

N°d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE:CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE:CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Comparaison des profils de dissolution de plusieurs
formules à base de piroxicam et contrôle physico-chimique
et microbiologique de salfluzon ® 50/250µg**

Présenté par :IBAOUENE FATMA

Soutenu publiquement, le 14/07/2022, devant le Jury composé de:

KHALDI	NASSIMA	MAA	UMMTO	PRESIDENTE
BELMAHDI	LILA	MAA	UMMTO	PROMOTRICE
MEGHNI	BELGACEM	RESPONSABLE CQ	BIOVITAL	Co-PROMOTEUR
IDRIS	IMANE	MCB	UMMTO	EXAMINATRICE



Remerciements

Je remercie, en premier lieu, Dieu de m'avoir permis d'accomplir ce travail à temps.

*Je voudrais remercier tout particulièrement **Mme BELMAHDI** et **Mr MAGHNI** qui ont dirigé ce travail. Ils m'ont incitée à entreprendre ce travail de mémoire. Ils m'ont ensuite suivie avec rigueur, apportant leur soutien à ce travail.*

Remerciements aux membres du jury:

*J'exprime ma reconnaissance à **Mme KHALDI** qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Ma reconnaissance va aussi à **Mme IDRIS** qui accepté de participer au jury de ce mémoire.*

*Remerciements à tous les analystes de l'industrie **BIOVITAL** qui ont contribué d'une manière ou d'une autre, qui m'ont aidé et encouragé à la réalisation de ce modeste travail:
Ali, Sabrina, Samir, Ghada, Wahida.*

Fatma



Dédicace

Je dédie ce modeste travail ...

A mes très chers parents

Aucune dédicace aussi parfaite et douce soit-elle, ne saurait exprimer toute ma reconnaissance et tout l'amour que je vous porte.

Ce travail représente le fruit de votre soutien, vos sacrifices, et vos encouragements.

Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur!

A mes très chères sœurs et mes chers frères, ainsi que leurs enfants

Pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de la réalisation de ce travail. Merci d'être toujours là pour moi, merci de m'avoir supportée.

à ma chère grand-mère ,mes cousins et cousines, mes amis.
Pour votre présence, votre aide, vos encouragements, votre patience

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

Fatma

Liste des abréviations

aa : absence des entérobactéries

CET : gélose céramide

DGAT : dénombrement des germes aérobie viables totaux

DLMT : dénombrement des levures et moisissures totaux

DPI: Dry Powder Inhaler

DS : Dispersion Solide

DUSA : Dosage Unit Sampling Apparatus

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

MP : Mélange Physique

MSA : Gélose Mannitol Sel

NGI: Next Generator Impactor

OMS : Organisation Mondial de la Santé

PA: Principe Active

pa : *pseudomonas aeruginosa*

pH: potentiel Hydrogène

PNaCl : solution tampon peptone chlorure de sodium

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

RSD: Relative Standard Déviation

sa : *staphylococcus aureus*

SAB : gélose Sabouraudentrose

TSA : gélose tryptoneau caséine de soja

TSB : bouillon peptone de caséine de soja

Liste des abréviations

UFC : Unité Formant Colonie

USP: United States Pharmacopeia

UV : Ultra-Violet

VBRG : gélose bile cristal violet, rouge neutre

Liste des figures

Figure 01 : structure du Piroxicam	2
Figure 02 : propionate de fluticasone	3
Figure 03 : xinafoate de Salmétérol.....	4
Figure 04 : le principe de fonctionnement d'une particule porteuse	7
Figure 05 : panier utilisé lors de manipulation	24
Figure 06 : dissolutest PHARMA TEST PTWS.....	24
Figure 07 : tube à essai et filtre seringue	25
Figure 08 : appareil spectrophotomètre à UV-visible.....	25
Figure 09 : cinétique de dissolution des gélule formulées à base de MP 1/5 et gélules commerciales (PRELDENE) dans le milieu pH=1,2.....	30
Figure 10 : cinétique de dissolution des gélules formulées à base de DS 1/5 et gélules commerciales (PRELDENE) dans le milieu pH=1,2.....	30
Figure 11 : cinétique de dissolution desgélules formulées à base de MP 1/5 et gélules commerciales (PRELDENE) dans le milieu pH=6.8.....	32
Figure 12 : cinétique de dissolution desgélules formulées à base de DS 1/5 et gélules commerciales (PRELDENE) dans le milieu pH=6.8.....	32
Figure 13 : la boîte du salfluzon 250µg/50µg.....	35
Figure 14 : l'inhalateur de poudre sèche.....	35
Figure 15 : next generator impactor NGI(Copley.....	36
Figure 16 : système de test de l'uniformité de la dose DUSA (copley.....	36
Figure 17 : titrateur karlfisher	36
Figure 18 : gedntle rocker (Copley	36
Figure 19 : agitator DUSA (Copley.....	36
Figure 20 : bain ultrason	36

Liste des figures

Figure 21 : filtration sur membrane	36
Figure 22 : Résultat obtenue par le titrateur karlfischer	36
Figure 23 : les temps de rétention dans la solution échantillon	36
Figure 24 : les temps de rétention dans la solution témoin.....	43
Figure 25 : les résultats des principes actifs obtenues.	43
Figure 26 : dénombrement des levures et moisissures totaux	48
Figure 27 : dénombrements des germes aérobies viables totaux.....	48
Figure 28 : absence de pa.....	48
Figure 29 : absence de sa	48
Figure 30 : absence des entérobactéries.....	48

Liste des tableaux

Tableau 01. Propriétés physico-chimiques du Piroxicam.....	2
Tableau 02. Propriétés physico-chimiques du fluticasone de propionate.....	3
Tableau 03. Propriétés physico-chimiques du Xinafoate de Salmétérol	4
Tableau 04. Les principales conditions opératoires.....	23
Tableau 05. Séquence de lecture des échantillons par UV-Visible	25
Tableau 06. Résultats du test de dissolution des gélules formulées à base de MP 1/5 aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2	28
Tableau 07. Résultats du test de dissolution des gélules formulées à base de DS 1/5 aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2	29
Tableau 08. Résultats du test de dissolution des gélules commerciales aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2	29
Tableau 09. Résultats du test de dissolution des gélules formulées à base de DS 1/5 aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8	30
Tableau 10. Résultats du test de dissolution des gélules formulées à base de MP 1/5 aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8	31
Tableau 11. Résultats du test de dissolution des gélules commerciales aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8	31
Tableau 12. Valeurs de f1 et f2 pour les gélules formulées et gélules commerciale.....	32
Tableau 13. Les prélèvements de l'échantillon en cours de dissolution.....	42
Tableau 14. les différentes masses des 20 gélules (vides, pleines) et leurs moyennes	46

Liste des schémas

Schéma 01 : schéma explicatif des différentes manipulation lors du contrôle
microbiologique.....48

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des schéma

Introduction1

Partie bibliographique

CHAPITRE 1 : Généralités sur les principes actifs utilisés

1.1 Piroxicam2

 1.1.1 Définition2

 1.1.2 Caractéristiques physico-chimiques.....2

1.2 Propinate de fluticasone2

 1.2.1 Définition2

 1.2.2 Caractéristiques physico-chimiques.....3

1.3 Salmétérol3

 1.3.1 Définition3

 1.3.2 Caractéristiques physico-chimiques.....4

CHAPITRE 2 : Formulations

2.1 Les poudres pour inhalation.....5

 2.1.1 Définition5

 2.1.2 Formulation.....5

2.2 Les gélules (les capsules dures)5

 2.3.1 Fabrication7

 2.3.1 .1 Fabrication de l'enveloppe.....7

 2.3.1.2 Remplissage des enveloppes.....8

CHAPITRE 3 : Etude comparative des profils de dissolution

3.1 Dissolution9

 3.1.1 Définition9

3.1.2 Test de dissolution	9
3.1.3 Intérêt	9
3.1.4 Facteurs influençant le test de dissolution	9
3.2 Appareils	10
3.3 Comparaison des profils de dissolution in vitro	13
3.4 Interprétation des cinétiques de dissolution	14
4.1 Normes de dissolution.....	14
4.2 Modélisation des cinétiques de dissolution.....	14

CHAPITRE 4 : Contrôle qualité des poudres pour inhalation

4.1 Contrôle qualité.....	17
4.2 Contrôle physique et chimique de poudre pour inhalation salfluzon 50/250µm	17
4.2.1 le contrôle des Caractères organoleptiques.....	17
4.2.2 Test de la masse nette moyenne des gélules	17
4.2.3 Test d'identification du PA	18
4.2.4 Dosage du PA	18
4.2.5 Identification et dosage des substances apparentées et des produits de dégradation du PA	19
4.2.6 Essais d'identification et de dosage de diverses impuretés	19
4.2.7 Détermination de la teneur en eau	19
4.2.8 Uniformité de la dose délivrée.....	20
4.2.9 La distribution aérodynamique de la taille des particules.....	20
4.3 Contrôle microbiologique	20

Partie expérimentale

CHAPITRE 5 : Comparaison des profils de dissolution de plusieurs formules à base de piroxicam

5.1 Matériels et méthodes	21
5.1.1 Matériels	21
5.1.2 Méthodes.....	22
5.1.2.1 Préparation des milieux de dissolution	22

Table des matières

5.1.2.2 Préparation des standards.....	23
5.1.2.3 Essai de dissolution.....	23
5.1.2.4 Comparaison des profils de dissolution... ..	27
5.2 Résultats et discussion	28
5.2.1 Essai de dissolution.....	28
5.2.1.1 Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH 1.2... ..	28
5.2.1.2 Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH 6.8	31
5.2.2 Comparaison des profils de dissolution	33
5.2.3 Discussion	34
Chapitre 06 : Contrôle qualité du Salfluzon	
6.1 Contrôle qualité du salfluzon 50/250 µg.....	35
6.1.1 Contrôle physico-chimique du salfluzon	35
6.1.1.1 Matériel.....	35
6.1.1.2 Méthodes.....	36
6.1.1.2.1 Contrôle organoleptique.....	36
6.1.1.2.2 Masse nette moyenne.....	37
6.1.1.2.3 Teneur en eau en	37
6.1.1.2.4 Identification et dosage du principe actif.....	37
6.1.1.2.5 Les substances apparentées.....	39
6.1.1.2.6 Uniformité de la dose délivrée	42
6.1.1.2.7 La distribution aérodynamique de la taille des particules.....	43
6.1.2 Contrôle microbiologique	44
6.1.2.1 Matériel et milieux de culture	44
6.1.2.2 Méthodes.....	44
6.1.2.2.1 Dénombrement des germes aérobie viables totaux (DGAT) et dénombrement des levures et moisissures totaux (DLMT)	45
6.1.2.2.2 Recherche du Staphylococcus aureus et Pseudomonas aeruginosa	46
6.1.2.2.3 Recherche des entérobactéries	46

Table des matières

6.1.2.2.4 Les normes	46
6.2 Résultats et discussion	49
6.2.1 Contrôle physico-chimique	49
6.2.1.1 caractères organoleptiques	49
6.2.1.2 La masse nette moyenne des gélules	49
6.2.1.3 Teneur en eau en %	50
6.2.1.4 Identification et dosage des principes actifs du salmétérol et fluticasone	51
6.2.1.5 Substances apparentés	52
6.2.1.6 Uniformité de la dose délivrée	52
6.2.1.7 La distribution aérodynamique de la taille des particules	53
6.2.2 Contrôle microbiologique	53
6.2.2.1 Dénombrement des germes aérobie viables totaux et dénombrement des levures et moisissures totaux	53
6.2.2.2 Recherche des staphylococcus aureus et pseudomonas aeruginosa	53
6.2.2.3 Recherche des entérobactéries	54
Conclusion	55
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Introduction

Introduction

L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business pour répondre aux enjeux, toujours grandissants, de la santé publique. Cependant, la production de médicaments nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des produits mis sur le marché. C'est pourquoi les industriels n'ont cessé d'améliorer la qualité de leurs produits au fil du temps[1].

Le contrôle qualité et l'évaluation de la reproductibilité des produits médicamenteux avec ses différentes formes pharmaceutiques tient une place importante dans l'industrie pharmaceutique. Parmi ces contrôles, on retrouve les tests physico-chimique, microbiologique et pharmaco-techniques. L'étude comparative de la cinétique de dissolution de différentes formes pharmaceutiques est un élément important dans le contrôle qualité et l'évaluation des performances des produits médicamenteux. Elle assure avec les autres tests pharmaco-techniques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations[1].

Ce mémoire de fin d'études résume un travail réalisé au niveau de laboratoire BIOVITAL, basé sur le contrôle qualité de différents produits. Dans un premier temps une étude comparative des profils de dissolution de plusieurs formules à base de piroxicam a été réalisée. Dans un second temps un contrôle physico-chimique et microbiologique de SALFLUZON, poudre sèche pour inhalation, a été suivie.

Le présent manuscrit est présenté en deux grandes parties : une partie bibliographique et une partie expérimentale. La partie bibliographique est divisée en quatre chapitres. Le premier est consacré à une présentation des principes actifs utilisés dans ce travail. Le second chapitre touche à la formulation de chaque formule étudiée. Le troisième chapitre parle sur l'étude comparative des profils de dissolution et enfin le quatrième chapitre cite les différents contrôles des poudres pour inhalation.

La partie expérimentale est présentée en deux chapitres. Le chapitre cinq, composé de d'une partie matériels et méthode et d'une partie résultats et discussion, est consacré à la comparaison des profils de dissolution de plusieurs formules à base de piroxicam. Le chapitre six, quant à lui, traite le contrôle qualité du SALFLUZON.

Enfin, nous clôturons notre manuscrit par une conclusion générale.

Partie bibliographique

Chapitre 01

Généralités sur les principes actifs utilisés

1.1 Piroxicam

1.1.1 Définition

Le Piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams. Il possède les propriétés suivantes : activité antalgique, activité antipyrétique, activité anti-inflammatoire. Sa structure chimique est représentée dans la (**figure1**) ci-dessous

- **Nom IUPAC** : 1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide[1] .

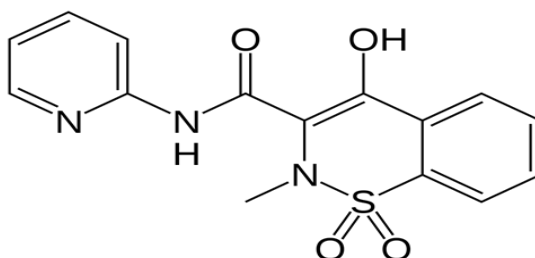


Figure 1 : structure du Piroxicam

1.1.2 Caractéristiques physico-chimiques

Le tableau ci-dessous montre les propriétés physico-chimiques du piroxicam.

Tableau 1. Propriétés physico-chimiques du Piroxicam [1].

Propriétés chimiques	Formule brute	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$
	Masse molaire	$331.348 \text{ g.mol}^{-1}$
	PKa	6,3
	Perte à la dessiccation	Au maximum 0.5 %
Propriétés physiques	Point de fusion	$198 - 200^\circ\text{C}$
	Pression de vapeur saturante	$4,67 \times 10^{-15} \text{ mm Hg à } 25^\circ\text{C}$
	Solubilité	23 mg/L eau à 20°C
	Aspect en solution	Clair, jaune
	Teneur	[98,5 - 101,0] %

1.2 Propionate de fluticasone

1.2.1 Définition

Le propionate de fluticasone est un corticoïde qui possède une activité anti-inflammatoire marquée sur les muqueuses notamment celles des bronches. Sa structure chimique est représentée dans la figure 2 ci-dessous.

