100} \times 100$$

**Tableau 14:** Teneurs des essais pour le dosage de l'Ibuprofène dans le produit fini.

	Ae (u.a)	A std (u.a)	P std (mg)	Pe (mg)	Ts (%mg/mg)	LOD (%m/m)	%	Moy %	Conformité
<b>Lot 23534</b>	13019582	13052168	25.6	1.01	100.8	0.2	100.7	101.4	Conforme
	13001753	13052168	25.6	1.01	100.8	0.2	100.6		
	12898491	13052168	25.6	1.01	100.8	0.2	100.8		
<b>Lot 23535</b>	13043926	13052168	25.6	1.006	100.8	0.2	100.3	101.0	Conforme
	12796068	13052168	25.6	1.006	100.8	0.2	100.4		
	12796468	13052168	25.6	1.006	100.8	0.2	100.4		

- Lot n°23534 : 101,4 %
- Lot n°23535 : 101,0 %

Ces valeurs se situent toutes deux dans l'intervalle de conformité spécifié par la norme, qui est de 95 % à 105 % de la teneur théorique déclarée. Par conséquent, les deux lots sont conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne 11 édition.

### Conformité du système

- Le facteur de recouvrement a été évalué en comparant les réponses analytiques obtenues pour deux standards d'ibuprofène de concentrations connues. Le résultat obtenu est de 101 %, ce qui est conforme aux critères d'acceptation généralement admis, situés entre [98 % - 102 %]

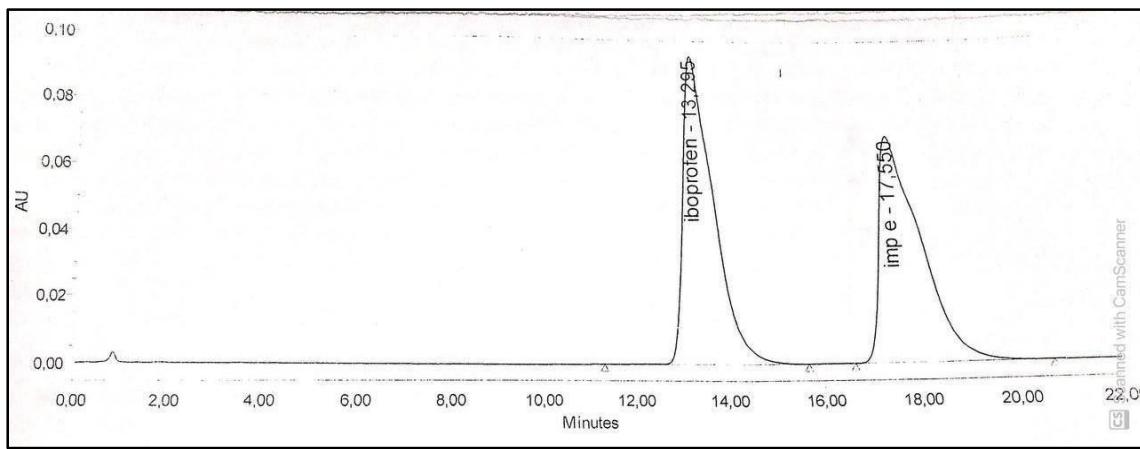
Cette conformité reflète la validité de la méthode analytique, en démontrant sa capacité à doser correctement l'ibuprofène, et donc à garantir des résultats fiables et reproductibles.

- La valeur de l'écart-type relatif (RSD) calculée par le système pour la solution standard contenant de l'ibuprofène est de 0,2 % pour le STD 1 et de 0,3 % pour le STD 2. Ces résultats respectent la norme d'acceptation définie dans le dossier technique, qui exige un RSD inférieur à 2 %.

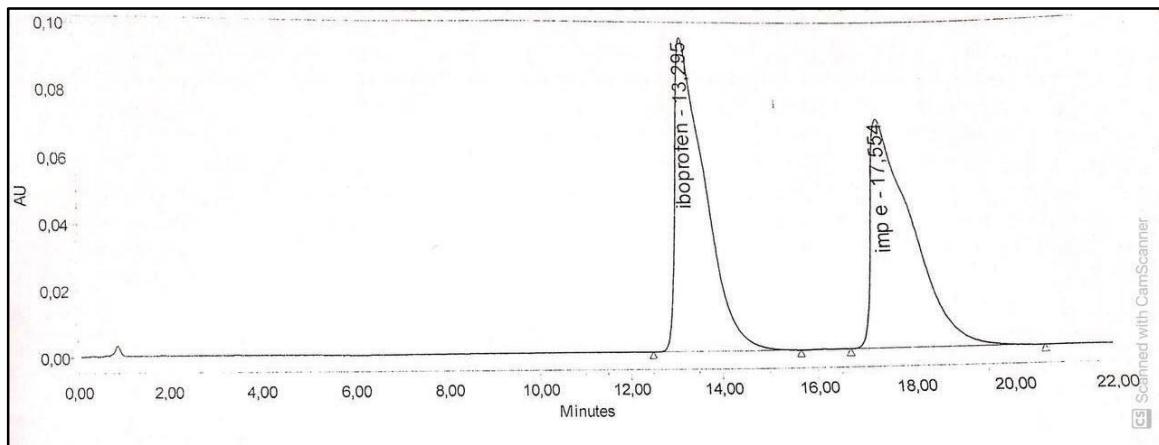
- La valeur de facteur de symétrie calculée par le système pour la solution standard contenant de l'ibuprofène est de 1.26 pour le STD 1 .Cette résultats respecte la norme d'acceptation définie dans le dossier technique, qui exige un facteur de symétrie entre [0.5 - 1.5].

### 1.7. Substances apparentées

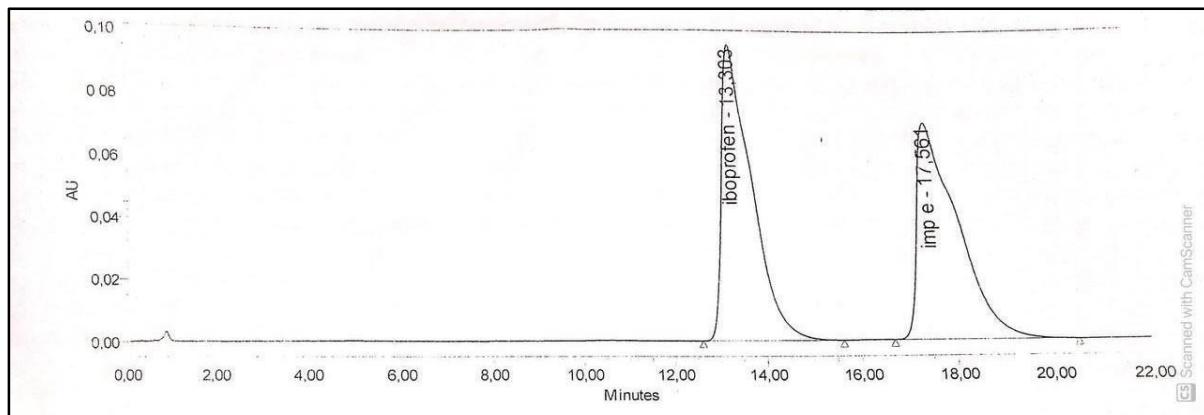
L'analyse des substances apparentées dans le gel GELFEN® 5 % a été réalisée par HPLC, selon les exigences de la Pharmacopée Européenne 11ème édition. Les résultats de cette analyse sont présentés par les figures 25-34.



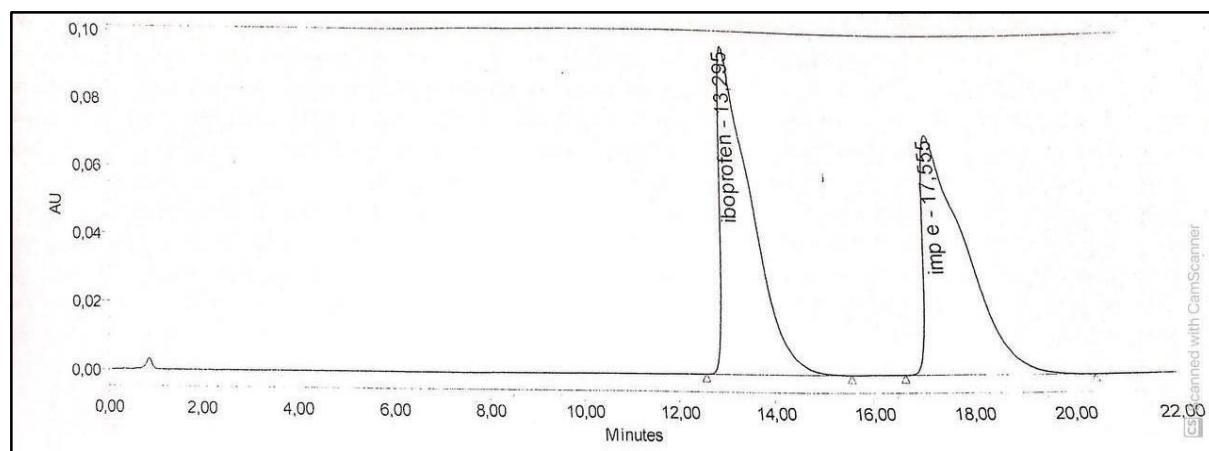
**Figure 25:** Chromatogramme de l'injection 1 d'ibuprofène et impureté E.



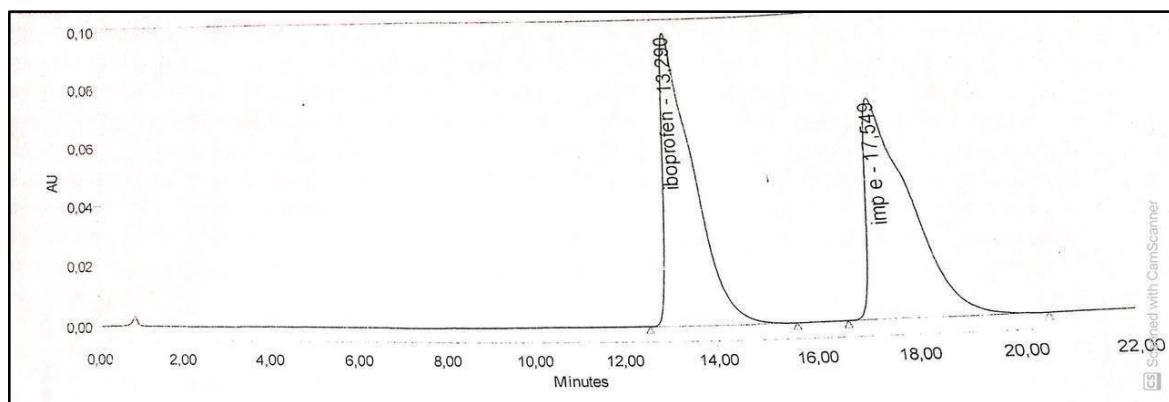
**Figure 26:** Chromatogramme de l'injection 2 d'ibuprofène et impureté E.



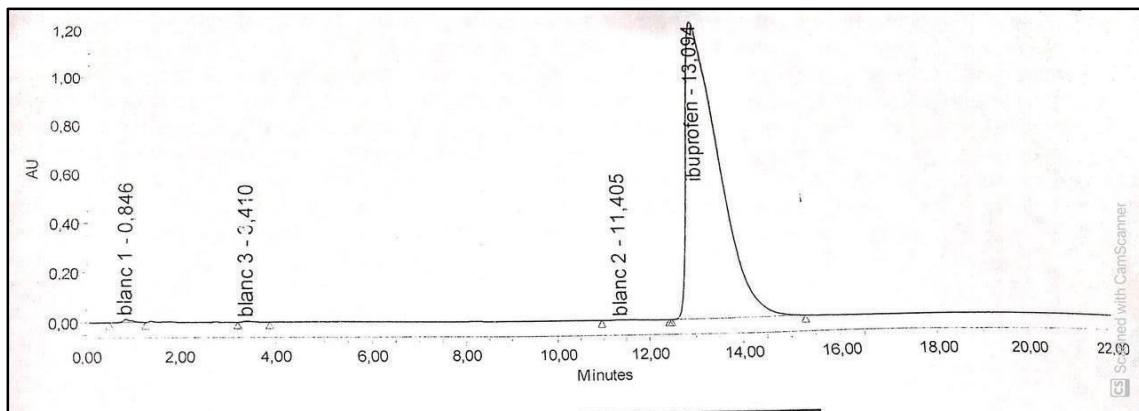
**Figure 27:** Chromatogramme de l'injection 3 d'ibuprofène et impureté E.



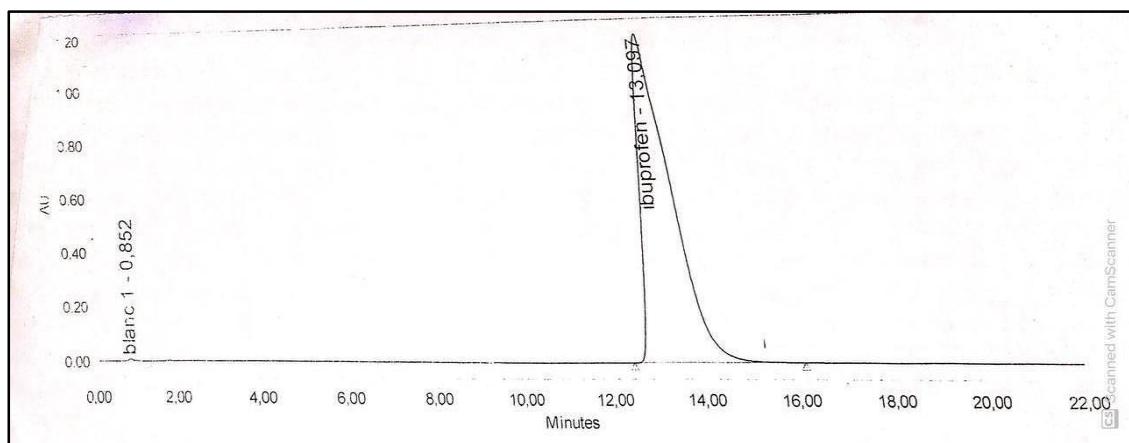
**Figure 28:** Chromatogramme de l'injection 4 d'ibuprofène et impureté E.