- **Nom IUPAC :** s-fluorométhyl-3- α -hydroxy-16 β -difluoro-11 α , 9 α s-fluorométhyl 6 carbothioate β - propionyloxyandrosta-1,4 diène-17 α oxo-17 [2].

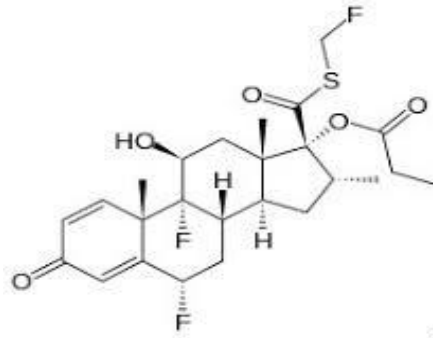


Figure 2 : propionate de fluticasone.

1.2.2 Caractéristiques physico-chimiques

Le tableau ci-dessous (**tableau 2**) présente les propriétés physico-chimique de fluticasone de propionate

Tableau 2. Propriétés physico-chimiques de fluticasone de propionate [2]

Propriétés chimiques	Formule brute	$C_{25}H_{31}F_3O_5S$
	Masse molaire	$500,57 \text{ g.mol}^{-1}$
	Solubilité	Insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure du méthylène peu soluble dans l'éthanol à 96 %
Propriétés physiques	Aspect	Blanc, blanc cassé
	Teneur	[97,5 -102,0] %

1.3 Salmétérol

1.3.1 Définition

Le Xinafoate de salmétérol est un puissant agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques à longue durée d'action. Il est prescrit pour le traitement de l'asthme persistant sévère et de la maladie pulmonaire obstructive chronique [1].

➤ **Nom IUPAC :** 1-Hydroxynaphtalene-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-(4-phénylbutoxy)hexyl]-amino]éthanol.

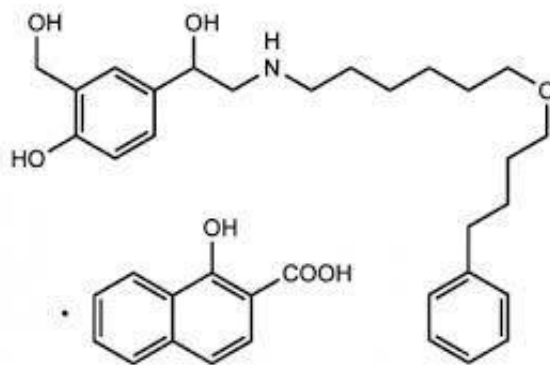


Figure 3 : xinafoate de Salmétérol

1.3.2 Caractéristiques physico-chimiques

Le tableau ci-dessous présente les propriétés physico-chimiques de xinafoate de salmétérol.

Tableau 3. Propriétés physico-chimiques de Xinafoate de Salmétérol[1]

Propriétés chimiques	Formule brute	$C_{36}H_{45}NO_7$
	Masse molaire	604 g.mol^{-1}
	Solubilité	Insoluble dans l'eau soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.
Propriétés physiques	Point de fusion	$[126-128]^{\circ}\text{C}$
	Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche
	Teneur	$[97,5 - 102,0] \%$

Chapitre 02
Formulations

Les formes solides représentent 55% des médicaments, leur principal avantage est la conservation du principe actif, parmi ces formes on distingue : les comprimés, les sachets, les gélules et les poudre sèche pour inhalation.

2.1 Les poudres pour inhalation

L'appareil respiratoire présente des conduits reliant l'environnement extérieur aux poumons profonds. Ces conduits ont un diamètre qui diminue au fur et à mesure de la trachée jusqu'aux alvéoles pulmonaires, l'enjeu pharmaco-technique est d'élaborer des formulations pouvant générer des particules de PA(principes actifs) pouvant atteindre la cible souhaitée[3].

2.1.1 Définition

Selon la pharmacopée européenne les poudres pour inhalation sont présentées sous forme de poudres uni-doses ou poudres multi-doses. Elles sont généralement administrées aux moyens d'inhalateurs à poudres dont il existe deux types :

- **Les inhalateurs à dose pré-conditionnée** : sont chargés avec des unités de prises telles que des capsules ou autres formes pharmaceutiques appropriées.
- **Les inhalateurs comportant un réservoir de poudre** : un mécanisme doseur intégré à l'intérieur permet de délivrer des doses unitaires [4].

Lors de la formulation des poudres pour inhalation pulmonaire la poudre doit être composée de ces deux éléments :

- La formulation pharmaceutique qui fixe les paramètres physico-chimiques de la poudre à administrer.
- Le système d'administration qui détermine les propriétés aérodynamiques et d'écoulement de la poudre formulée [4].

2.1.2 Formulation

Les formulations des poudres pour inhalation consistent généralement en un principe actif seul ou mélangé avec des excipients.

La taille des particules de principe actif est un facteur majeur dans les formulations de poudres pour inhalation avec une taille aérodynamique optimale entre 0,5 et 5 μm nécessaire pour éviter le dépôt dans l'oropharynx et maximiser le dépôt dans le tractus respiratoire inférieur. À cause de la grande cohésivité des particules micronisées, la plupart des

formulations de poudres pour inhalation consistent en de fines particules de principe actif fixées sur un transporteur, classiquement de l'alpha lactose monohydrate. Le rôle du transporteur est de faciliter l'écoulement des particules de principe actif, qui est présent en faible concentration.

L'efficacité thérapeutique des inhalateurs à poudre sèche dépend de sa conception géométrique et hydrodynamique, de la formulation mais aussi du patient

Les mélanges interactifs, généralement un transporteur avec un principe actif micronisé, sont les plus utilisés dans les formulations de poudre pour inhalation. L'interaction particulaire entre les particules de différentes natures chimiques joue donc un rôle critique dans la performance aérodynamique du produit

Les propriétés physicochimiques du principe actif et des transporteurs doivent être parfaitement contrôlées pour assurer la production cohérente et reproductible de formulations de qualités souhaitées[5].

- **La particule support ou transporteuse**

Le lactose est le transporteur le plus utilisé dans les formulations de DPI (Dry Powder Inhaler), en particulier l'alpha-lactose monohydrate, hautement cristallin, qui a des propriétés d'écoulement satisfaisantes et il est moins hygroscopique que les autres sucres.

Son avantage majeur est qu'il possède un profil de toxicité bien étudié, il est stable physiquement et chimiquement et il est compatible avec la substance médicamenteuse, de plus il est disponible et avec un faible coût. Cependant il s'agit d'un sucre réducteur, ce qui le rend incompatible avec les PA qui ont des fonctions amines primaires. La figure ci-dessous nous montrent le principe de fonctionnement d'une particule porteuse[6].

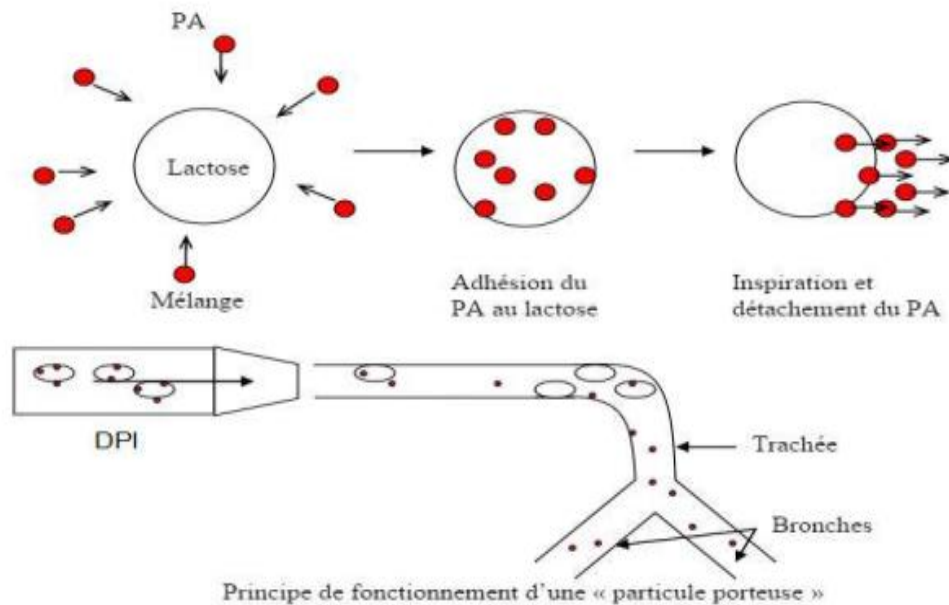


Figure 04 : Le principe de fonctionnement d'une particule porteuse.

- **Fines particules de lactose**

Pour assurer une liaison pas très forte entre le PA et son support pendant l'inhalation, l'ajout des fines particules de lactose pour améliorer la performance du mélange de poudre pour inhalation est nécessaire[6].

- **Agents lubrifiants**

L'enrobage de lactose transporteur par un lubrifiant diminue les interactions de l'excipient avec le principe actif. De tels agents d'enrobage comme le stéarate de magnésium, la leucine, des phospholipides sont utilisés principalement pour diminuer les forces d'adhésion entre le principe actif et le lactose[6].

2.2 Les gélules (les capsules dures)

Sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure comportant une enveloppe préfabriquée constituée d'une partie cylindrique ouverte à une extrémité et dans les fonds sont hémisphériques de forme et de capacité variables contenant généralement une dose unitaire de substance active. Elles sont destinées à l'administration par voie orale ou par d'autres voies d'administration par exemple l'inhalation des doses unitaires par voie pulmonaire[7].

2.3.1 Fabrication

Le procédé de fabrication Comporte deux étapes :

2.3.1.1 Fabrication de l'enveloppe

- **Composition de l'enveloppe**

Il s'agit d'une gélatine presque pure à faible teneur en eau (12 à 15% environ) avec en plus éventuellement un opacifiant (oxyde de titane en générale), des colorants et des conservateurs autorisés [8].

- **Fabrication proprement dite**

Les enveloppes sont faites grâce au processus de trempage. Elle réclame des conditions très strictes de températures et d'humidité. Deux chaînes parallèles, l'une pour les corps, l'autre pour les coiffes, constituées de rangées successives de broches, sont trempées dans un bac contenant le mélange gélatineux. Les broches ressortent du bain recouvertes d'une fine couche de gélatine. La solidification de la gélatine commence à l'air libre et se poursuit dans un courant d'air de température et d'humidité déterminée. Les coquilles séchées, sont ensuite découpées à la longueur voulue puis démoulées, permettant ainsi l'emboîtement des deux parties [9].

2.3.1.2 Remplissages des enveloppes

- **Préparation du mélange**

Il peut s'agir de poudres ou de granulés enrobés ou non enrobés; il est très important que la poudre ou le granulé à répartir présente une bonne fluidité pour assurer un remplissage rapide et régulier, cependant la fluidité peut être améliorée par addition de lubrifiants ou par granulation; aussi la granulométrie doit être adaptée à chaque appareil de remplissage et à chaque taille de gélules et la grosseur des particules doit être aussi régulière que possible [8].

Chapitre 03

**Etude comparative des
profils de dissolution**

3.1 Dissolution

3.1.1 Définition

La dissolution est une opération qui consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un solvant liquide. Elle conduit à une préparation homogène appelée solution.

3.1.2 Test de dissolution

Aussi un test pharmaco-technique destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents [10].

3.1.3 Intérêt

L'intérêt de l'essai de dissolution est de contrôler une formulation et expliquer le comportement biopharmaceutique en cours de :

- **Pré formulation** : Choix du principe actif...
- **Développement** : Etude comparative entre plusieurs formes pour :
 - Optimiser la formulation.
 - S'assurer que la libération est totale.
 - Mesurer la vitesse à laquelle le principe actif contenu dans la forme se dissout dans un milieu donné.
- **Contrôle qualité** : contrôle de reproductibilité inter lots. Fixation des normes de dissolution [11].

3.1.4 Facteurs influençant le test de dissolution

Les facteurs interférents dans une détermination de la vitesse de dissolution peuvent être classés en :

- **Facteurs dépendant du médicament** :
 - Les propriétés physico-chimiques du principe actif : solubilité, granulométrie, polymorphisme.
 - Les excipients : Liants, délitants, lubrifiants, tensioactifs, diluants.
 - La forme pharmaceutique : Nature de la forme galénique, procédé de fabrication, conditions de conservation, interactions principe actif/excipients [12].

➤ **Facteurs dépendants de la méthode de dissolution :**

- L'appareillage : agitation, méthode de prélèvement, filtration, vibrations.
- Les paramètres de dissolution : nature, pH et volume du milieu de dissolution, vitesse de rotation, temps de prélèvement température, gaz dissous [12].

3.2 Appareils

Compte tenu de la diversité des formes pharmaceutiques solides orales et des propriétés physico-chimiques des principes actifs, il n'est pas possible de concevoir un appareil unique utilisable pour toutes les formes. Il existe plus de 200 appareils décrits dans la littérature dont certains sont dédiés à une seule et unique forme pharmaceutique. Compte tenu de la nécessité de disposer d'un contrôle qualité fiable et reproductible, les autorités d'enregistrement ont progressivement standardisé quatre appareils pour les pharmacopées (américaines, européennes, et japonaises) pour les essais de dissolution des formes orales [13]:

- L'appareil à panier tournant ;
- L'appareil à palettes tournantes ;
- L'appareil à cylindres réciproques ;
- La cellule à flux continu ;

➤ **Appareil à panier tournant**

Il se compose par des éléments suivant :

- Un récipient cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité nominale de 1000 mL, en verre ou autre matériau transparent approprié. Le récipient est muni d'un couvercle servant à limiter l'évaporation, qui comporte un orifice central destiné au passage de tige de l'agitateur ainsi que plusieurs autres orifices permettant l'introduction du thermomètre et de dispositifs de prélèvement.
- Un agitateur constitué par une tige verticale à l'extrémité inférieure de laquelle est fixé un panier cylindrique. La distance entre la base de panier et le fond intérieur du récipient est de 25 ± 2 mm. L'extrémité supérieure de la tige est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse.
- La rotation de l'agitateur est uniforme sans oscillation importante ;

- Un bain d'eau avec thermostat permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C.

La forme pharmaceutique, comprimé ou gélule, est placée dans le panier standard présentant une ouverture de maille bien définie. La tige et le panier sont immergés dans le récipient contenant le milieu de dissolution muni du thermostat. La forme est mise en mouvement par la rotation du panier à l'intérieur du milieu de dissolution [13].