**Figure 29:** Chromatogramme de l'injection 5 d'ibuprofène et impureté E.

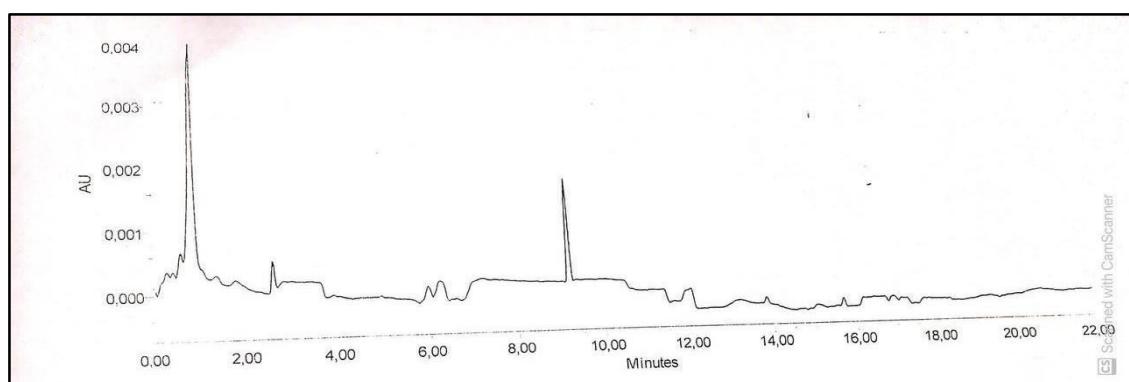


**Figure 30:** Chromatogramme de l'injection 1 du lot n° 23534.

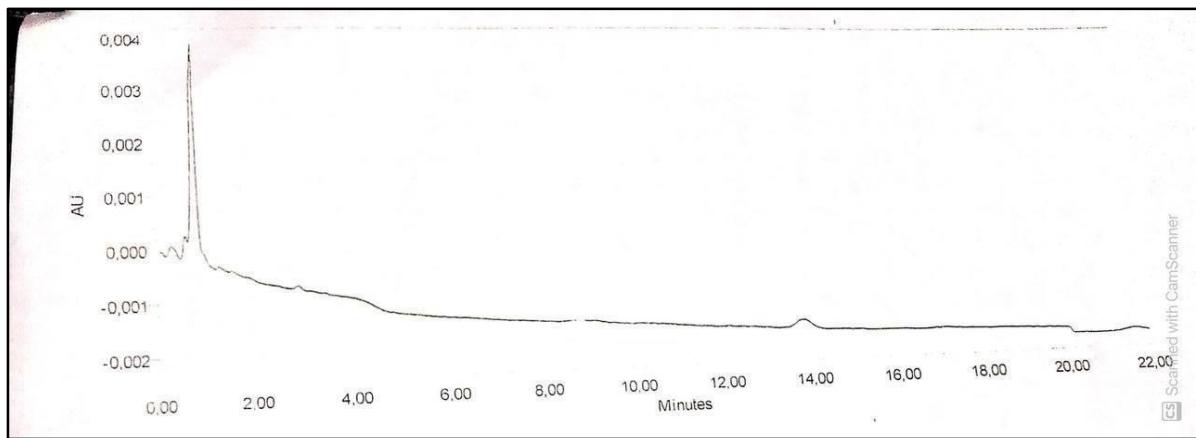


**Figure 31:** Chromatogramme de l'injection 1 du lot n° 23535.

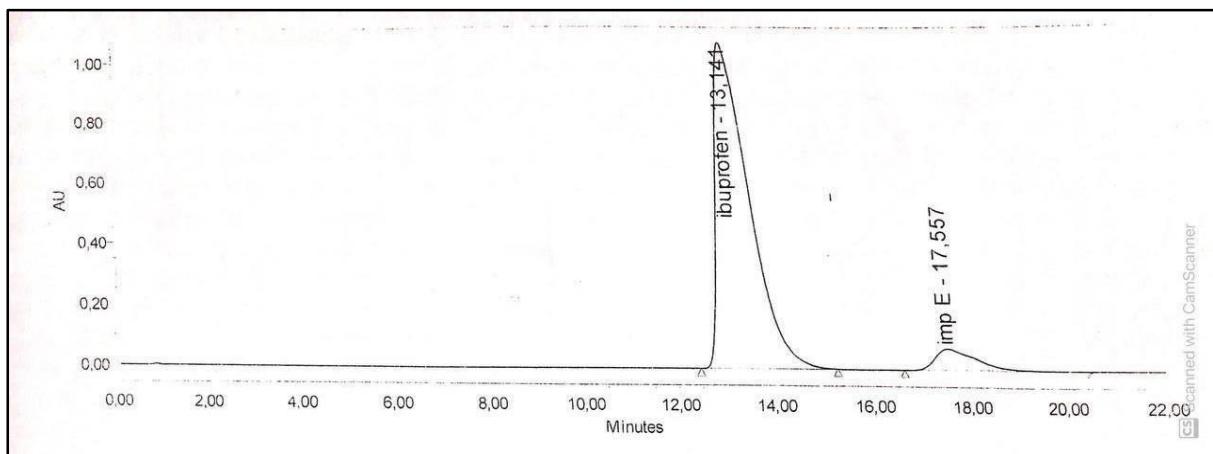
Les chromatogrammes obtenus pour les solutions d'essai (lot 25234 et lot 25235) (figures 30, 31) présentent un pic principal à  $Tr = 13.094$  min et  $Tr = 13.097$  min, respectivement. Ces valeurs sont proches du temps de rétention moyen de l'ibuprofène dans la solution standard ( $Tr = 13.370$  min), obtenu à partir des 5 injections (figures 25 à 29). Cette proximité confirme l'identification de l'ibuprofène dans les échantillons analysés.



**Figure 32:** Chromatogramme de blanc dans le dosage des substances apparentées.



**Figure 33:** Chromatogramme pour la solution placebo dans le dosage de substances apparentées.



**Figure 34:** Chromatogramme de la solution SST dans le dosage des substances apparentées.

Les pics présents dans le placebo et le blanc (figure 32,33) sont considérés comme non liés à l'échantillon car ils proviennent uniquement des excipients. Par conséquent, ils sont éliminés de l'interprétation des résultats.

Pour identifier une impureté potentielle, on ignore généralement les pics dont l'aire est inférieure à 0,05 % de celle du pic principal, car ils sont jugés négligeables. Seuls les pics dépassant ce seuil sont comparés à ceux du blanc. Dans notre analyse, aucun pic significatif n'a été observé à des temps de rétention différents de ceux du placebo, ce qui signifie qu'aucune impureté suspecte n'a été détecté.

Le chromatogramme de l'injection 1 du lot n°23535 (Figure 31) montre un seul pic avec un temps de rétention de 0,852 min, également observé dans le blanc (Figure 32). Le chromatogramme de l'injection 1 du lot n°23534 (Figure 30) révèle trois pics, aux temps de

rétention de 0,846 min, 3,410 min et 11,405 min, également retrouvés dans le blanc (Figure 32).

#### ❖ Conformité du système

Le pourcentage d'écart relatif standard (RSD) obtenu à partir des aires des pics d'ibuprofène des cinq injections de la solution standard est de 0,2 % (tableau 15), ce qui est nettement inférieur à la limite spécifiée de 15 %. Cela confirme la bonne répétabilité du système chromatographique et la conformité de la méthode HPLC.

**Tableau 15:** Résultats des injections de l'ibuprofène et de l'impureté E avec les valeurs de RSD.

Injections	Ibuprofène	impureté E	RSD (%)	Norme	Résultats
1	4330577	4184269	0.2 %	$\leq 15\%$	<b>Conforme</b>
2	4325282	4194377			
3	4315425	4168242			
4	4313714	4180065			
5	4309364	4172764			

La résolution entre l'ibuprofène et l'impureté E, déterminée à partir de la solution de conformité du système (Figure 34), est de 3,153828. Cette valeur est nettement supérieure au seuil minimal requis de 1,0, indiquant une excellente séparation chromatographique entre les deux composés. Cette performance témoigne également de l'efficacité de la colonne ZORBAX Eclipse C18, utilisée dans l'analyse, qui permet une bonne rétention et un profil de séparation optimal. Ce résultat montre la conformité du système chromatographique et valide la méthode analytique utilisée pour l'analyse des substances apparentées dans Le gel GELFEN® 5 %

Les facteurs de symétrie obtenus pour l'ibuprofène 1,97 et l'impureté E 1,81 dépassent légèrement les plages spécifiées par la méthode (0,4–1,5 et 0,6–1,5 respectivement) (Figure 34). Cette légère déviation est attribuée aux faibles concentrations des analytes, qui rendent les pics plus sensibles aux variations. Toutefois, l'ensemble des autres critères d'acceptabilité notamment la répétabilité (RSD conforme), la résolution suffisante et l'identification précise, confirment la performance du système HPLC et la validité de la méthode analytique utilisée. Les résultats sont donc considérés comme conformes.