➤ **L'appareil à palette tournante**

Est constitué de :

- Un récipient identique à celui décrit pour l'appareil à panier ;
- Un agitateur : constitué d'une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette dont la forme correspond à celle de la portion d'un cercle délimitée par deux plans parallèles. la palette est insérée au centre de la tige de façon que sa base soit exactement au niveau de l'extrémité de la tige ; la tige est placée de façon que son axe ne s'écarte pas de plus de 2 mm de celui du récipient et que la partie inférieure de la palette soit située à une distance de 25 ± 2 mm du fond intérieur du récipient ; la partie supérieure de la tige de l'agitateur est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse ; la rotation de l'agitateur est uniforme, sans oscillation importante ;
- Un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C [13].

➤ **L'appareil à cylindres réciproques**

Cet appareil correspond à une amélioration de l'appareil de désagrégation, et se compose d'éléments suivants :

- Une série de tube en verre due forme cylindrique à fond plat, alignés, et série de tube en verre fixés à la partie haute de l'appareil, en position verticale, à l'aide d'une tige de métal. Chaque extrémité des tubes intérieur et munie d'un filtre amovible :
- un moteur permettant de faire plonger les tubes intérieurs dans les tubes extérieurs avec une amplitude les vitesses défini et si nécessaire de faire avancer la rangée de tubes extérieur ;
- un bain d'eau avec thermostat permettant de maintenir la température de milieu de des solutions à $37 \pm 0,5$ °C.
- Le produit à tester et introduit dans les tubes intérieurs, les extérieurs sont remplis de milieu de dissolution. Les tubes intérieurs subissent un mouvement de bas en haut et de haut en bas les tubes extérieurs. L'amplitude des mouvements et la profondeur de l'immersion son telles

que la forme à étudier reste entièrement immergée dans le milieu de dissolutions durant le cycle d'agitation. À la fin de cycle d'agitation, les tubes intérieurs sont amenés en position haute et déphasé jusqu'à une nouvelle rongé de tube prêt à entamer un nouveau cycle.

Cet appareil a été plus particulièrement développer pour étudier la dissolution des formes particulière à libération prolongée et pour simuler l'évaluation de pH rencontrer au niveau de tractus gastro-intestinal[13].

➤ **La cellule à flux continu**

Il se compose des éléments suivants :

- un réservoir pour le milieu de dissolutions
- une pompe à débit réglable sert à faire remonter le milieu de dissolution à travers la cellule à flux continu.
- une cellule un flux continu, constituée d'un matériau transparent, montée verticalement et menée d'un filtre permettent la rétention des particules non dissoutes ;
- un bain d'eau avec thermostat permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C

Le milieu de dissolutions provenant d'un réservoir traverse la cellule dans laquelle est déposée la forme pharmaceutique. La dissolution est assurée par le passage du milieu de dissolution et par le renouvellement permanent de l'interface solide-liquide. Le milieu charger en principe actif et récupéré dans le collecteur.

Le système fonctionne en circuit ouvert, de solvant neuf et amener une performance. Afin d'assurer un flux constant laminaire au niveau de la cellule, une bile anti-reflux et déposée au fond de Cône et un lit de billes de verre d'un diamètre 1 mm et placer par-dessus.

La cellule à flux continu et plus particulièrement destinée à étudier les formes à libération modifiée et les formes multi particulières, elle permet de simuler les différents milieux de tractus et le renouvellement permanent de solvant assure le respect des conditions sink pour les principes actifs très peu soluble.

Il existe différents types de cellules, des tailles différentes spécifiques pour les comprimés et les gélules, et une cellule spécifique pour les formes solides lipophiles telles que les capsules molles. Cette dernière se compose de deux chambres adjacentes communicantes par un système de trop-plein. Le système a été spécifiquement conçu pour permettre aux excipients lipophiles de rester dans la cellule et de sumager à la surface du milieu de dissolution [13].

3.3 Comparaison des profils de dissolution in vitro

Les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse de la libération du principe actif.

3.3.1 Méthodes de comparaison

- **Approches statistiques** : utilisent une analyse de variance ou un test de student
- **Méthodes modèle dépendant** : comparent les paramètres (i.e. Constante de vitesse) issus des modélisations.
- **Méthode modèle indépendant** : dite méthode de « fit factor », qui nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs (facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2), ont été adoptés par les organismes de réglementation, et ont été inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution. Le facteur de différence f_1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps. Le f_1 peut être déterminé par l'équation :

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i}$$

Le facteur de similarité f_2 mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes.

Il peut être déterminé par l'équation suivante :

$$f_2 = 50 \log \left\{ 100 \left[1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (R_i - T_i)^2 \right]^{-0,5} \right\}$$

- m est le nombre de points dans le temps.
- R_i est le pourcentage dissout de la référence au temps i .
- T_i est le pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i .

La fourchette acceptable du **f_1 est < 10 et du f_2 > 50**. [14]

Pour le calcul f_1 et f_2 il est recommandé :

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu).

- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation [14].

3.4 Interprétation des cinétiques de dissolution

Les cinétiques de dissolution conduisent à la détermination, en fonction du temps, du pourcentage dissous. Les résultats obtenus sont exprimés en % cumulés en fonction du temps et tendent vers 100 %

3.4.1 Normes de dissolution

En contrôle qualité, les résultats obtenus lors de l'essai de dissolution permettent de définir la conformité du lot fabriqué en comparant le pourcentage dissous obtenu pour des temps bien définis par rapport aux normes fixées. Les critères d'acceptation en fonction des formes sont décrits dans les pharmacopées.

Le test de dissolution in vitro étant effectué sur une unité et conduisant à la destruction de la forme, afin d'apprécier la variabilité à l'intérieur d'un même lot de fabrication, l'essai est répété en minimum six fois.

Dans le cas des formes à libération immédiate, un seul point est utilisé, généralement 30 ou 60 minutes, ou bien 30 et 90 minutes lors d'une dissolution plus lente ou le principe actif peu soluble.

La cinétique de dissolution est caractérisée par trois points (début, milieu et fin) pour les formes à libération modifiées afin de s'assurer que le profil de la libération est conforme à celui validé lors de développement. [14]

3.4.2 Modélisation des cinétiques de dissolution [13]

Pour les formes à libération modifiée, la libération du principe actif peut être consécutive à différents paramètres tels que la désagrégation, la diffusion du principe actif à travers une membrane, le gonflement et la diffusion à travers un polymère... Les modèles mathématiques plus ou moins complexes permettant d'expliquer le comportement de la forme pharmaceutique et de comparer entre eux différents profils ont été proposés.

- **Modèle d'ordre zéro**

La dissolution du principe actif à partir de formes pharmaceutiques qui ne se désagrègent pas et libèrent le produit sur une grande période du temps peut être représentée par un modèle linéaire. Celui-ci sous-entend que la surface ne change pas et que les conditions d'équilibre ne sont pas obtenues. Il s'applique pour des formes à libération modifiée de type matrices avec des principes actifs peu solubles, des formes enrobées et des systèmes osmotiques.

$$Q = kt$$

Avec :

Q : pourcentage dissous au temps t

K : constante de dissolution d'ordre zéro.

- **Modèle de premier ordre**

Proposé par WAGNER pour les formes dont la libération est dépendante du pH, il peut s'appliquer dans certaines cas ou formes conventionnelles.

$$Q = 100 (1 - e^{-kt})$$

Avec :

Q : pourcentage dissous au temps t

k : constante de dissolution d'ordre premier.

- **Modèle Higuchi**

Ce modèle est applicable si la diffusion est le seul mécanisme responsable de la libération du principe actif. La loi d'Higuchi a été initialement établie pour décrire la libération du principe actif à partir de matrices insolubles.

Les principes actifs sont libérés par diffusion à travers le réseau par le solvant dans la matrice.

$$Q = kt^{1/2}$$

Avec :

Q : pourcentage dissous au temps t

K : constante de vitesse

- **Fonction de distribution RRSBW ou de Weibull**

Ce modèle est une méthodologie fondée sur l'analyse globale du processus de dissolution sans hypothèse préalable sur le nombre et la nature des mécanismes mis en jeux.

$$Q = Q_{\max}(1 - e^{-[T/t_0]^\beta})$$

Avec :

Q : pourcentage dissous au temps t

Q_{\max} : pourcentage maximum de principe actif dans la forme

t : temps de prélèvement

t_0 : temps de latence

T : variable du temps réduite de t_0

$T = t - t_0$

T_d : paramètre de RRSBW (temps pour dissoudre 63,2 %)

β : facteur de sigmoïdité[13].

Chapitre 04

**Contrôle qualité des poudres
pour inhalation**

4.1 Contrôle qualité

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante [15].

4.2 Contrôle physico-chimique de poudre pour inhalation

A partir de la matière première jusqu'au produit fini, le médicament subi des analyses physico-chimiques par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, pour vérifier l'absence de résidus toxiques et de risque infectieux, leur bonne conservation, et leur emballage. Leurs informations seront portées sur la notice, avant la vente ou l'approvisionnement [15].

4.2.1 le contrôle des caractères organoleptiques

Le contrôle des caractères organoleptiques des produits permet de réunir à titre indicatif des données concernant leur identification et leur différenciation. Il est aussi important de connaître les changements que peuvent subir les caractères organoleptiques, les quels changements peuvent constituer :

De falsification, de contrefaçon ou de malfaçon (une mauvaise préparation). La forme, la taille, les marques distinctes d'un lot de gélules provenant d'un fabricant habituel ne peuvent être modifiées sans avis préalable de ce dernier. Le manque d'homogénéité de la couleur en surface et dans la masse de gélule... peuvent susciter des doutes sur la qualité de produit concernés.

D'altération : les comprimés sont le plus souvent, exposés aux influences d'un certain nombre de facteurs nuisibles aux principes actifs (l'air, la lumière, l'humidité etc...) et dont les effets peuvent s'observer par un examen à l'aide des organes de sens. On peut également observer la prolifération des moisissures [16].

4.2.2 Test de la masse nette moyenne des gélules

L'essai de la masse nette des gélules permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition de poudre en unités de prises (chaque gélule), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des gélules. Cet essai fait partie des méthodes proposées par les pharmacopées pour vérifier l'uniformité des préparations uni-doses.

Le test de la masse nette moyenne appliqué aux gélules, consiste à vérifier, que les poids moyenne d'un nombre spécifié de gélules, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des gélules de l'échantillon prélevé [17].

4.2.3 Test d'identification du PA

Le but de l'identification d'un PA contenu dans un médicament est de s'assurer que ce dernier contient bel et bien le PA spécifié par le fabricant. Par cet essai, il est possible de déceler des médicaments contrefaits par substitution du PA [18].

L'identification d'un PA contenu dans un médicament est une analyse de la composition qualitative du médicament, par des méthodes d'analyses physicochimiques spécifiques au PA à identifier. Les méthodes d'identification du PA les plus citées par les pharmacopées sont :

- La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ;
- La spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible ;
- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ;
- Chromatographie sur couche mince ;
- Les réactions chimiques caractéristiques du PA (réactions colorées en tube par exemple).

Par exemple, l'identification par HPLC d'un PA contenu dans un médicament est conforme, si le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution de poudre du médicament analysé a le même temps de rétention que le pic du chromatogramme obtenu avec la solution de référence du PA à identifier [18].

4.2.4 Dosage du PA

Le test du dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de médicament, se trouve dans les limites de concentrations

exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique voulu, la méthode analytique la plus conseillée par les pharmacopées est l'HPLC [18].

4.2.5 Identification et dosage des substances apparentées et des produits de dégradation du PA

Cet essai consiste à identifier et/ou doser les substances apparentées et les produits de dégradation du PA contenu dans des médicaments qui proviennent respectivement des étapes de synthèse du PA et des mauvaises conditions de conservation du PA. Ils sont considérés comme des impuretés qui peuvent avoir des effets toxiques sur le consommateur. Cet essai permet donc de:

- S'assurer que les teneurs en substances apparentées et produits de dégradation dans les médicaments, se situent dans les normes de concentrations tolérées par les pharmacopées.
- D'évaluer la qualité de la matière première (PA) utilisée pour la production des médicaments.

L'HPLC est l'une des méthodes d'analyse les plus utilisées pour identifier et /ou doser les substances apparentées au PA [19].

4.2.6 Essais d'identification et de dosage de diverses impuretés

En dehors des substances apparentées au PA, d'autres impuretés peuvent être recherchées dans les médicaments. Il peut s'agir de :

- L'eau pouvant provenir des matières premières utilisées pour la fabrication des médicaments est considérée comme une impureté dans les formes pharmaceutiques sèches, car en plus d'être un facteur d'instabilité pour certains PA, elle peut faciliter la prolifération des micro-organismes.
- Solvants résiduels (éthanol par exemple ayant été utilisé à une étape quelconque de la production des médicaments).

D'autres impuretés suspectées (métaux lourds dans le PA, impuretés provenant des excipients, etc.) peuvent être recherchées par des méthodes analytiques appropriées [19].

4.2.7 Détermination de la teneur en eau

La détermination de la teneur en eau se fait par la méthode de Karl Fischer, cette méthode analytique est un titrage de l'eau qui repose sur une réaction quantitative de l'eau

contenue dans un médicament avec du dioxyde de soufre et de l'iode dans un milieu anhydre, en présence d'une base qui présente une capacité tampon suffisante [20].

4.2.8 Uniformité de la dose délivrée

L'uniformité de la dose délivrée d'un médicament émis par un appareil est un attribut de qualité critique pour la détermination de l'innocuité, de la qualité et de l'efficacité des produits délivrés et mesurés en tirant le dispositif de test dans un appareil d'échantillonnage qui contient un filtre.

Le médicament actif capturé sur le filtre est ensuite dissous dans un solvant et analysé par chromatographie liquide à haute pression (HPLC)[21].

4.2.9 La distribution aérodynamique de la taille des particules

La distribution aérodynamique de la taille des particules d'un aérosol déterminera où les particules de ce nuage vont se déposer dans le corps, entre autres informations. En règle générale les particules doivent être comprises entre 1 et 5 micros pour être efficaces. Toute taille supérieure à 5 micro est susceptibles d'impacter l'oropharynx et d'être avalée, pour toute taille inférieure à 1 micro il est possible que les particules restent entraînées dans le système aérien [22].

4.3 Contrôle microbiologique

Les micro-organismes vivants, tels que les levures, moisissures, bactéries et virus, sont concernés par ce contrôle. Du fait qu'ils ont besoin, pour se développer et se multiplier, de conditions d'humidité et de chaleur, Il faut donc contrôler ces différents paramètres afin de minimiser le risque de leurs développements. Le contrôle microbiologique est indispensable pour assurer l'innocuité et la stabilité du médicament pendant toute sa durée de validité. Il permet de garantir une bonne qualité hygiénique du produit, et donc de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication [23].

Partie expérimentale

Chapitre 05

**Comparaison des profils de
dissolution de plusieurs formules à
base de piroxicam**

Dans ce chapitre nous avons effectué une étude comparative des profils de dissolution de plusieurs formules à base de piroxicam dosé à 20 mg. La dissolution in-vitro comparative entre des gélules formulées au laboratoire et des gélules commerciales a été réalisée dans deux milieux différents : milieu pH 1,2 et milieu pH 6,8. La méthode fit factor a été choisie pour comparer les profils de dissolution obtenus.

5.1 Matériels et méthodes

5.1.1 Matériels

• Matières premières

Piroxicam (PRX) : de pureté >99.9%, a été gracieusement fournie par SAIDAL, Dar-El-Beida, Alger.

Gélules formulées au laboratoire de chimie pharmaceutique, UMMTO : les gélules sont à base de dispersions solides et de mélanges physiques de ratio 1/5. [Référence mémoire Hadouche et Bensaadi]

Gélules commerciales : PRELDENE 20mg GLES B/10 (HU.P.P.PHARMA SARL)

• Réactifs	• Appareillage	• Verrerie
Dans ce travail, nous avons utilisé :	Nous avons utilisé comme appareillage :	- Une éprouvette graduée à 1000 ml, 250ml ;
- Acide chlorhydrique HCl à 37%	- une balance de précision ;	- Seau 20 L ;
- Phosphate monopotassique KH_2PO_4 ;	-Un dissolu test (pharma test PTWS) ;	- Récipient de 30L
- Chlorure de sodium NaCl ;	-Hotte chimique ;	Un filtre à seringue 0.45 μm ;
- Hydroxyde de sodium NaOH ;	-Un agitateur magnétique ;	- Des seringues à 10ml ;
- Eau purifiée ;	-Spectrophotométrie UV-Visible ;	- Des fioles jaugées 10 ml ;
	- pH mètre ;	

5.1.2 Méthodes :

5.1.2.1 Préparation des milieux de dissolution :

La dissolution in-vitro comparative a été réalisée avec un seul lot dans deux milieux différents :

- Milieu pH 1.2
- Milieu pH 6.8

➤ Préparation du milieu pH 1.2 :

Dans une fiole jaugée de 1 L on a introduit 250 mL de NaCl 0,2 M puis on a ajouté 425 mL d'HCl 0,2 M, puis on a complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

• Préparation de NaCl 0,2 M :

Dans l'eau distillée on a dissous 11,69 g de NaCl et complété jusqu'à 1 L dans une fiole jaugée de 1 L.

• Préparation d'HCl 0,2 M :

Dans l'eau distillée on a ajouté 17,15 mL d'HCl, puis on a complété jusqu'à 1 L dans une fiole jaugée de 1 L.

• Les calculs utilisés :

$$V_r = \frac{C \cdot M \cdot 100 \cdot V_n}{d \cdot P \cdot \rho}$$

Avec :

V_r = le volume d'HCl nécessaire pour le milieu ;

C : la concentration d'HCl ;

M : la masse molaire d'HCl ;

d : la densité d'HCl ;

P : la pureté d'HCl ;

ρ (H₂O) : la masse volumique de l'eau 1Kg /L ;

V_n : volume nécessaire pour 24 comprimés dans 1L ;

➤ Préparation du milieu pH 6.8 :

Dans une fiole jaugée de 1 L on a introduit 250 mL de solution du phosphate monopotassique KH₂PO₄ 0,2 M, auquel on a ajouté 112 mL de NaOH 0,2 M, puis on complété jusqu'au trait de jauge avec l'eau distillée.

• **Préparation de la solution KH_2PO_4 0,2 M :**

On a introduit 27,22 g de KH_2PO_4 dans un litre d'eau (fiole jaugée de 1 L avec une agitation).

• **Préparation du NaOH 0,2 M :**

On a introduit 8 g de NaOH dans un litre d'eau distillée (fiole jaugée de 1 L avec une agitation).

5.1.2.2. Préparation des standards

• **Préparation du standard du milieu pH 1,2 :**

On a Pesé 11,1 mg du Piroxicam, ensuite on l'a dissous complètement dans 10 mL de méthanol et on a complété jusqu'à 1 L avec du milieu pH 1,2 dans une fiole de 1L puis on a fait un balayage UV-V entre 200 et 600 nm. Le blanc est constitué de milieu pH 1,2.

• **Préparation du standard du milieu pH 6.8 :**

On a Pesé 11,1 mg du Piroxicam, ensuite on l'a dissous complètement dans 10 mL du méthanol puis on a complété jusqu'à 1 L avec du milieu pH 6.8 dans une fiole de 1L , et on a fait un balayage U-V entre 200 et 600 nm, le blanc c'est le milieu pH 6.8.

5.1.2.3. Essai de dissolution :

a) Conditions de l'essai de dissolution :

Le tableau ci-dessous, présente les principales conditions opératoires lors de l'essai de dissolution in-vitro.

Tableau 04 : les principales conditions opératoires.

Type d'agitation	Appareil à panier
Milieu de dissolution	pH 1.2 ; pH 6.8
Vitesse de rotation	50 tr/min.
Volume du milieu	900 ml
Température	Bain d'eau avec thermostat ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)
Temps d'analyse	90-120min
Longueur d'onde	$\lambda_{1,2} = 334\text{nm}$ $\lambda_{6,8} = 354\text{nm}$

Il faudrait savoir que certaines gélules peuvent flotter lors de leur dissolution, ce qui peut fausser les résultats, pour ce genre de comprimés ou gélules, nous utilisons ce qu'on appelle des paniers (**figure 05**) pour éviter la flottabilité afin de réduire la variation des résultats de dissolution.



Figure 05 : panier utilisé lors de manipulation.

b) Mode opératoire

Le profil de dissolution est réalisé pour le produit test ainsi que pour le produit de référence. Les essais ont été réalisés avec un dissolutest PHARMA TEST PTWS (**figure06**) selon les étapes suivantes :



Figure 06 : dissolutest PHARMA TEST PTWS

- On a introduit le volume indiqué du milieu de dissolution dans le récipient du dissolutest (900ml) et on l'a équilibré à une température de $37 \pm 0.5^\circ$.
- On a pesé les gélules par ordre et on les a placé dans le panier
- On a placé les unités à examiner dans l'appareil tout en plaçant une unité du produit dans chaque panier

- On a lancé la dissolution en introduisant les gélules une à une de façon à les immerger dans le milieu de dissolution ; 6 gélules pour le produit générique PRELDENE en premier temps et 6 gélules de chaque forme à examiner.
- On a effectué aux temps des prélèvements suivants 5min ,10min, 15min, 30min, 45min, 60min, 90min et 120 min sont utilisés pour chaque produit.
- On a prélevé 5ml de chaque récipient on remplace chaque prélèvement avec le milieu préchauffé à 37⁰C.
- On a filtré le contenu avec un filtre seringue 0,45 µm dans des tubes à essai comme montré sur la figure ci-dessous (**figure07**).



Figure 07 : Tube à essai et filtre seringue

- Les échantillons ont été filtrés à l'aide d'un filtre de porosité appropriée afin de retenir les particules non dissoutes.
- Une lecture des absorbances par spectrophotomètre UV a été réalisée. (**Voir figure 08**).



Figure 08 : appareil spectrophotomètre à UV-visible

Le résultat obtenue nous a permis d'effectuer les calculs du pourcentage de dissolution pour chaque temps de prélèvement et celui du RSD% de dissolution (Relative Standard Déviation).

c) Procédure de lecture

Mesurer l'absorbance de la solution standard et les solutions essais en utilisant le milieu de dissolution comme blanc sur un trajet optique de 1cm à 334nm pour le milieu 1.2 et 354nm pour le milieu 6.8.

d) Séquence de lecture

Le tableau ci-dessous montre les différentes séquences de lecture des échantillons par UV-Visible.

Tableau 05 : Séquence de lecture des échantillons par UV-Visible.

N ⁰	Test	Nombre de lecture
1	Blanc	1
2	STD	1
3	Essai	1

e) Formule de calcul

➤ Pourcentage de dissolution

$$\%D = \frac{A_{\text{éch}} * P_e \text{ std} * 900 * P_m * 10}{A_{\text{std}} * 1000 * P_{\text{éch}} * P} \times 100$$

Avec :

Aéch : absorbance de la solution échantillon

Aire std : absorbance de la solution standard

P_eéch : prise d'essai du standard

P_e : prise d'essai de l'échantillon

P_m : poids moyenne

P : poids de gélule

➤ Calcul du coefficient de variation (RSD%)

$$Cv(RSD\%) = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$$

$$\sigma : \text{écart type } \sigma = \sqrt{\left(\frac{\sum (x_i - \mu)^2}{N} \right)}$$

μ: la moyenne des Q%

5.1.2.4 Comparaison des profils de dissolution

La comparaison des profils de dissolution des différentes formules a été réalisée suivant la méthode model indépendant, méthode dite fit factor. Pour cette méthode, les facteurs sont désignés par f1 (facteur de différence) et f2 (facteur de similarité) et sont définis par les équations (1) et (2) suivantes :

Équation (1) :

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i}$$

Équation (2) :

$$f_2 = 50 \log \left\{ 100 \left[1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (R_i - T_i)^2 \right] - 0,5 \right\}$$

Avec :

R_i : moyenne des pourcentages dissous du produit référence.

T_i : moyenne des pourcentages dissous du produit test.

m : nombre de prélèvement.

- La norme pour le facteur de similitude est de 50-100%.
- Si $f_2 \geq 50$, il sera conclu que le profil de dissolution du produit testé est similaire à celui du produit de référence.
- Si $f_2 < 50$, il sera conclu que le profil de dissolution du produit testé est non similaire à celui du produit de référence.

5.2 Résultats et discussion

5.2.1. Essai de dissolution

5.2.1.1 Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=1.2

Les résultats de l'étude de dissolution des gélules formulées et des gélules commerciales dans le milieu pH1.2 sont donnée dans les tableaux 6,7 et 8 et illustrés dans les figures 9 et 10 suivantes :

Tableau 6 : Résultats du test de dissolution des gélules formulées à base de MP 1/5 aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2

Gle formulée à base de MP 1/5	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
G1	0,295	3,836	17,344	47,475	51,410	51,377	52,262
G2	0,512	2,111	11,835	33,778	44,973	47,660	58,440
G3	0,487	5,806	15,311	51,025	55,826	56,150	58,064
G4	0,162	4,497	23,683	47,787	50,828	52,963	55,357
G5	0,350	2,230	13,122	49,241	55,165	56,025	56,471
G6	0,289	2,276	19,782	54,057	55,949	56,077	56,398
MOYENNE	0,349	3,459	16,846	47,227	52,358	53,375	56,165
Ecart-type	0,132	1,514	4,403	7,020	4,256	3,431	2,228
RSD	37,803	43,757	26,138	14,864	8,129	6,427	3,966

Tableau 7 : Résultats du test de dissolution des gélules formulées à base de DS 1/5 aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2

Gle formulée à base de DS 1/5	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
G1	18,906	52,198	77,621	104,756	105,687	106,861	105,687
G2	14,952	49,417	66,101	87,575	94,678	98,950	100,047
G3	16,134	50,534	68,224	91,612	96,747	98,072	99,858
G4	7,739	32,005	49,171	76,952	93,105	96,597	98,808
G5	6,473	36,679	59,013	84,555	98,725	101,582	97,267
G6	9,144	39,955	61,971	82,162	97,849	100,353	99,771
MOYENNE	12,225	43,465	63,684	87,935	97,799	100,403	100,240
Ecart-type	5,100	8,383	9,551	9,612	4,381	3,609	2,862
RSD	41,719	19,287	14,997	10,931	4,479	3,595	2,855

Tableau 8 : Résultats du test de dissolution des gélules commerciales aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2

Gle référence (PRELDENE 20)	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
G1	14,927	44,482	70,991	97,919	98,516	99,113	93,680
G2	14,419	42,441	67,777	92,821	96,908	96,324	96,324
G3	11,033	36,872	59,853	91,352	98,383	99,469	97,754
G4	20,401	52,698	72,064	93,097	95,051	95,109	95,166
G5	18,937	44,127	64,992	98,774	97,897	96,903	98,657
G6	16,158	46,225	65,730	96,374	96,547	96,374	96,604
MOYENNE	15,979	44,474	66,901	95,056	97,217	97,215	96,364
Ecart-type	3,357	5,152	4,446	3,043	1,323	1,716	1,783
RSD	21,006	11,585	6,646	3,202	1,360	1,765	1,850

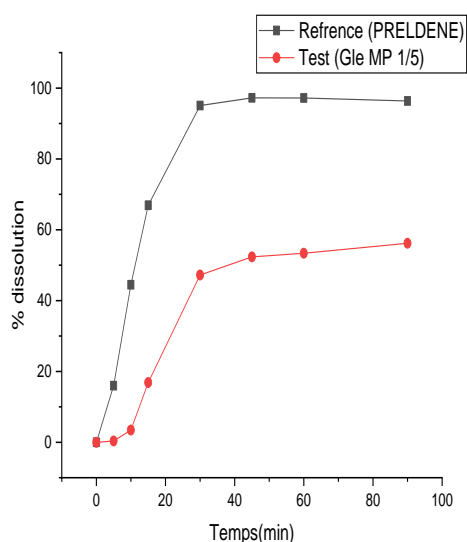


Figure 9 : cinétique de dissolution des gélules formulées à base des MP 1/5 et gélules commerciales (PRELDENE) dans le milieu pH=1,2

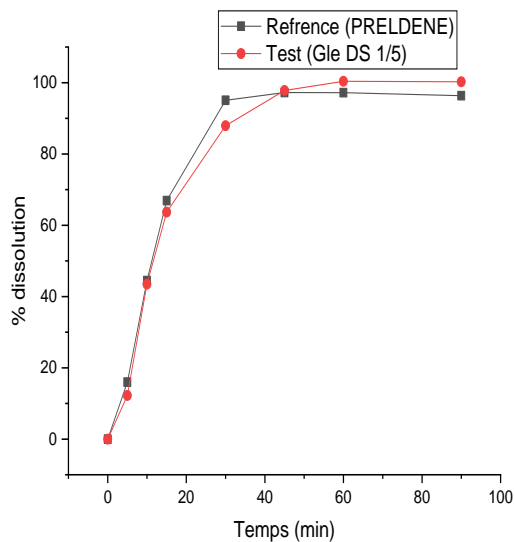


Figure 10 : cinétique de dissolution des gélules formulées à base des DS 1/5 et gélules commerciales (PRELDENE) dans le milieu pH=1,2

5.2.1.2 Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=6.8

Les résultats de l'étude de dissolution des gélules formulées et des gélules commerciales dans le milieu pH 6.8 sont donnés dans les tableaux 9, 10, 11 et illustrés dans les figures 11 et 12 suivantes :

Tableau 9 : Résultats du test de dissolution des gélules formulées à base de DS 1/5 aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8

Gle formulée à base de DS 1/5	05min	10min	15min	30min	45min	60min	90min
G1	0,73	27,85	51,67	86,15	100,37	90,71	95,97
G2	0,37	36,62	93,18	106,65	101,50	103,21	103,42
G3	0,73	23,29	56,03	104,21	102,32	103,13	103,96
G4	1,10	24,38	56,40	104,30	100,92	103,84	101,75
G5	0,46	44,48	91,09	102,32	104,52	103,66	101,20
G6	1,10	45,02	90,73	98,16	100,82	101,43	101,38
moyenne	<u>0,75</u>	<u>33,61</u>	<u>73,18</u>	<u>100,30</u>	<u>102,74</u>	<u>101,00</u>	<u>101,61</u>
Ecart-type	<u>0,31</u>	<u>9,82</u>	<u>20,33</u>	<u>7,49</u>	<u>7,80</u>	<u>5,11</u>	<u>6,27</u>
RSD	<u>41,28</u>	<u>29,22</u>	<u>27,78</u>	<u>7,47</u>	<u>7,60</u>	<u>5,06</u>	<u>6,03</u>