À partir des chromatogrammes obtenus pour les deux solutions d'essai, aucune impureté inconnue n'a été détectée, ce qui suggère qu'il n'y a eu ni dégradation du principe actif ni apparition d'impuretés au cours du processus de formulation. L'impureté connue E n'a également pas été détectée (0 %), indiquant une absence totale d'impuretés dans les deux lots testés. Ainsi, aucune impureté non spécifiée n'est présente, ce qui confirme la pureté du produit. Par conséquent, l'analyse physique et chimique est validée, et les lots sont considérés comme conformes.

## **2. Contrôle microbiologique du Gelfen LDM® 5% Gel de 50 g (produit fini)**

Le contrôle microbiologique permet de vérifier la conformité du produit en matière de sécurité microbiologique. Le dénombrement microbien est réalisé à l'aide d'un compteur de colonies, et les résultats sont exprimés en unités formant colonies (UFC). La recherche des germes se fait par un examen macroscopique, suivi, si nécessaire, de tests d'identification pour confirmer l'absence de contamination ou la présence de micro-organismes spécifiques. Les résultats sont présentés dans les figures ci-dessous.

### **2.1. Dénombrement microbien**

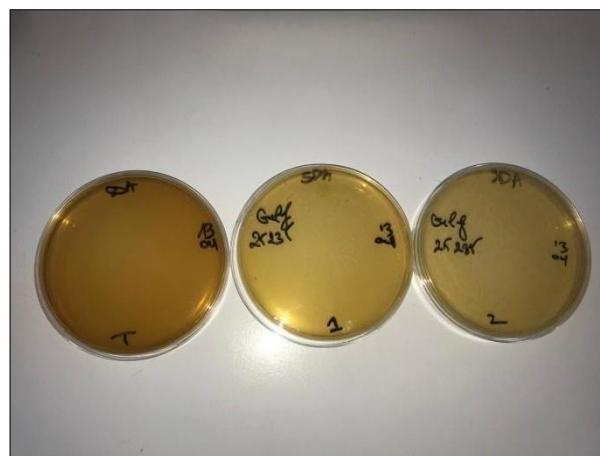
L'analyse quantitative des germes totaux n'a révélé aucune croissance microbienne visible, aussi bien pour les DGAT que pour les DMLT.

Les figures 35 et 36 indiquent que la charge microbienne est inférieure aux seuils réglementaires, soit :

- $\leq 10^2$  UFC/g pour les DGAT.
- $\leq 10$  UFC/g pour les DMLT.



**Figure 35:** Cultures sur le milieu TSA.



**Figure 36:** Cultures sur le milieu SDA.

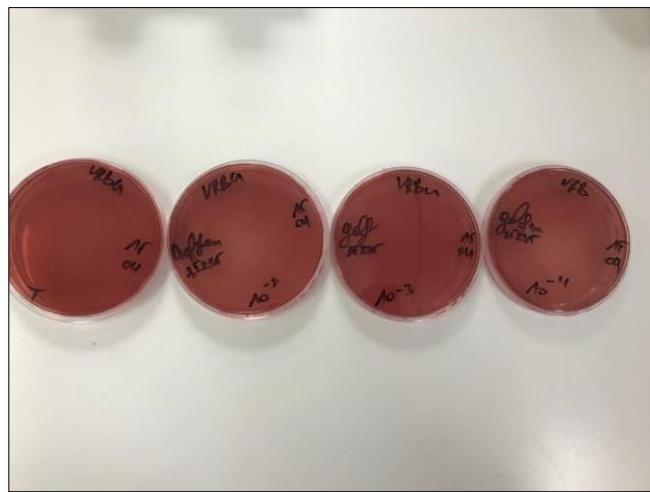
## 2.2. Recherche des microorganismes spécifiques

La recherche de *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* a été réalisée sur milieu Chapman et cétrimide respectivement. Après incubation de 72 heures, aucune colonie n'a été observée sur les deux milieux de culture (figure 37) confirmant ainsi l'absence des bactéries mentionnées dans le produit fini.



**Figure 37:** Cultures sur les milieux Chapman et Cétrimide.

Aucune colonie bien développée n'a été observée sur le milieu VRBG pour les trois dilutions (0.1g, 0.01g, 0.001g), ni dans la boîte témoin (figure 38). Ce résultat indique une absence d'entérobactéries et une charge microbienne inférieure à 10 UFC/g.



**Figure 38:** Culture sur le milieu VRBG.

Les résultats obtenus lors du contrôle microbiologique du gel GELFEN® 5 % (50 g) montrent une parfaite conformité aux exigences de la Pharmacopée Européenne, 11<sup>e</sup> édition.

Aucune contamination par des micro-organismes pathogènes, tels que *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ou des entérobactéries, n'a été détectée dans le produit fini.

En effet, les analyses sur milieux sélectifs tels que Chapman, cétrimide, et VRBG n'ont révélé aucune croissance microbienne, confirmant l'absence de ces germes à des concentrations inférieurs aux limites autorisées ( $\leq 10^2$  UFC/g pour les DGAT et  $\leq 10$  UFC/g pour les DMLT).

Ces résultats témoignent de la qualité microbiologique irréprochable du produit, ainsi que de l'efficacité des protocoles de désinfection, du respect des règles strictes d'hygiène et des bonnes pratiques de fabrication (BPF) mises en place tout au long du processus de fabrication et de conservation du produit. Cela garantit que le gel est apte à l'usage humain et respecte les normes de sécurité microbiologique en vigueur.

## *Chapitre 6*

### *Conclusion et perspectives*

Ce travail s'est inscrit dans une démarche rigoureuse d'évaluation de la qualité pharmaceutique du Le gel GELFEN® 5 %, un anti-inflammatoire non stéroïdien destiné à un usage topique. L'objectif principal était de vérifier la conformité du produit fini aux exigences strictes définies par la Pharmacopée Européenne 11<sup>e</sup> édition, en s'appuyant sur des essais physico-chimiques et microbiologiques approfondis.

Sur le plan physico-chimique, plusieurs paramètres critiques ont été étudiés : l'aspect visuel, le pH, la viscosité, l'identification et le dosage de l'ibuprofène par HPLC, ainsi que la recherche de substances apparentées.

L'ensemble des résultats obtenus démontre une conformité totale aux spécifications, reflétant une formulation homogène, stable et bien maîtrisée. Le gel analysé présentait un aspect visuel limpide, translucide, sans présence de particules, traduisant une homogénéité satisfaisante. Le pH mesuré était de 5,42, se situant dans les limites spécifiées (4,5 – 6,5), et la viscosité se trouvait également dans l'intervalle requis pour garantir une application topique efficace et agréable.

La méthode chromatographique HPLC utilisée pour l'identification, le dosage de l'ibuprofène et la détection des substances apparentées s'est révélée être un outil analytique particulièrement performant, offrant une excellente reproductibilité, une résolution optimale des pics et une précision fiable, ce qui en fait une technique indispensable dans le contrôle de qualité des formes topiques.

Concernant l'aspect microbiologique, les analyses effectuées ont révélé une absence totale de micro-organismes pathogènes tels que *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries.

Le dénombrement des germes aérobies, des levures et des moisissures est resté bien en dessous des limites autorisées pour une forme galénique non stérile, attestant ainsi de la qualité hygiénique du procédé de fabrication.

Les deux lots testés ont montré une teneur en principe actif conforme et constante, traduisant un bon contrôle de la formulation et de l'uniformité du dosage. L'absence d'impuretés significatives et le respect des normes microbiologiques confirment la pureté, la sécurité et la stabilité du produit au moment du contrôle. Cette conformité résulte d'une chaîne de fabrication

rigoureusement encadrée, incluant des étapes maîtrisées de formulation, de mélange, de conditionnement et de stockage, en accord avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

En conclusion, cette étude met en évidence l'importance des contrôles qualité multidimensionnels pour garantir la performance thérapeutique, la stabilité galénique et la sécurité d'un médicament avant sa mise sur le marché. Le gel GELFEN® 5 % s'est avéré conforme aux normes en vigueur, traduisant ainsi une excellente qualité pharmaceutique.