Tableau 10 : Résultats du test de dissolution des gélules formulées à base de MP 1/5 aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8

Gle formulée à base de MP 1/5	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
G1	0,649	3,985	35,682	54,033	62,467	65,063
G2	1,761	7,323	34,948	65,169	75,366	82,041
G3	3,142	9,610	42,043	72,905	78,726	82,330
G4	4,091	14,039	55,598	72,519	76,982	80,887
G5	4,050	11,781	49,608	73,077	77,127	81,084
G6	6,582	14,185	45,150	76,487	85,202	89,095
MOYENNE	3,379	28,605	61,579	84,989	91,501	98,027
Ecart-type	2,607	4,651	6,384	8,972	6,896	4,687
RSD	16,503	16,258	10,368	10,557	7,536	4,782

Tableau 11 : Résultats du test de dissolution des gélules commerciales aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8

Gle référence (PRELDENE 20)	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
G1	26,455	95,350	90,863	74,784	76,934	72,915	69,456
G2	38,596	81,042	86,543	90,393	87,826	89,660	87,918
G3	61,192	90,772	92,343	92,158	85,226	92,343	81,251
G4	57,367	92,311	93,806	92,872	93,713	92,965	90,536
G5	61,979	86,808	91,718	93,571	93,385	92,274	87,456
G6	69,631	92,413	93,975	93,699	94,342	93,516	92,689
MOYENNE	52,537	89,783	91,541	89,580	88,571	88,945	84,884
Ecart-type	16,458	5,110	2,727	7,348	6,784	7,964	8,484
RSD	31,326	5,691	2,979	8,203	7,659	8,954	9,995

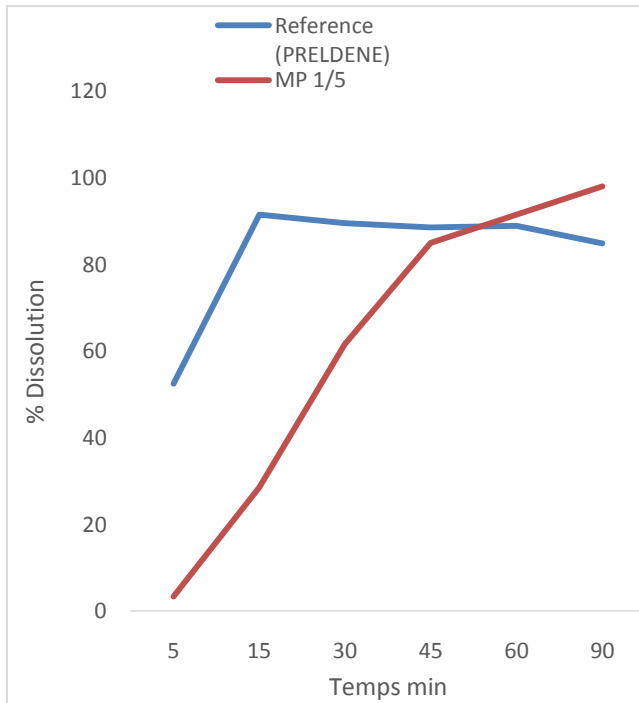


Figure 11 :cinétique de dissolution des gélules formulées à base des MP1/5 et gélules commerciales (PRELDENE) dans le milieu pH=6.8

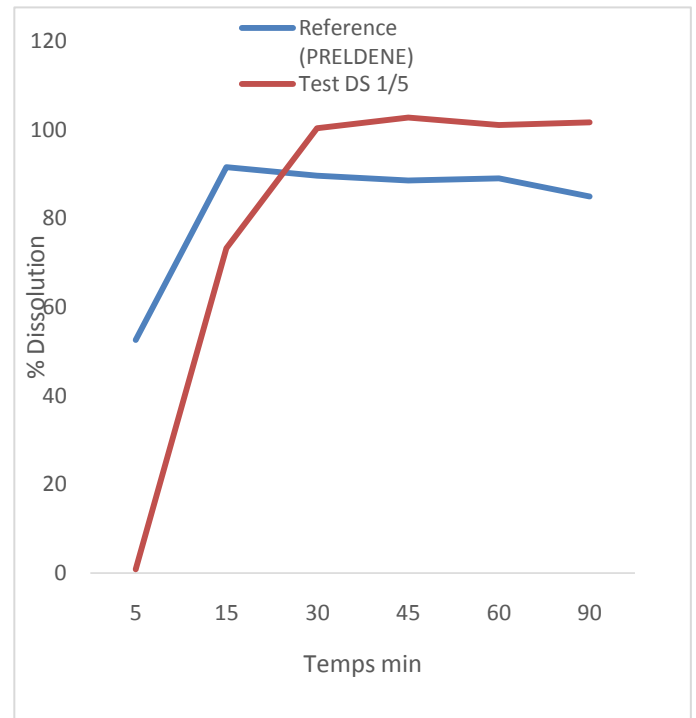


Figure 12 :cinétique de dissolution des gélules formulées à base des DS 1/5 et gélules commerciales (PRELDENE) dans le milieu pH=6.8

5.2.2 Comparaison des profils de dissolution

La méthode fit factor est recommandée par la FDA pour comparer les profils de dissolution (Food and Drug Administration, 1997). Les résultats obtenus avec chaque formule en utilisant la marque PRELDENE 20 comme référence sont présentés dans le tableau 12. Le facteur de similarité f_2 est plus sensible pour trouver des dissimilitudes entre les courbes de dissolution que le facteur de différence f_1 , et les valeurs des facteurs dépendent du nombre de points de temps d'échantillonnage sélectionnés.

Les résultats de l'étude comparative entre les gélules formulés et gélules référence (PRELDENE) dans le milieu pH1.2 et pH 6.8 sont représentés dans les tableaux 12 suivant :

Tableau 12. Valeurs f1 et f2 pour les gélules formulées et gélules commerciales.

	Valeur f1	Valeur f2	Normes	Conclusion
Gélule 1/5 DS Milieu =1,2	4,4	70,22	Si $f1 > 10$ et $f2 < 50$ les deux courbes sont considérées Différentes Si $f1 < 10$ et $f2 > 50$ les deux courbes sont considérées identiques	Cinétique semblable
Gélule 1/5 MP Milieu = 1,2	55,2	18,9		Cinétique déférente
Gélule 1/5 DS Milieu = 6,8	25,0	31,73		Cinétique déférente
Gélule 1/5 MP Milieu = 6,8	32,1	34,45		Cinétique déférente

5.2.3 Discussion :

Les résultats des facteurs f1 et f2 montrent :

- Une cinétique différente entre les gélules formulées de MP 1/5 et les gélules de référence dans les milieux pH 1,2 et le pH 6.8.
- Une cinétique différente entre les gélules formulées DS 1/5 et les gélules de référence dans le milieu pH 6.8.
- Une cinétique semblable entre les gélules formulées DS 1/5 et les gélules de référence dans le milieu pH 1.2.

Chapitre 06

**Contrôle qualité du
Salfluzon®**

L'objectif de cette partie est le contrôle de qualité (physico-chimique et microbiologique) du salfluzon 50/250µg (50µg de salmétérol et 250µg de fluticasone de propionate) afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne, USP et aux spécifications internes du laboratoire. Les figures suivantes (**Figure 13, figure 14**) nous montrent la boîte de salfluzon et l'inhalateur de poudre sèche.



Figure 13 : la boîte salfluzon 250µg/50µg

Figure 14 : l'inhalateur de poudre sèche

La partie expérimentale a été réalisée dans le laboratoire Biovital à savoir le laboratoire de contrôle de qualité et du contrôle microbiologique.

6.1 Contrôle physico-chimique du salfluzon

6.1.1 Matériels





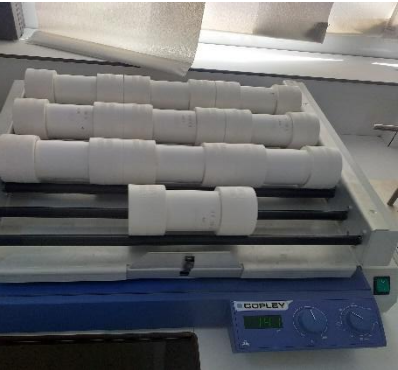

Matières premières

- Salmétérol Xinafoate
- Fluticasone de propionate

Réactifs	Verreries	Appareillages
<ul style="list-style-type: none"> - Acétonitril - Acide phosphorique - Méthanol - Sodium phosphate dihydrogène - Ammonium d'acétate monohydrate - Tétrabutyl ammonium hydrogène sulfate - L'eau ultra-purifiée 	<ul style="list-style-type: none"> - Béchers - Barreaux magnétiques - Seringues - Fioles jaugées - Filtre seringue 0,45 µm - Vial - Eprouvette graduée de 1000 ml 	<ul style="list-style-type: none"> - Next generator impactor (NGI). - Balance analytique shimadzu - pH mètre - Bain à ultrason - Titrateur Karl ficher - Agitateur magnétique - DUSA - HPLC 20 - Hotte chimique - DUSA Agitateur

La verrerie doit être soigneusement nettoyée et séchée avant chaque manipulation.

Les figures ci-dessous montrent les différents équipements utilisés lors du contrôle physico-chimique du salfluzon

		
<p>Figure 15: next generator impactor NGI(copley) model 170</p>	<p>Figure 16 : système de test de l'uniformité de la dose DUSA (copley)</p>	<p>Figure 17 : titrateur karlfisher</p>
		
<p>Figure 18 : gentle rocker (Copley) Modèle 170</p>	<p>Figure 19 : agitator DUSA (Copley)</p>	<p>Figure 20 : bain ultrason</p>

6.1.2 Méthodes

6.1.2.1 Contrôle organoleptique

Un contrôle visuel a été fait sur les gélules de Salfluzon ® 50/250 µg pour confirmer qu'elles ont été fabriquées correctement.

Norme : Gélule taille 3, avec un corps transparent et une coiffe de couleur violette, remplie d'une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

6.1.2.2 Masse nette moyenne

Une gélule remplie a été pesée à l'aide d'une balance analytique, puis nous avons soustrait la masse de la gélule vide de la masse de la gélule remplie. ce test est réalisé sur 20 gélules différentes afin de calculer leur moyenne.

Norme : la masse nette moyenne doit être entre 11,25 mg et 13,75 mg

6.1.2.3 Teneur en eau en pourcentage

250 mg de salfluzon® a été pesé et mis dans le méthanol pour se dissoudre avec une petite agitation puis dilué avec l'hydranale.

Norme : la teneur en eau en % doit être entre 4% et 6%.

6.1.2.4 Identification et dosage du principe actif

L'identification du principe actif a été réalisée par HPLC en comparant le temps de rétention du PA dans la solution témoin et la solution échantillon à celui du standard. (Ce test a été effectué lors du dosage).

Le test du dosage permet de s'assurer que la quantité moyenne du principe actif est déterminée dans le Salfluzon.

➤ Préparation des solutions nécessaires**Solution tampon**

15,4g d'ammonium acétate et 5 g de Tétrabutylhydrogène sulfate ont été diluées dans 1000 ml d'eau.

Diluant

Nous avons mélangé 70 ml du méthanol et 30 ml d'eau en les agitant.

Phase mobile

Nous avons mélangé et agité 40 ml de la solution tampon, 30 ml Acétonitril et 30 ml méthanol.

Solution mère de salmétérol

20 mg de salmétérol a été pesé et mis dans une fiole jaugée de 100 ml, on y'a ajouté 70ml de diluant, cette solution a été mise dans un sonicateur, nous avons ensuite complété le volume jusqu'au trait de jauge avec le diluant en agitation.

Solution mère de fluticasone de propionate

20 mg de fluticasone de propionate a été pesé et mis dans une fiole jaugée de 100 ml, on y'a ajouté 70 ml de diluant, puis cette solution a été mise dans un sonicateur , puis on a complété le volume jusqu'au trait de jauge avec le diluant en agitation.

Solution étalon standard salfluzon

On a transféré 2,9 ml de la solution mère de salmétérol et 10 ml de solution mère de fluticasone de propionate dans une fiole jaugée de 100 ml, puis on a complété avec le diluant au trait de jauge en l'agitant, on a filtré la solution avec filtre seringue 0,45 µm, et on a jeté les premier 3 ml de filtrat.

Méthode de calcul

$$\% \text{Salmétérol} : \frac{AT1}{AS1} \times \frac{WS1}{100} \times \frac{\text{Std stock Vol}}{100} \times \frac{250}{WT} \times \frac{12,5}{0,05} \times \frac{415,57}{603,7} \times \frac{P1}{100} \times 100$$

$$\% \text{Fluticasone propionate} : \frac{AT2}{AS2} \times \frac{WS2}{100} \times \frac{\text{StdstockVol}}{100} \times \frac{250}{WT} \times \frac{12,5}{LC} \times \frac{P2}{100} \times 100$$

Avec

AT1: surface du pic de salmétérol dans la solution d'échantillon

AS1: surface moyenne du pic de salmétérol obtenue à partir de cinq injections de solution étalon

WS1: poids de salmétérol xinafoate standard pris en mg

P1: % de pureté du salmétéro lxinafoate standard (sur la base actuelle)

AT2 : surface du pic de fluticasone de propionate dans la solution d'échantillon

AS1: surface moyenne du pic de fluticasone de propionate obtenue à partir de cinq injections de solution étalon

WS1:poids de fluticasone de propionate standard pris en mg

P1: % de pureté du fluticasone de fluticasone standard (sur la base actuelle)

Norme : les limites de dosage doivent être entre 90% et 110% pour les principes.

6.1.2.5 Les substances apparentées

Pour effectuer ce test il faut d'abord préparer les solutions suivantes :

➤ Les phases mobiles

Phase mobile A

3,9g de sodium phosphate dihydrogène monohydrate a été pesée, on a ajusté le pH à $4,5 \pm 0,1$ avec l'acide phosphorique puis on a filtré avec un filtre $0,45\mu\text{m}$.

Phase mobile B

Acétonitrile HPLC grade filtré.

➤ Préparation du diluant

On a préparé une solution acide à 0,1 % d'acide à phosphorique dans l'Acétonitril puis on l'a mixée avec le tampon pH 4,5 et du méthanol.

➤ Les solutions témoin

Solution témoin salmétérol xinafoate

25 mg de salmétérol xinafoate a été pesé et mis dans une fiole jaugée de 50 ml, on y'a ajouté 20 ml de diluant puis on l'a mis dans un bain ultrason(**voir figure 20**) jusqu'à une dissolution complète, ensuite nous avons complété jusqu'au trait de jauge après avoir refroidis à température ambiante.

Au final, on a obtenue une solution témoin salmétérol xinafoate à partir de 5 ml relevé de la solution salmétérol xinafoate dans une fiole de 25 ml à laquelle on y'a ajouté du diluant jusqu'au trait de jauge.

Solution témoin fluticasone de propinate

125 mg de fluticasone de propinate a été pesé et mis dans une fiole de 100 ml, on a ajouté 40 ml de diluant puis on l'a mis dans un bain ultrason(**voir figure 20**) jusqu'à une dissolution complète, ensuite nous avons complété jusqu'au trait de jauge après avoir refroidis à température ambiante.

Au final, on a obtenue une solution témoin fluticasone de propinate à partir de 5 ml relevé de la solution fluticasone de propinate dans une fiole de 25 ml à laquelle on y'a ajouté du diluant jusqu'au trait de jauge .

Solution standard final

1,5 ml de la solution témoin de salmétérol a été prélevé et mis dans une fiole de 200ml, on y'a ajouté 2 ml de la solution témoin de fluticasone de propinate , puis on a complété avec le diluant au trait de jauge.

➤ Les solutions de résolution**Solution de résolution salmétérol xinafoate**

On a préparé une solution de salmétérol (contenant salmétérol, impureté E et salmétérol).

Solution de résolution fluticasone de propinate

Solution de fluticasone mixtures (contenant fluticasone de propinate et fluticasone reliés à impureté D).'

➤ Solution d'échantillon

On a transféré 75 mg de fluticasone dans 15 ml de diluant puis on a ajouté 187,5 mg de salmétérol dans 5 ml de diluant, on a placé la fiole au bain ultrason pendant 20 min en les agitant occasionnellement puis on a filtré la solution d'échantillon avec filtre seringue 0,45 µm.

➤ Les conditions chromatographiques

- Type de colonne : hypersil BDS C18 ;
- Longueur : 100 mm ;
- Diamètre : 4,6 mm ;
- Taille des particules : 5µm ;
- Débit : 2 ml/ min ;
- Volume d'injection : 100µl ;
- Détecteur UV : fluticasone : 239 nm ;

Salmétérol : 228 nm ;

➤ Les normes

- Les temps de rétention de salmétérol et fluticasone sont 27min et 59min respectivement.

- La résolution entre fluticasone propionate et les substances apparentées reliées au fluticasone doit être $\geq 1,5$.
- La résolution entre l'imputé E de salmétérol doit être $\geq 1,5$.
- Le RSD de l'aire des deux principes actifs pour les 5 injections du système suitability doit être $\leq 5\%$.

➤ **Produit de dégradation %**

Salmétérol :

Fluticasone propionate :

- Impureté G Salmétérol $\leq 0,5\%$; -Impureté A fluticasone $\leq 0,5\%$;
- Impureté RRT 2.0 $\leq 0,5\%$; -Impureté F fluticasone $\leq 0,5\%$;
- Impureté inconnue $\leq 1,0\%$; -Impureté H fluticasone $\leq 0,5\%$;
- Totales des impuretés $\leq 1,5\%$; -Impureté inconnue $\leq 1,0\%$;
- Totales des impuretés $\leq 2,0\%$;

➤ **Les Calculs**

- Les impuretés du salmétérol sont calculées par rapport au pic du standard Salmétérol à 228 nm ;
- Les impuretés du fluticasone sont calculées par rapport au pic des standard fluticasone à 239nm ;
- Toute impureté inconnue qui ne correspond pas clairement à un des principes actifs, sera comptabilisée comme le moins stable des deux.
- Limites d'inclusion : ne pas prendre en compte les pics inférieurs à 0,1%

$$\text{Impureté salmétérol \%} = \frac{A_{éch}}{A_{std}} \times \frac{P_{std} * P \% * 5 * 1,5}{50 * 50 * 200} \times \frac{415,575}{603,7} \times \frac{5}{P_{éch}} \times \frac{12,5}{0,05} \times \text{RRF}$$

$$\text{Impureté fluticasone \%} = \frac{A_{éch}}{A_{std}} \times \frac{P_{std} * P \% * 5}{100 * 25 * 200} \times \frac{V_{éch}}{P_{éch}} \times \frac{12,5}{LC} \times \text{RRF}$$

Avec :

A ech : surface de l'impureté dans la solution échantillon

A std : surface de pic du principe actif dans la solution standard

P std : pesée du working standard dans la solution témoin

P : pureté du working standard en fraction

P ech : pesée échantillon

V_{éch} : volume de dilution de l'échantillon

RRF : relative réponse facteur (RRF = 1 pour une impureté inconnue)

LC : Label claim fluticasone

6.1.2.6 Uniformité de la dose délivrée

Ce test est fait par l'appareil DUSA (**voir figure 16**), en introduisant une pression consigne de 4 KPa pour mesurer le débit d'air, puis on a vérifié le rapport de pression P₃/P₂, le rapport doit être inférieur à 0,5KPa, on a enregistré le débit obtenu. Il ne doit en aucun cas dépasser 90 L/min.

Pour préparer la solution échantillon, on a rincé le tube DUSA avec le filtre à l'aide de 25 ml de solvant ensuite on soumis une agitation pendant 10 min dans l'agitateur DUSA (**voir figure 19**), puis on le filtre sur 0,45 µm. A la fin on a fait la lecture sur chromatographie à haute performance avec les mêmes conditions chromatographiques de test de dosage.

Normes

Les préparations satisfaites à l'essai si sur les 10 résultats de dosage en pourcentage obtenus, 9 sont compris entre 75 % et 125 % et tous entre 65% et 135 % de la valeur moyenne et bonne.

Si 2 ou 3 valeurs sont situées en dehors des limites de 75 % à 125 %, répéter l'essai sur 20 autres gélules.

Au maximum 3 des 30 valeurs obtenues se situent en dehors des limites 75% à 125 % et aucun ne se situe en dehors des limites de 65 % à 135 %

➤ Méthodes de calculs

➤ % salmétérol par gélules :

$$\frac{\text{Air éch}}{\text{Air std}} \times \frac{PEstd}{100} \times \frac{2,9}{100} \times \frac{12,5}{0,005} \times \frac{25}{P_{ech}} \times \text{pureté \%} \times \frac{415,57}{603,7}$$

➤ %Dose délivrée salmétérol :

$$\frac{\% \text{ salm étérol par gélule}}{\text{moyenne des \% salm étérol des 10 gélules}} \times 100$$

➤ % fluticasone propionate par gélule :

$$\frac{\text{Air éch}}{\text{Air std}} \times \frac{PEstd}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{12,5}{Lc(mg)} \times \frac{25}{Pech} \times \text{pureté \%} \times \frac{415,57}{603,7}$$

➤ % dose délivrée fluticasone propionate :

$$\frac{\% \text{ fluticasone de propionate par gélule}}{\text{moyenne des \% fluticasone de propionate des 10 gélules}} \times 100$$

6.1.2.7 La distribution aérodynamique de la taille des particules

Cet essai est utilisé pour déterminer les caractéristiques granulométriques des nuages de poudre générées par les séparations pour inhalation.

On a introduit une pression consigne de 4 KPa et on a vérifié le rapport P2/P3 <0,5 KPA, aussi sur l'équipement que la valeur 'leak rate' ≤ 0,1 KPa et on a enregistré le débit obtenu qui ne doit pas dépasser 90 L/ min, en utilisant les mêmes conditions chromatographiques.

Pour la récupération de la solution échantillon, en faisant expirer sur le système NGI dix gélules une par une au débit Q (obtenu lors du test DUSA), à l'issue de cette étape on débranche l'impacteur NGI puis on rince les étapes de l'impacteur à l'aide du solvant en utilisant les volumes suivants (10 mL, 100 mL), on a agité le précepteur, l'induction port et le mouthpiece manuellement pendant 10 min.

On a agité les coupelles S-1 à S-7 dans l'agitateur (gentlerocker) (**voir figure 18**) puis on a filtré sur un filtre 0,45 µm et on a lu sur la chromatographie à haute performance HPLC avec les mêmes conditions chromatographiques que celle du test du dosage

➤ Les normes

La dose des particules fines salmétérol et fluticasone de propionate doit être supérieure ou égal à 15 (≥ 15µm)

➤ Mode de calcul

Quantité de salmétérol en µg par stage

$$= \frac{\text{Aire éch}}{\text{Aire std}} \times \frac{PEstd(mg)}{100} \times \frac{2,9}{100} \times \frac{10}{\text{volume dilution}} \times \text{pureté\%} \times \frac{415,57}{603,7} \times 1000$$

Quantité de fluticasone de propionate en µg par stage

$$= \frac{\text{Aire } \acute{e}ch}{\text{Aire } std} \times \frac{PEstd (mg)}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{10}{\text{volume dilution}} \times \text{pureté}\% \times 1000$$

On a introduit les résultats en µg de chaque stage dans le logiciel CITDS. Afin d'obtenir la masse totale des masses déposées sur chaque étage.

Le pourcentage de la masse moyenne de la distribution aérodynamique de la taille des

$$\text{particules} = \frac{\text{Somme des masses déposées sur chaque étages } (\mu\text{m})}{\text{Dose délivrée } (\mu\text{m})} \times 100$$

6.2 Contrôle microbiologique

Le contrôle microbiologique des substances testées est effectué selon les méthodes mentionnées dans la Pharmacopée Européenne. Ces méthodes consistent à la détermination de l'absence des germes aérobies totaux

6.2.1 Matériel et milieux de culture

Dans le tableau suivant (**Tableau 13**), nous montrons les équipements nécessaires et les différentes solutions y compris les milieux de culture utilisés lors du contrôle microbiologique du salfluzon.

Tableau 13 : équipements, solutions et milieux de culture du contrôle microbiologique du salfluzon

Equipements et matériel	Solution et milieux de culture
-Poste de sécurité microbiologique	-Solution tampon peptone au chlorure de sodium pH=7
-Etuve de stérilisation	-Gélose tryptoneau caséine de soja (TSA)
-Incubateur bactériologie à 30-35 ⁰ C et 20-25 ⁰ C	-Gélose Sabouraudentrose (SAB)
-Boîtes à pétrie 90 mm et 55 mm de diamètre	-Bouillon d'enrichissement Massel
-Bain marie	- Gélose bile cristal violet, rouge neutre (VBRG)
-Balance analytique	-Bouillon peptone de caséine de soja (TSB)
-Pipette graduée et pasteur stérile	-Gélose mannitol sel (MSA)
-Micropipette	-Gélose céramide (CET)
-Embouts stérile	

6.2.2 Méthodes

Pour cet essai nous avons réalisé trois préparations en introduisant 1 g du salfluzon dans 9 mL de solutions tampon pH 7, pour chaque préparation.

6.2.2.1 Dénombrement des germes aérobie viables totaux (DGAT) et dénombrement des levures et moisissures totaux (DLMT)

Pour la première et la deuxième préparation, on a utilisé la méthode de filtration sur membrane en assemblant aseptiquement le dispositif de filtration sous le poste de sécurité microbiologique (PSM) puis on a fixé les entonnoirs et les plaques poreuses préalablement stérilisées, comme le montre la figure ci-dessous ;



Figure 21 : filtration sur membrane

On a prélevé deux membranes stériles 0,45 micromètre avec une pince préalablement flambée et on les a déposés sur les plaques poreuses puis introduit sur chacune des deux membranes, 10 ml de la première préparation correspondant à 1 g de produit à analyser puis on a filtré immédiatement puis rincé chaque filtre avec deux fractions de 90 mL du même diluant initial.

On a transféré l'une des deux membranes dans une boîte près collée de Gélose TSA puis incubé à 30- 35 °C pendant cinq jours, ensuite on a transféré l'autre membrane sur une boîte près collée de Gélose saboraud et incubé à 20- 25°C pendant sept jours. On a réalisé une filtration témoin du diluant sur TSA et gélose saboraud et laissé dans les mêmes conditions précédentes.

La figure ci-dessous nous montre le transfert de la membrane dans une boîte de Gélose TSA ;

➤ **Interprétation des résultats** : On a dénombré les colonies sur chaque filtre correspondant à la dilution, le résultat est le nombre d'unités formant colonie (UFC) par gramme du produit.

- Le calcul du nombre d'unités formant colonie par g de produits s'effectue selon la formule suivante

$$X = N \times \frac{1}{D} \times \frac{1}{V}$$

X: le nombre d'UFC/g de produit

N: Le nombre de colonie

D: La dilution

V: Le volume filtré

6.2.2.2 Recherche du *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*

- 10 mL de la troisième préparation ont été prise etensemencée dans 90 ml de TSB, puis incubée à 30- 35 °C pendant 18- 24h
- A partir du TSB sur gélose mannitol-sel on a effectué des subcultures, puis incubé à 30- 35°C degré Celsius pendant 18-72h pour la recherche du *Staphylococcus aureus*.
- On a effectué de nouveau des subcultures à partir du TSB sur gélose céramide, puis incubé à 30-35 °C pendant 18-78 h pour la recherche du *Pseudomonas aeruginosa*.

L'échantillon satisfait à l'essai si on observe pas la présence de colonie de couleur jaune (blanche entouré d'une zone claire).

6.2.2.3 Recherche des entérobactéries

- 1 g du produit a été mis dans 9 mL du TSB
- Puis a été incubé dans 20-25 °C pendant 2 à 5 heures
- La préparation a été mise dans 90 mL de Moussel
- Puis a été incubée dans 30-35 °C pendant 24 à 48 heures
- Puis on l'aensemencé dans VRBG

6.2.2. 4 Les normes

Le dénombrement des germes aérobies totaux DGAT doit être inférieur ou égal à 10⁻² UFC/g

Le dénombrement des levures et moisissures totaux DLMT doit être inférieur ou égal à 10UFC/g

L'échantillon satisfait à l'essai selon l'absence de croissance d'aucune colonie pour staphylococcus aureus, pseudomonas aeruginosa et bactérie gram négatif.