## Résumé

Le produit étudié est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) topique, présenté sous forme de gel et commercialisé sous le nom de GELFEN LDM® 5 %. Ce travail a pour objectif de vérifier la conformité du produit fini aux exigences de la 11<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée Européenne. Le gel est élaboré à travers un procédé de fabrication rigoureux, structuré en deux étapes principales : une phase alcoolique et une phase aqueuse. Afin d'évaluer la qualité du produit, plusieurs analyses ont été réalisées. Le contrôle physico-chimique a permis de mesurer des paramètres tels que l'aspect visuel, le pH, et la viscosité. L'identification et le dosage de l'ibuprofène a été réalisé par chromatographie liquide haute performance (HPLC), ainsi que la recherche de substances apparentées pour détecter d'éventuelles impuretés, tout en assurant la performance du système chromatographique à travers l'étude de la répétabilité, la résolution et la symétrie des pics. Parallèlement, un contrôle microbiologique a été effectué pour garantir la qualité sanitaire du gel, à travers le dénombrement des germes aérobies totaux, des levures et moisissures, ainsi que la recherche de micro-organismes pathogènes comme *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries. Les résultats physico-chimiques montrent la pureté du produit et confirment l'identité du principe actif. Aucune impureté n'a été détectée, ce qui indique l'absence de dégradation au cours de la formulation. Par ailleurs, les analyses microbiologiques ont montré l'absence de germes pathogènes et une charge microbienne inférieure aux limites acceptables pour une forme non stérile. Ainsi, le gel étudié présente une qualité pharmaceutique satisfaisante et répond aux critères de sécurité, d'efficacité et de conformité réglementaire.

**Mots clés :** Contrôle qualité, GELFEN LDM® 5 %, Ibuprofène, Contrôle physico-chimique, Contrôle microbiologique, Pharmacopée européenne 11<sup>e</sup> édition.

## Abstract

The product studied is a topical non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), presented in gel form and marketed as GELFEN LDM® 5%. This work aims to verify the compliance of the finished product with the requirements of the 11th edition of the European Pharmacopoeia. The gel is made through a rigorous manufacturing process, structured in two main steps: an alcoholic phase and an aqueous phase. In order to evaluate the quality of the product, several analyses were carried out. The physicochemical control allowed to measure parameters such as visual appearance, pH, and viscosity. The identification and ibuprofen assay were performed by high performance liquid chromatography (HPLC), as well as the search for related substances to detect possible impurities, while ensuring the performance of the chromatographic system through the study of repeatability, resolution, and peak symmetry. In parallel, a microbiological control was carried out to ensure the sanitary quality of the gel, through the enumeration of total aerobic germs, yeasts and molds, as well as the search for pathogenic microorganisms such as *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteria. The physicochemical results demonstrate the product's purity and confirm the identity of the active ingredient. No impurities were detected, indicating no degradation during formulation. Moreover, microbiological analysis confirmed the absence of pathogenic germs and a microbial load below the acceptable limits for a non-sterile form. Thus, the gel studied shows satisfactory pharmaceutical quality and meets the standards of safety, efficacy, and regulatory compliance.

**Keywords:** Quality control, GELFEN LDM® 5%, Ibuprofen, Physicochemical control, Microbiological control, European Pharmacopoeia 11th edition.

## ملخص

المنتج الذي تمت دراسته هو دواء موضعي مضاد للالتهابات غير الستيرويدية (AINS)، يتم تقديمها في شكل هلام ويتم تسويقه باسم 5% GELFEN LDM®. يهدف هذا العمل إلى التحقق من امتثال المنتج النهائي لمتطلبات الطبعة الحادية عشرة من دستور الأدوية الأوروبي. يتم تصنيع الجل من خلال عملية تصنيع صارمة، مقسمة إلى خطوتين رئيسيتين: المرحلة الكحولية والمرحلة المائية. من أجل تقييم جودة المنتج، تم إجراء العديد من التحليلات الكيميائية بقياس معلمات مثل المظهر البصري، درجة الحموضة، والتعريف، تم تجديد وقياس مادة الإيبوبروفين باستخدام تقنية كروماتوغرافية السائل عالية الأداء (HPLC)، بالإضافة إلى البحث عن المواد ذات الصلة للكشف عن الشوائب المحتملة، مع ضمان أداء النظام الكروماتوغرافي من خلال دراسة التكرار والدقة وتناسق النتائج بالتوالي، تم إجراء مراقبة ميكروبولوجية لضمان الجودة الصحية للجيل من خلال تعداد إجمالي لكل من DGAT، DMLT وكذلك البحث عن الكائنات الحية الدقيقة المسيرة للأمراض مثل *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries. وتوضح النتائج الفيزيائية والكيميائية نقاء المنتج وتؤكد هوية المادة الفعالة. لم يتم الكشف عن أي شوائب، مما يشير إلى عدم وجود تدهور أثناء الصياغة. علامة على ذلك، أكد التحليل الميكروبولوجي عدم وجود جراثيم مسببة للأمراض وحمل ميكروبي أقل من الحدود المقبولة للشكل غير المعقم وبالتالي، فإن الجل الذي تمت دراسته يظهر جودة صيدلانية مرضية ويلبي معايير السلامة والفعالية والامتثال التنظيمي.

**الكلمات المفتاحية:** مراقبة الجودة، 5% RLDM GELFEN، الإيبوبروفين، المراقبة الفيزيائية والكيميائية، المراقبة الميكروبولوجية، دستور الأدوية الأوروبية الطبعة الحادية عشرة.

## *Références bibliographiques*

- (EDQM). (2023). *European Pharmacopoeia*. Council of Europe. <https://www.edqm.eu/>
- (EMA). (2021). *Quality Guidelines for Medicinal Products*. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-guidelines-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-guidelines-medicinal-products_en.pdf)
- (FDA). (2018). *Data Integrity and Compliance With Drug CGMP: Guidance for Industry*. <https://www.fda.gov/media/119267/download>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2015). *Bonnes pratiques de fabrication*.
- Al-Tabakha, M. M. & Arida, & A. I. (2023). Recent challenges in excipient science and safety. *International Journal of Pharmaceutics*, 635, 122753. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122753>
- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., & Donnelly, R. F. (2015). Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, 7(4), 438–470. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
- Allen, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2017). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (11th ed.). Wolters Kluwer.
- Almeida, R., & Basu, P. (2020). Enhanced Fishbone Diagram for Root Cause Analysis in Pharmaceutical Quality Systems. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 15(2), 215–230. <https://doi.org/10.1007/s12247-019-09408-1>
- Augsburger, Larry, L., & Hoag, S. W. (2016). *Pharmaceutical Dosage Forms: Capsules* (1st ed.). CRC Press.
- Aulton, M. E. (2018). Aulton-Pharmaceutics-The-Design-and-Manufacture-of-Medicines-5th-Edition. In *Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines* (Vol. 5, Issue 1).
- Barkin, R. L. (2015). Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *American Journal of Therapeutics*, 22(5), 388–407. <https://doi.org/10.1097/MJT.0B013E3182459ABD>,
- Bouchemal, K. (2022). Gels pharmaceutiques : des systèmes innovants pour l'administration de principes actifs. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 80(4), 423–435.
- Bounihi, A. (2016). Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de *Melissa officinalis* et de *Mentha rotundifolia* (Lamiacées). In *Thesis*.
- Brown, M. J., Sharma, V., & Williams, R. L. (2023). Pharmaceutical Routes of Administration: From Design to Clinical Outcomes. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 194, 114712. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114712>
- Bruneton, J. (2016). *Pharmacognosie – Phytochimie, Plantes Médicinales* (5<sup>e</sup> édition). Lavoisier.
- Brunton, L. (2006). Goodman & Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, October, 9–10.