Le schéma ci-dessous (**schéma 1**) résume la manipulation du contrôle microbiologique du salfluzon

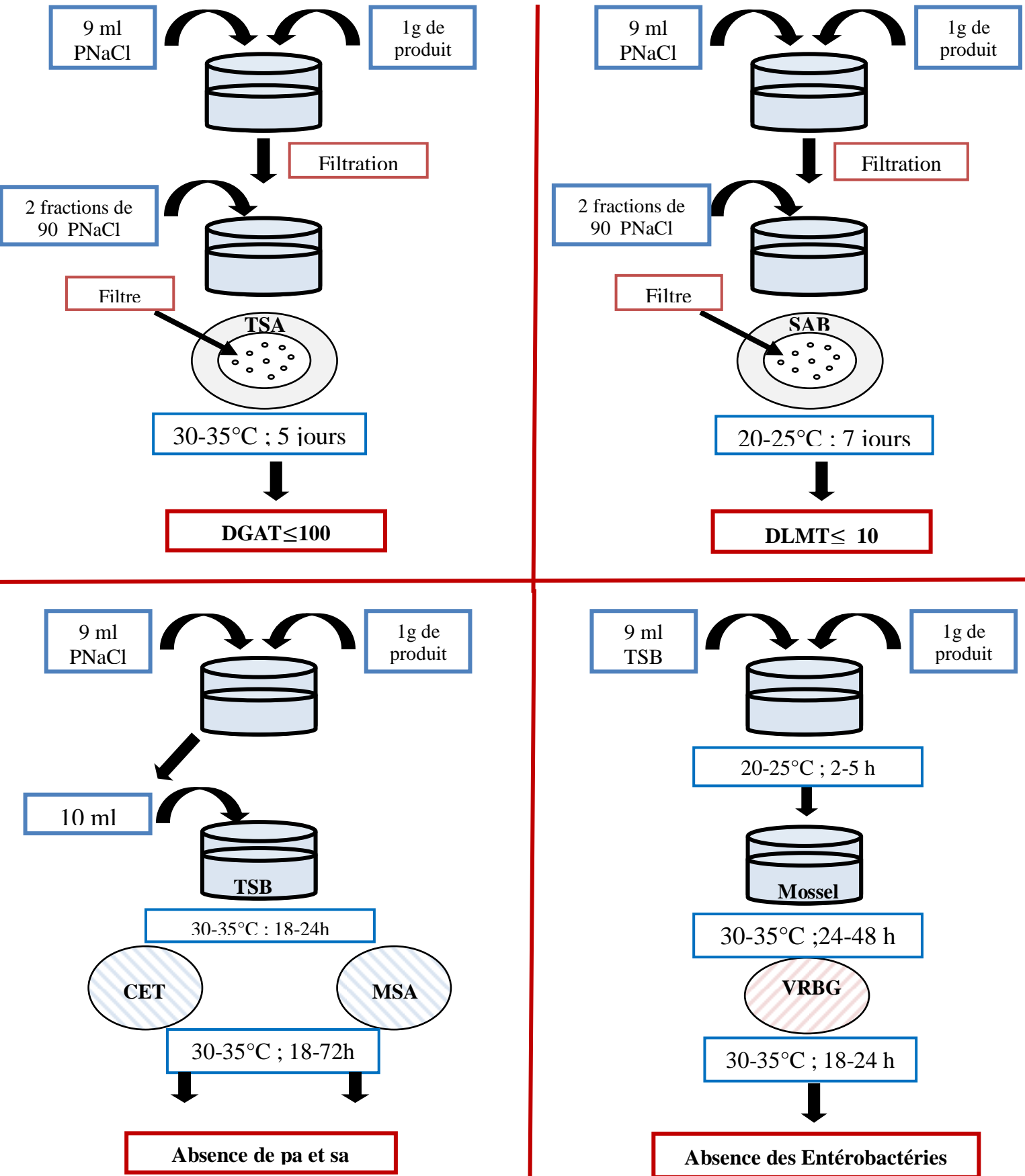


Schéma 1 : Schéma explicatif des différentes manipulations lors du contrôle microbologique

Avec :

- Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)
- Dénombrement des levures et moisissures (DLMT)
- Absence des staphylococcus aureus (sa)
- Absence des Pseudomonas aeruginosa (pa)
- Absence des entérobactéries (bactéries gram négatif résistantes aux sels biliaries) (aa)

6.3 Résultats et discussion

6.3.1 Contrôle physico-chimique

6.3.1.1 caractères organoleptiques

Les gélules sont de tailles 3, un corps transparent, une coiffe qui est de couleur violette, remplie d'une poudre de couleur blanc à blanc cassé, cela correspond aux normes.

6.3.1.2 La masse nette moyenne des gélules

Dans le tableau ci-dessous, nous avons présenté les différentes masses pour 20 gélules pleines et vides ainsi que la moyenne de leurs différences.

Tableau 14 : les différentes masses des 20 gélules (vides, pleines) et leurs moyennes.

X2014	Gélules pleine mg	Gélules vide mg	GP-GV Mg
1	59,85	47,72	12,13
2	58,94	47,32	11,62
3	59,75	47,54	12,21
4	57,92	45,82	12,1
5	59,16	47,07	12,09
6	61,1	49,32	11,78
7	58,83	46,98	11,85
8	58,36	46,51	11,85
9	59,23	47,48	11,75
10	58,64	46,93	11,71
11	60,1	48,31	11,79
12	61	49,12	11,88
13	59,21	47,46	11,75
14	57,85	46,04	11,81
15	56,68	45	11,68
16	58,67	46,7	11,97
17	59,97	47,74	12,23
18	60,38	48,46	11,92

19	59,34	47,46	11,88
20	58,32	46,15	12,17
		Moyenne	11,9085

- ✓ La masse nette moyenne est entre 11,25 g et 13,75 g ($11,25 < 11,90 < 13,75$), donc le test est valide.

6.3.1.3 Teneur en eau en %

- ✓ La valeur de la teneur en eau obtenue est 5,0534%, qui est entre 4% et 6% ($4\% < 5,0534\% < 6\%$), donc le test est valide.

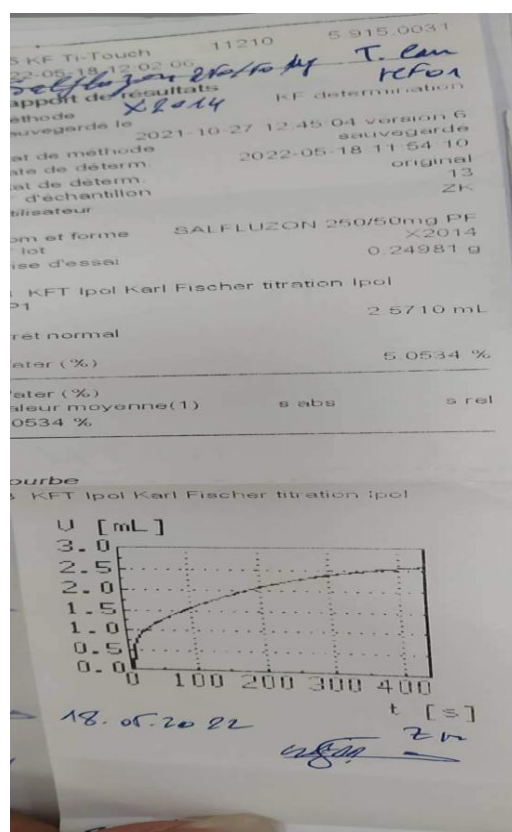


Figure 22 : Résultat obtenue par le titrateur karlfischer

6.3.1.4 Identification et dosage des principes actifs du salmétérol et fluticasone

Les temps de rétention de PA dans la solution témoin et la solution échantillon sont identiques à celle du standard.

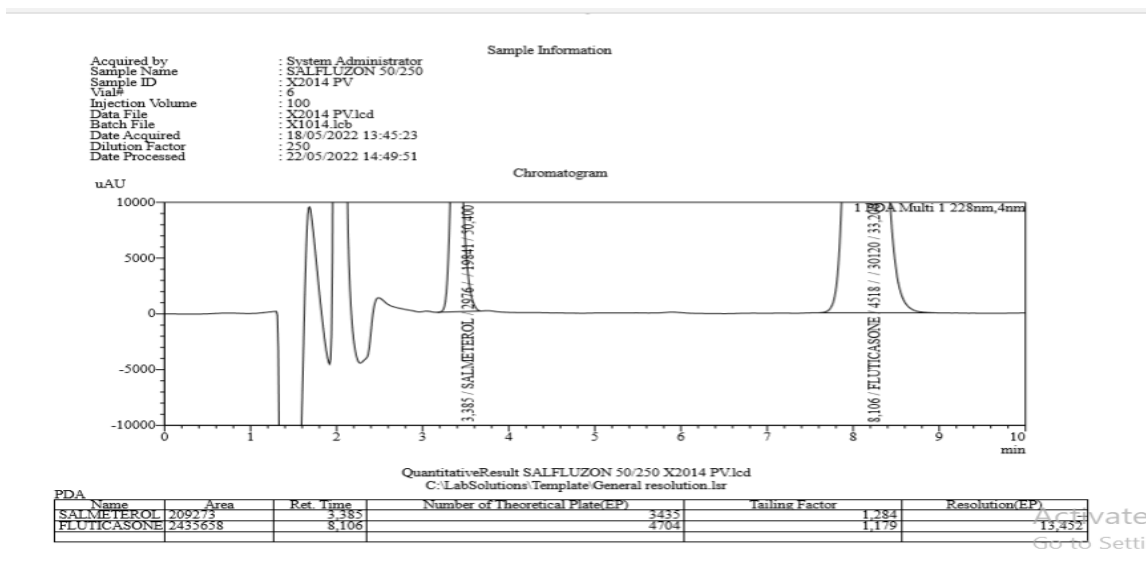


Figure 23 : les temps de rétention dans la solution échantillon.

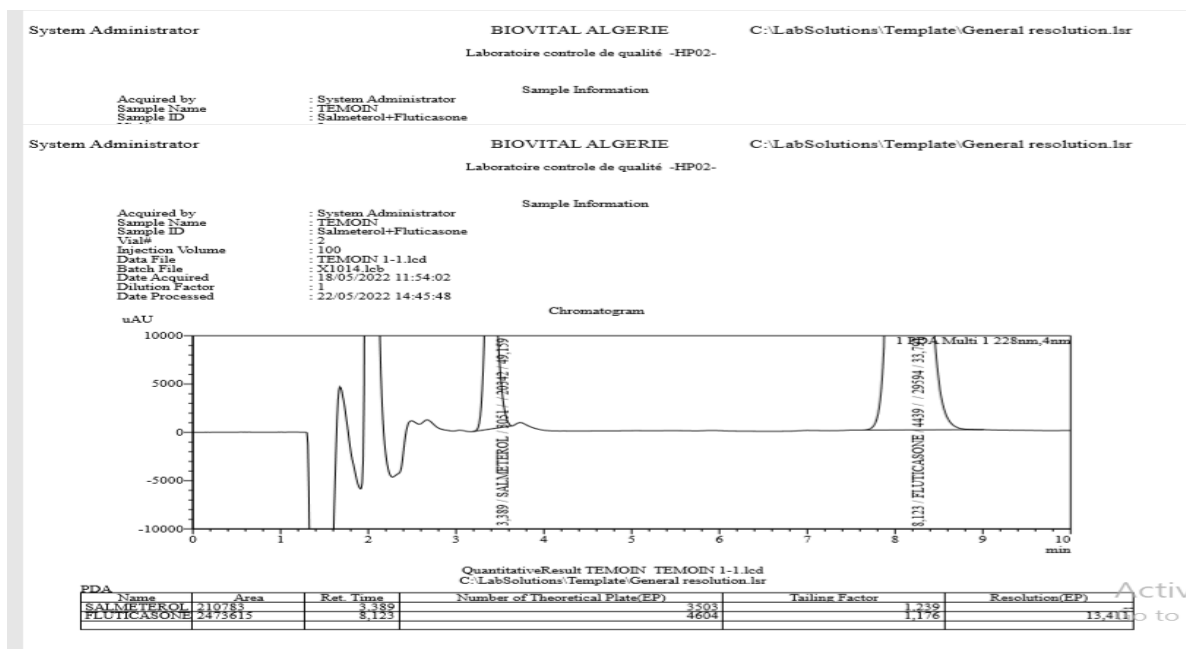


Figure 24 : les temps de rétention dans la solution témoin.

Le résultat obtenu concernant le calcul du dosage de salmétérol est de 102,4% pour le fluticasone et 92,4% pour le salmétérol est représenté dans la figure ci- dessous :

SALFLUZON 50/250µg T9														
STD				ECHANTILLONS						Limite 90,0-110				
SSS (Surface)	SSF (Surface)	PE S (mg)	PE F (mg)	SS (Surface)	SSF	AV content	LC SS	LC F	PE (mg)	SALMETEROL	FLUTICASONE			
X2014	209887	2469832	20,09	20,01	194726	2489513	12,5	0,05	0,25	250	92,6	92,6	102,4	102,4
X2014	209887	2469832	20,09	20,01	194726	2489513	12,5	0,05	0,25	250	92,6		102,4	

Fait Par	GB
Date et Visa	18/05/2022

Vérifiée Par	
Date et Visa	

code	FC011
Version	0
date	
motif	creation

Figure 25 : les résultats des principes actifs obtenues.

cette valeur entre dans l'intervalle de spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition [90% -110%] pour les deux principes actifs. Donc le résultat est considéré conforme.

6.3.1.5 Substances apparentés

- Le temps de rétention de salmétérol et fluticasone sont 27min et 59min respectivement.
- La résolution entre fluticasone propionate et les substances apparentées reliées au fluticasone est 2,23 donc il est dans les normes (**annexe 01**).
- La résolution entre l'imputé E de salmétérol est 0,98. (**annexe 02**)
- Le RSD de l'aire des deux principes actifs pour les 5 injections du système suitability est :
 - ✓ RSD% pour la solution 4 est 0,192 et 0,133.
 - ✓ RSD% pour la solution 3 est 0,119 et 1,018. (**Annexe 03**)
- Le pourcentage qui est 125.16% de degré de dégradation des impuretés est dans les normes (**annexe 04**).

6.3.1.6 Uniformité de la dose délivrée

Le pourcentage des résultats obtenus concernant les calculs de la dose délivrée (annexe 09) de salmétérol et fluticasone de propionate, sont inclus dans l'intervalle de conditionnement qui est (75% et 125%).

6.3.1.7 La distribution aérodynamique de la taille des particules

Le pourcentage des particules fines de salmétérol xinafoate est de 80,8%.

Le pourcentage des particules fines de fluticasone de propionate est de 75,1%.(annexe 5)

6.3.2 Contrôle microbiologique

6.3.2.1 Dénombrement des germes aérobie viables totaux et dénombrement des levures et moisissures totaux :

Dans les figures ci-dessous, nous remarquons l'absence des germes aérobie viables totaux et levures et moisissures totaux

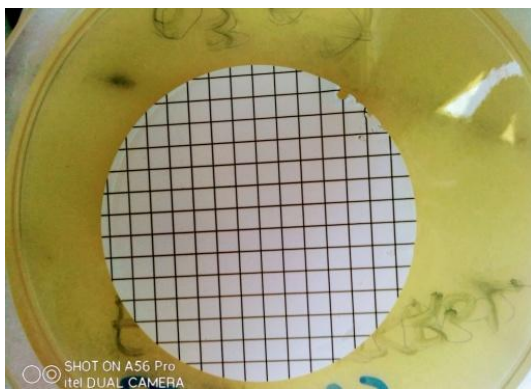


Figure 26 : dénombrement des levures

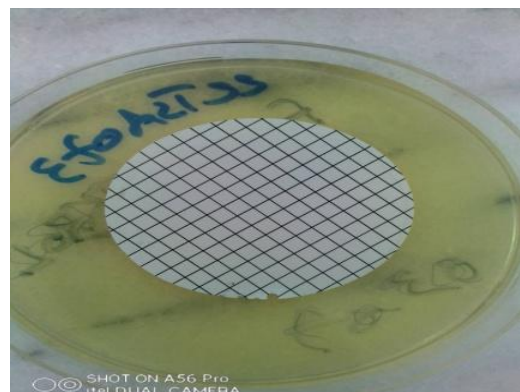


Figure 27 : dénombrement des germes aérobie viables totaux.