- Chaiamnuay, S., Allison, J. J., & Curtis, J. R. (2006). Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 63(19), 1837–1851. <https://doi.org/10.2146/AJHP050519>,
- Council, I., Harmonisation, F. O. R., Technical, O. F., For, R., For, P., Use, H., & Guideline, I. C. H. H. (2021). *International Council for Harmonisation of Technical General Considerations for Clinical investigation-medicinal-products\_en.pdf* 8(October). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-investigation-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-investigation-medicinal-products_en.pdf)
- Dawood, M. Y. (2006). Primary dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management. *Obstetrics and Gynecology*, 108(2), 428–441. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0C>,
- Demain, A. L., & Sanchez, S. (2012). Microbial drug discovery: 80 years of progress. *Journal of Antibiotics*, 65(3), 123–128. <https://doi.org/10.2174/092986712801661167>
- Eaves-Pyles, T., Allen, C. A., Taormina, J., Swidsinski, A., Tutt, C. B., Eric Jezek, G., Islas-Islas, M., & Torres, A. G. (2008). Escherichia coli isolated from a Crohn's disease patient adheres, invades, and induces inflammatory responses in polarized intestinal epithelial cells. *International Journal of Medical Microbiology*, 298(5–6), 397–409. <https://doi.org/10.1016/J.IJMM.2007.05.011>,
- Estelle PIERFEDERICI. (2024). *L'Inflammation chronique de bas grade : intérêt de la nutrition et de la micronutrition*.
- European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). (2023). *European Pharmacopoeia (11th Edition)* (11th ed.). EDQM. <https://www.edqm.eu/>
- Ferguson, L. R. (2010). Chronic inflammation and mutagenesis. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 690(1–2), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.03.007>
- Florence, A. T., & Attwood, D. (2021). *Physicochemical Principles of Pharmacy* (7th ed.). Pharmaceutical Press.
- Foletto, V. S., da Rosa, T. F., Serafin, M. B., Bottega, A., & Hörner, R. (2021). Repositioning of non-antibiotic drugs as an alternative to microbial resistance: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 58(3). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106380>
- Gill, H. S., Patel, A. R., & Chen, M. L. (2023). Advanced packaging technologies for topical formulations... *International Journal of Pharmaceutics*, 5, 100168. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2023.100168>
- Green, Laura M and Harris, & Robert D. (2021). Pharmaceutical Branding: Legal and Regulatory Perspectives on Drug Naming. *Journal of Commercial Biotechnology*, 26, 45–59. <https://doi.org/10.5912/jcb.1245>
- Gupta, A., Mishra, A. K., & Singh, R. (2019). Formulation and Evaluation of Topical Creams. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 9(3-s), 907–912. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3-s.2914>
- Handbook: Good laboratory practice* (Vol. 226). (2001).

- Heymonet, C. (2018). *Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie*.
- Hir, A. Le, Chaumeil, J.-C., & Brossard, D. (2009). *Pharmacie galénique*. [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0309-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0309-8_6)
- ICH. (2017). ICH Guideline Q8 (R2) Pharmaceutical Development - Note for Guidance on Pharmaceutical Development. *European Medicines Agency*, 8(June), 1–24.
- International Organization for Standardization (ISO). (2023). *ISO 21527-1:2023 – Dénombrement des levures et moisissures par comptage des colonies*. <https://www.iso.org/>
- IPEC & PQG. (2017). 20170323 IPEC-PQG GMP Guide\_Final. *Excipients and Food Chemicals*, 1–40.
- Janda, J. M., & Abbott, S. L. (2021). The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: Syndromes. *Clin Microbiol Rev*, 28(February), 1–45. <https://doi.org/10.1128/CMR.00174-20>
- Johnson, & Edward F. (2019). Chemical and Nonproprietary Naming of Drugs: A Practical Guide. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1, 34–41. <https://doi.org/10.1002/cpt.1234>
- Jones, D. S., & Woolfson, A. D. (2022). *Pharmaceutical Semi-Solid Dosage Forms: Design and Evaluation*. CRC Press.
- Kobayashi, H., Higashiura, Y., Shigetomi, H., & Kajihara, H. (2014). Pathogenesis of endometriosis: The role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). *Molecular Medicine Reports*, 9(1), 9–15. <https://doi.org/10.3892/MMR.2013.1755>
- Lambert, C. (2021). *Optimisation des Formes Semi-Solides pour l'Administration Transdermique* [Université de Paris]. <https://hal.archives-ouvertes.fr>
- Larry, L., W, A. & S., & Hoag (Eds.). (2021). *Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets (4th ed., Vol. 1-3)* (CRC Press (Taylor & Francis Group) (Ed.)). <https://www.routledge.com/Pharmaceutical-Dosage-Forms-Tablets/Augsburger-Hoag/p/book/9781138318323>
- Lebrun, P., Boulanger, B., & Hubert, P. (2015). Risk-Based Approach for Method Validation in Pharmaceutical Quality Control. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 115, 382–392. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.07.043>
- Malviya R, B. V., & Pal O.P. and Sharma P.K. (2010). Journal of Global Pharma Technology Derivatives. *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: A SHORT REVIEW*, 2(February), 26.
- Marie Lodén. (2016). *The skin barrier and use of moisturizers in atopic dermatitis*. Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-30835-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-30835-7_3)
- Markiewski, M. M., & Lambris, J. D. (2007). The Role of Complement in Inflammatory Diseases From Behind the Scenes into the Spotlight. *The American Journal of Pathology*, 171(3), 715. <https://doi.org/10.2353/AJPATH.2007.070166>
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*, 140(6),

- 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
- Miller, A. B., & Peterson, C. D. (2020). Pharmaceutical Nomenclature: Bridging Chemistry and Medicine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(12), 6542–6555. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00321>
- Mooney, D. J., Mitragotri, S., & Li, J. (2023). Hydrogels in Drug Delivery: Design Principles and Modern Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 195, 114763. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114763>
- Moradali, M. F., Ghods, S., & Rehm, B. H. A. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(FEB). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>
- Müller, R. H., Petersen, R. D., & Keck, C. M. (2023). Advances in Semi-Solid Topical Formulations: Classification, Design Strategies and Therapeutic Applications". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 180, 106345. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106345>
- Nastiti, C. M. R. R., Ponto, T., & Mohammed, Y. (2022). Topical nano and microemulsions for skin delivery: Current status and future perspectives. *International Journal of Pharmaceutics*, 615, 121471. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121471>
- Niazi, S. (2019). *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-05144-7>
- Okur, M. E., & Üstündağ Okur, N. (2022). Recent advances in lipid-based gels for topical and transdermal applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 615, 121502. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121502>
- Ornaf, R. M., & Dong, M. W. (2005). Key Concepts of HPLC in Pharmaceutical Analysis. *Separation Science and Technology*, 6(C), 19–45. [https://doi.org/10.1016/S0149-6395\(05\)80046-7](https://doi.org/10.1016/S0149-6395(05)80046-7)
- Osterberg, R. E., DeMerlis, C. C., Hobson, D. W., & McGovern, T. J. (2011). Trends in excipient safety evaluation. *International Journal of Toxicology*, 30(6), 600–610. <https://doi.org/10.1177/1091581811423582>
- Oyler, D. R., Parli, S. E., Bernard, A. C., Chang, P. K., Procter, L. D., & Harned, M. E. (2015). Nonopioid management of acute pain associated with trauma: Focus on pharmacologic options. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 79(3), 475–483. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000755>,
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T. J., & Cheng, Z. (2019). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*, 37(1), 177–192. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>
- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). (2023). GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I. In *GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I* (Vol. 57).
- Phillips, W. J., & Currier, B. L. (2004). Analgesic pharmacology: II. Specific analgesics. *The*

- Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 12(4), 221–233.  
<https://doi.org/10.5435/00124635-200407000-00003>,
- Pignarre, M., & Goemaere, E. (2017). Le dossier d'AMM dans l'Union européenne. *Revue Internationale de Droit Pharmaceutique*, 32, 45–59.
- Plotkin, S., Orenstein, W., Offit, P., & Edwards, K. . (2022). *Vaccines* (7th ed.). Elsevier.
- Pradhan, M., Singh, D., Tiwari, G., & Mitra, A. K. (2023). Dermal and transdermal delivery from hydrogel-based systems: Local versus systemic effects. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 195, 114728. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114728>
- Rahman, M. (2022). *Handbook of Pharmaceutical Powders: Characterization and Processing* (pp. 45–68). Elsevier.
- RAHMANI Hannane. (2017). *Contribution à l'étude phytochimique et valorisation de l'espèce Agave americana L. dans l'Ouest Algérien* .
- Roberts, M. S., Cross, S. E., & Prow, T. W. (2022). Skin Metabolism in Transdermal and Topical Drug Delivery. *Pharmaceutical Research*, 39(1), 1–23. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03158-x>
- Sandle, T. (2016). The Role of Pharmacopoeias in Pharmaceutical Microbiology. *European Pharmaceutical Review*, 21(3), 68–72.
- Sandle, T. (2017). Microbiological Risk Assessment in Pharmaceutical Cleanrooms. *European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 25–32.
- Schmid-Schönbein, G. W. (2006). Analysis of inflammation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 8(Volume 8, 2006), 93–151. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.BIOENG.8.061505.095708/CITE/REFWORKS>
- Serhan, C. N. (2007). Resolution phase of inflammation: Novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annual Review of Immunology*, 25, 101–137. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.25.022106.141647>,
- Serhan, C. N., & Savill, J. (2005). Resolution of inflammation: The beginning programs the end. *Nature Immunology*, 6(12), 1191–1197. <https://doi.org/10.1038/NI1276>,
- Shekelle, P. G., Newberry, S. J., FitzGerald, J. D., Motala, A., O'Hanlon, C. E., Tariq, A., Okunogbe, A., Han, D., & Shanman, R. (2017). Management of gout: A systematic review in support of an American college of physicians clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*, 166(1), 37–51. <https://doi.org/10.7326/M16-0461>,
- Siafaka, P. I., Özcan Bülbül, E., Okur, M. E., Karantas, I. D., & Üstündağ Okur, N. (2023). The Application of Nanogels as Efficient Drug Delivery Platforms for Dermal/Transdermal Delivery. *Gels*, 9(9), 1–21. <https://doi.org/10.3390/gels9090753>
- Singh, N., Baby, D., Rajguru, J., Patil, P., Thakkannavar, S., & Pujari, V. (2019). Inflammation and Cancer. *Annals of African Medicine*, 18(3), 121. [https://doi.org/10.4103/AAM.AAM\\_56\\_18](https://doi.org/10.4103/AAM.AAM_56_18)
- Singh, S. K., Thakur, R., & Khullar, R. (2013). Approaches for improving the stability of topical formulations. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 22,

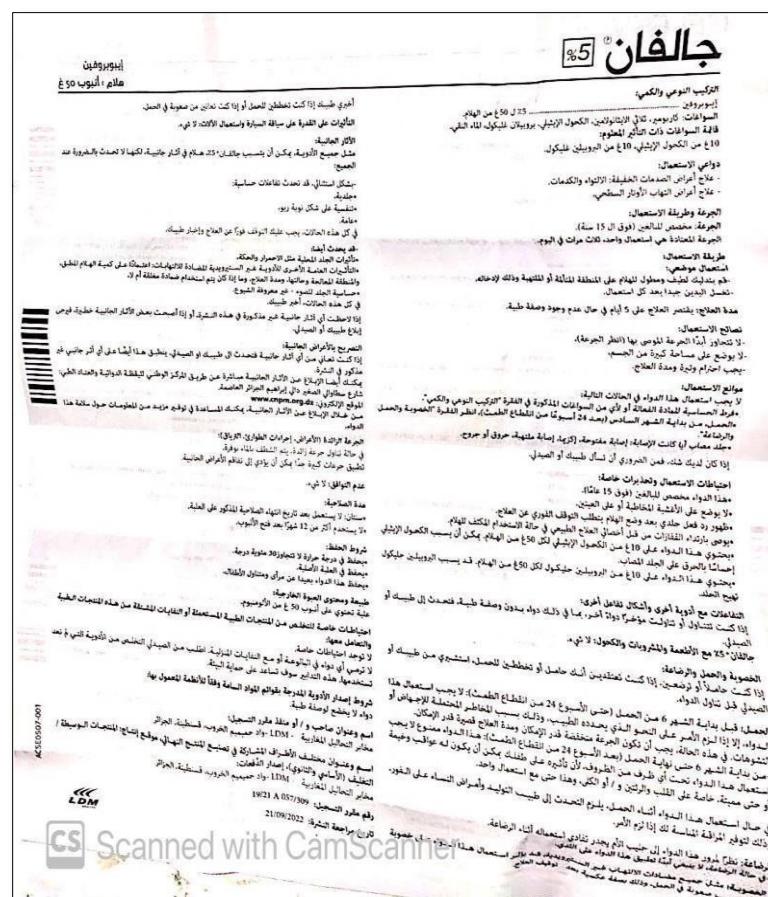
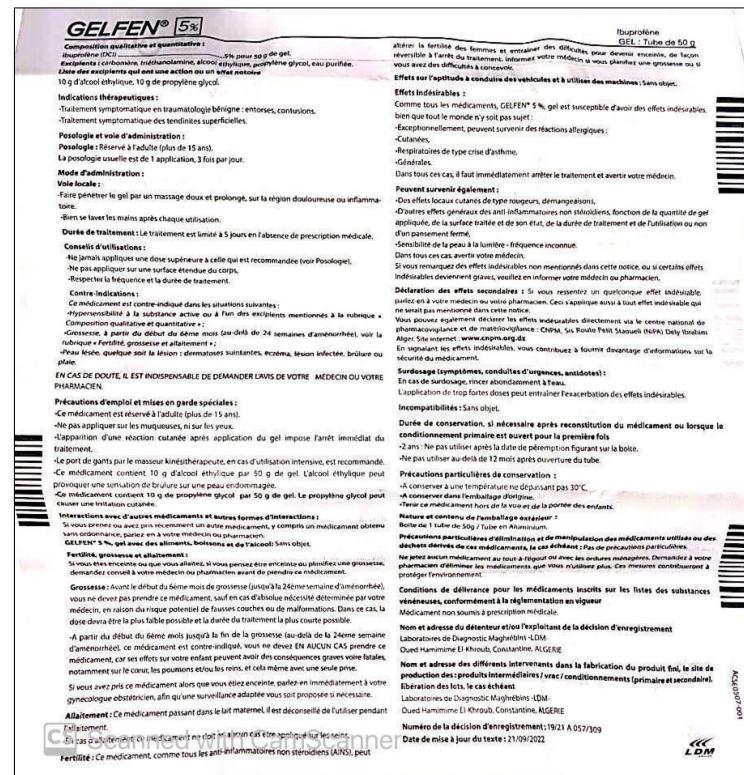
177–185.

- Sivry, P. (2014). *Anti-Inflammatoires non stéroïdiens consommés en automédication evaluation du niveau de connaissance de 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes*. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01219849/document>
- Smith, J. P., & Johnson, M. L. (2021). *Synthetic pharmaceuticals: Design principles*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.10.001>
- Smith, John A and Johnson, & Robert B. (2023). Therapeutic Drug Classification: Principles and Clinical Applications. *Pharmacological Reviews*, 75. <https://doi.org/10.1124/pr.122.000567>
- Tanner, E. E. L., Donaldson, M. H., & Jones, R. R. (2023). Clearance mechanisms of topical hydrogel formulations from skin compartments. *Journal of Controlled Release*, 354, 346–359. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.02.015>
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management*. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
- van den Bekerom, M. P. J., Sjer, A., Somford, M. P., Bulstra, G. H., Struijs, P. A. A., & Kerkhoffs, G. M. M. J. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating acute ankle sprains in adults: benefits outweigh adverse events. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 23(8), 2390–2399. <https://doi.org/10.1007/S00167-014-2851-6>,
- Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*, 231(25), 232–235. <https://doi.org/10.1038/NEWBIO231232A0>,
- Varghese, F., & Pandey, M. C. (2023). Animal-Derived Pharmaceuticals: Current Status and Future Perspectives in Modern Medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 312, 116–128. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116128>
- Vela, J. M., & Guimarães, L. (2017). The Harmonization and Divergence of International Pharmacopoeias. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(5), 1234–1241. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.01.023>
- Vesper, J. L., & Margolis, R. (2017). Validation and Qualification in Pharmaceutical Manufacturing: Regulatory and Practical Perspectives. *Pharmaceutical Research*, 34(2), 1589–1602. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2163-x>
- Wilson, Charles O and Gisvold, & Ole H. (2022). *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* (13th (Ed.)). Lippincott Williams & Wilkins.
- Zacher, J., Altman, R., Bellamy, N., Brühlmann, P., Da Silva, J., Huskisson, E., & Taylor, R. S. (2008). Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: An evidence-based review. *Current Medical Research and Opinion*, 24(4), 925–950. <https://doi.org/10.1185/030079908X273066>,
- Zhong, X., Di, Z., Xu, Y., Liang, Q., Feng, K., Zhang, Y., Di, L., & Wang, R. (2022). Mineral medicine: from traditional drugs to multifunctional delivery systems. *Chinese Medicine*

(*United Kingdom*), 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00577-9>

## *Annexes*

## Annexe 1. Notice de GELFEN LDM ® 5% Gel



## **Annexe 2. Le contrôle physico-chimique**

Les matériels utilisés pour la réalisation du contrôle physico-chimique et microbiologique du gel « GELFEN 5% » sont mentionnés respectivement :

Matériels utilisés pour le contrôle physico-chimique de produit fini :

Équipements:

- HPLC de marque **Waters e2695**
- Balance analytique de haute précision (au 1/1000 de gramme), de marque **Radwag**
- Agitateur magnétique
- Filtre membrane
- pH-mètre
- Sonde de prélèvement
- Viscosimètre **BROOKFIELD**
- Seringue
- Micropipette

Matériels pour le contrôle microbiologique du produit fini :

- Boîtes de Pétri stériles
- Pipettes Pasteur stériles
- Pipettes graduées stériles
- Flacons ou Erlenmeyers avec bouchons stériles
- Propipettes ou poires
- Bec Bunsen / Hotte à flux laminaire
- Incubateur : **23 °C, 35 °C, 43 °C**
- Compteur de colonies
- Agitateur **Vortex**
- Bain-marie

### Annexe 3. Le contrôle microbiologique

La composition des milieux de culture utilisés pour la réalisation du contrôle microbiologique du gel GELFEN (5%) :

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

Peptone trypsinée de caséine	15 g
Peptone de soja	5 g
Chlorure de sodium	5 g
Agar	15 g
Eau purifiée	1000 ml

✓ **Bouillon Tryptique de Soja « TSB »**

Peptone trypsinée de caséine	17 g
Peptone de soja	3 g
Chlorure de sodium	5 g
Phosphate dipotassique	2,5 g
Glucose	2,5 g
Eau purifiée	1000 ml

✓ **Milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel**

Peptone trypsinée de caséine	10 g
Peptone de soja	3 g
Chlorure de sodium	5 g
Phosphate dipotassique ( $K_2HPO_4$ )	2,5 g
Glucose	2,5 g
Eau purifiée	1000 ml

✓ **Milieu gélose Chapman**

Peptone	10 g
Chlorure de sodium (NaCl)	75 g
Dextrose (glucose)	5 g
Phénol rouge (indicateur de pH)	0,025 g (25 mg)
Agar	15 g
Eau purifiée	1000 ml

✓ **Milieu gélose Cetrimide**

Peptone	20 g
Glycérol	10 mL
Chlorure de sodium (NaCl)	5 g
Agar	15 g

Cetrimide (chlorure de cétrimonium)	0,3 g (0,03 %)
Eau purifiée	1000 ml

✓ **Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose « VRBG »**

Hydrolysat enzymatique de gélatine (peptone)	17 g
Extrait de levure	3 g
Glucose monohydraté	5 g
Chlorure de sodium (NaCl)	5 g
Bile de bœuf déshydratée	1,5 g
Rouge neutre	0,03 g (30 mg)
Violet cristal	0,0015 g (1,5 mg)
Agar	15 g
Eau purifiée	1000 ml

Noms et Prénoms : <b>ZITOUNI Rihem</b> <b>ZABER Souha Rayene</b>	<b>Date de soutenance : 24 /06/2025</b>
<b>Thème : Contrôle qualité d'un médicament non obligatoirement stérile à base d'ibuprofène : étude du gel Gelfen 5 %</b>	
<b>Résumé :</b>	
<p>Le produit étudié est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) topique, présenté sous forme de gel et commercialisé sous le nom de GELFEN LDM® 5 %. Ce travail a pour objectif de vérifier la conformité du produit fini aux exigences de la 11<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée Européenne. Le gel est élaboré à travers un procédé de fabrication rigoureux, structuré en deux étapes principales : une phase alcoolique et une phase aqueuse. Afin d'évaluer la qualité du produit, plusieurs analyses ont été réalisées. Le contrôle physico-chimique a permis de mesurer des paramètres tels que l'aspect visuel, le pH, la viscosité, l'identification et le dosage de l'ibuprofène a été réalisé par chromatographie liquide haute performance (HPLC), ainsi que la recherche de substances apparentées pour détecter d'éventuelles impuretés, tout en assurant la performance du système chromatographique à travers l'étude de la répétabilité, la résolution et la symétrie des pics. Parallèlement, un contrôle microbiologique a été effectué pour garantir la qualité sanitaire du gel, à travers le dénombrement des germes aérobies totaux, des levures et moisissures, ainsi que la recherche de micro-organismes pathogènes comme <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et les entérobactéries. Les résultats physico-chimiques montrent la pureté du produit et confirment l'identité du principe actif. Aucune impureté n'a été détectée, ce qui indique l'absence de dégradation au cours de la formulation. Par ailleurs, les analyses microbiologiques ont montré l'absence de germes pathogènes et une charge microbienne inférieure aux limites acceptables pour une forme non stérile. Ainsi, le gel étudié présente une qualité pharmaceutique satisfaisante et répond aux critères de sécurité, d'efficacité et de conformité réglementaire.</p>	
<b>Mot clés :</b> Contrôle qualité, GELFEN LDM® 5 %, Ibuprofène, Contrôle physico-chimique, Contrôle microbiologique, Pharmacopée européenne 11 <sup>e</sup> édition.	
<b>Industrie pharmaceutique :</b> Groupe LDM Constantine.	
<b>Jury d'évaluation :</b>	
<b>Président :</b> Dr. MILET Asma	(MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).
<b>Encadrant :</b> Dr.BENCHIHEUB Meriem	(MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).
<b>Examinateur(s) :</b> Dr. BENHAMDI Asma	(MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).
<b>Année universitaire : 2024 -2025</b>	