6.3.2.2 Recherche des *staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*

Les figures ci-dessous nous montrent l'absence des *Pseudomonas aeruginosa* et des *staphylococcus*



Figure 28 : absence de pa



Figure 29 : absence de sa

6.3.2.3 Recherche des entérobactéries

Nous remarquons l'absence des entérobactéries comme le montre la figure ci-dessous

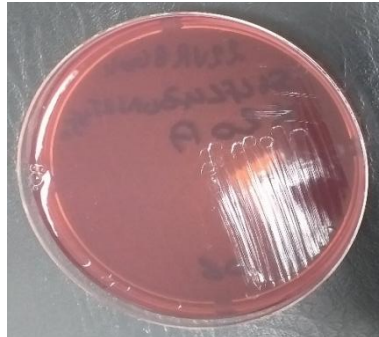


Figure 30 : absence des entérobactéries

Conclusion

Conclusion

Le contrôle de la qualité est une étape essentielle qui permet d'assurer l'efficacité, la sûreté et la fiabilité du produit.

Dans ce contexte, pour le présent travail que nous avons réalisé, dans un premier temps, une étude comparative des profils de dissolution de plusieurs formules à base de piroxicam. Dans un second temps, nous avons suivi le processus de contrôle des poudres sèches pour inhalation et réalisé de nombreux tests physico-chimiques et microbiologiques sur le produit fini de SALFLUZON conformément à la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

La détermination du pourcentage de dissolution des gélules formulées et des gélules commerciales à base de PRX nous a permis de tracer leurs profils de dissolution. La comparaison de ces profils a été réalisée par la méthode fit factor en calculant f1 et f2. Les résultats ont montré :

- Une cinétique différente entre les gélules formulées de MP 1/5 et les gélules de référence dans les milieux pH 1,2 et le pH 6.8.
- Une cinétique différente entre les gélules formulées DS 1/5 et les gélules de référence dans le milieu pH 6.8.
- Une cinétique semblable entre les gélules formulées DS 1/5 et les gélules de référence dans le milieu pH 1.2.

Pour le deuxième volet du travail, diverses analyses physico-chimiques ont été réalisées sur ce médicament : contrôle organoleptique, masse nette des gélules, teneur en eau en %, dosage et identification du principe actif, substances apparentées, distribution aérodynamique de la taille des particules et l'uniformité de la dose délivrée. Les résultats obtenus étaient conformes aux normes préconisés par la pharmacopée. Le contrôle microbiologique a montré l'absence des germes aérobie totaux, levures et moisissures, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonasaeruginosa* et entérobactéries.

D'après, l'étude comparative des profils de dissolution de plusieurs formules à base de Piroxicam ainsi que le suivi du processus de contrôle des poudres sèches pour inhalation en mis en évidence les caractéristiques de la fabrication d'un produit bien contrôlé et de bonne qualité et que les gélules formulées étudiées ne sont pas similaires aux gélules commerciales.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

[1] Pharmacopie européenne 9.0.

[2] Holliday, SM, Faulds, D. et Sorkin, EM (1994). Propionate de fluticasone inhalé. *Médicaments*, 47 (2), 318-331.

[3] Ketata, W., Rekik, W. K., Ayadi, H., & Kammoun, S. (2012). Vieillesse de l'appareil respiratoire: modifications anatomiques et conséquences physiologiques. *Revue de Pneumologie clinique*, 68(5), 282-289.

[4] Dubus, J. C., Bosdure, E., & Andrieu, V. (2006). Les systèmes d'inhalation en 2006. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 46(6), 556-559.

[5] Phuong, L. V. N. (2011). Influence des propriétés physicochimiques du principe actif et du transporteur sur la performance aérodynamique des mélanges de poudre pour inhalation (doctoral dissertation, université de Lille 2).

[6] Bérard-Nicolas, V. (2002). Préformulation des poudres pour inhalation buccale : étude des paramètres caractérisant les solides divisés. Investigation de la relation humidité-adhésion par AFM (Doctoral dissertation, Dijon).

[7] Briançon, MS, Taillandier, MC, & en Pharmacie, D. Validation d'une méthode de fabrication de gélules.

[8] Chirani, S. (2018). élaboration de différentes formes à libération prolongée du " 2-aminothiazole" par copolymérisation, microencapsulation et formulation de gélules (doctoral dissertation).

[9] Hamadou, L., & Chettir, S. (2018). Formulation et Optimisation d'une forme pharmaceutique à base de piroxicam (Doctoral dissertation, UMMTO).

[10] Abelli C, Becart A et al. (1999) Test de Dissolution appliqué aux formes orales à libération immédiate. *STP Pharma Prat* ; 9 (4) : 287-293.

[11] Lamalmi F, Draoui M, Benramdane L, Cherrah Y, Idriissi M OB, Zahidi A, Imbenotte M. (2004) Etude de la cinétique de libération de la théophylline à partir d'une matrice phosphatée élaborée par voie sous-gel. *Biologie et santé*, 4 (2) : 1-16.

[12] BA A, Bauer M, Hamdani H, De la Torre N, Videau JY, Yameogo O. (2005) Etude du comportement en dissolution de différents comprimés génériques de Glibenclamide comparativement au produit princeps. *STP Pharma Prat*. ; 15 (3) : 213-230.

[13] Beyssac E, Billon-Chabaud A, Gautier H. (2007) Gélules, Capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Wehrlé P, Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine;

[14] H. Safine. Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale.

Thèse de doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy 1. 2002.

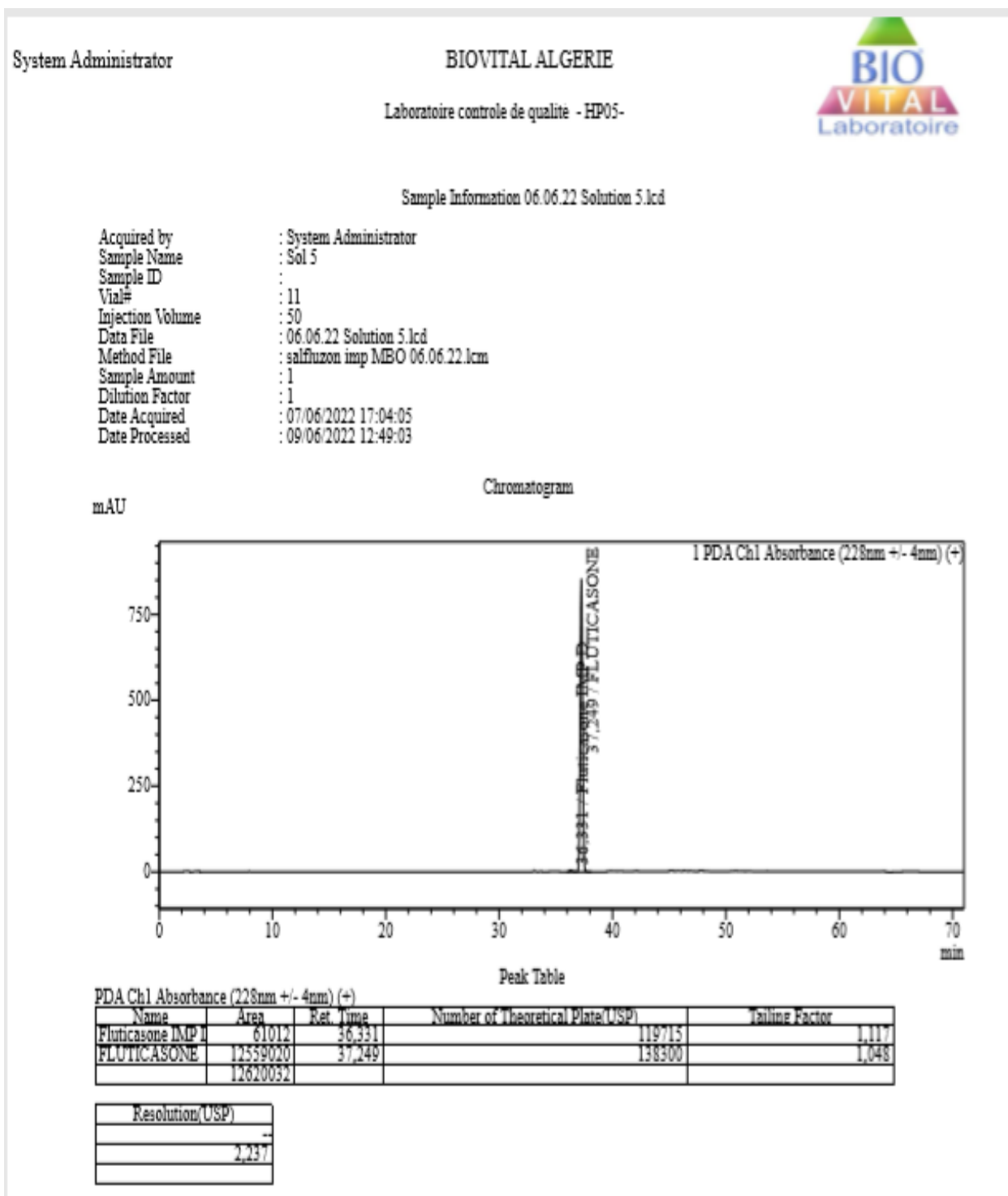
Références bibliographiques

- [15] Organisation mondiale de la Santé, A. (1971). Contrôle de la qualité des médicaments: qualité, innocuité, efficacité des médicaments et pharmacologie (No. A24/A/Conf. Doc. No. 12). Organisation mondiale de la Santé.
- [16] Sidibé, O. I. (2011). Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept (07) régions administratives du Mali et le district de Bamako: opérationnalisation des kits Minilabs [Thèse de Pharmacie].
- [17] Briançon, M. S., taillandier, M. C., & en Pharmacie, D. Validation d'une méthode de fabrication de gélules.
- [18] Franck, K. J. (2008). Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline.
- [19] Frendi, Z., & Sarah, L. (2015). Mise au point, Optimisation et validation d'une méthode d'analyse physico-chimique d'un produit pharmaceutique par HPLC (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- [20] Lafargue, D. (2007). Etude et élaboration de films à base de polysaccharides pour la fabrication de gélules pharmaceutiques (Doctoral dissertation, Université de Nantes).
- [21] Lafargue, D. (2007). Etude et élaboration de films à base de polysaccharides pour la fabrication de gélules pharmaceutiques (Doctoral dissertation, Université de Nantes).
- [22] Le Guen, P., Peron, N., Durand, M., Pourchez, J., Cavaillon, P., Reychler, G., ... & Dubus, J. C. (2013). Aérosolthérapie: les corticoïdes inhalés en ORL, le développement et les défis techniques des inhalateurs de poudre, les nébuliseurs couplés à la respiration et la granulométrie d'un aérosol. Aerosolstorming du GAT, Paris 2012. Revue des maladies respiratoires, 30(8), 657-668.
- [23] Haichour Noura.(2019). Technique de contrôle microbiologique. Université Farhat Abbas Sétif.

Annexes

Annexes

Annexe 01 : le temp de rétention de fluticason



Annexes

Annexe 02: la résolution entre l'impureté E et salmétérol

System Administrator

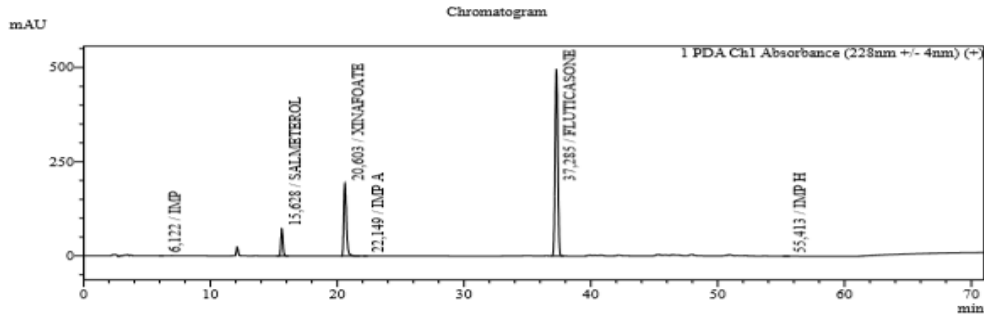
BIOVITAL ALGERIE

Laboratoire controle de qualité - HP05-



Sample Information 06.06.22 SOL1 X2014.lcd

Acquired by : System Administrator
 Sample Name : Sol 1 X2014
 Sample ID :
 Vial# : 7
 Injection Volume : 50
 Data File : 06.06.22 SOL1 X2014.lcd
 Method File : salfluzon imp MBO 06.06.22.lcm
 Sample Amount : 1
 Dilution Factor : 1
 Date Acquired : 07/06/2022 09:32:32
 Date Processed : 08/06/2022 15:17:32



Name	Per of Theoretical Plate	Tailing Factor	Ret. Time	Area
IMP	7483	0.980	6.122	3473
SALMETEROL	42128	1.165	15.628	791584
XINAFOATE	47220	1.371	20.603	2758280
IMP A	79066	1.261	22.149	2202
FLUTICASON	138974	1.040	37.285	7270855
IMP H	231898	0.983	55.413	10829508

System Administrator

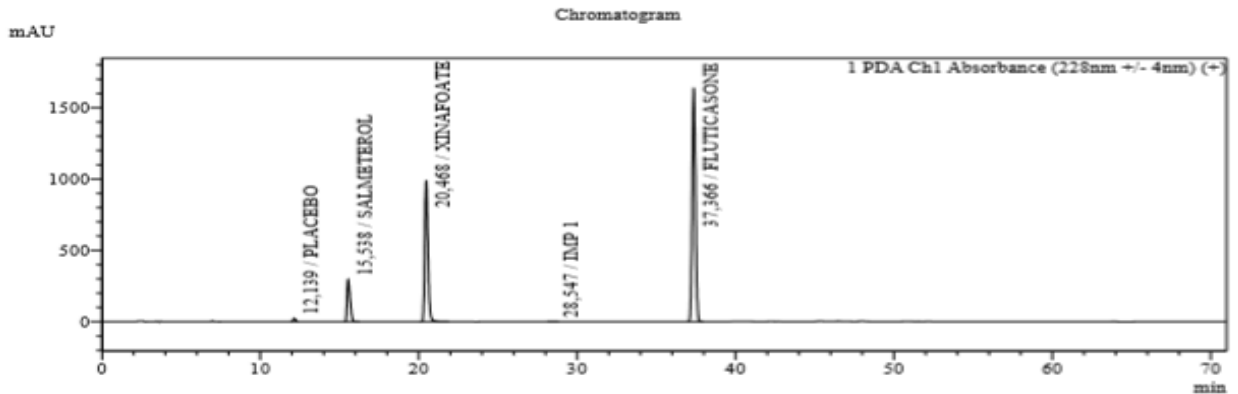
BIOVITAL ALGERIE

Laboratoire controle de qualité - HP05-



Sample Information 06.06.22 SOL 2 X2014.lcd

Acquired by : System Administrator
 Sample Name : Sol 2 X2014
 Sample ID :
 Vial# : 9
 Injection Volume : 50
 Data File : 06.06.22 SOL 2 X2014.lcd
 Method File : salfluzon imp MBO 06.06.22.lcm
 Sample Amount : 1
 Dilution Factor : 1
 Date Acquired : 07/06/2022 14:41:16
 Date Processed : 08/06/2022 15:14:42



Name	Per of Theoretical Plate	Tailing Factor	Ret. Time	Area
PLACEBO	30416	1.119	12.139	242411
SALMETEROL	27264	1.530	15.538	5969351
XINAFOATE	47458	1.252	20.468	13998807

Annexes

Annexe 03 : les pourcentage des résolution des solution 3 et 4

BIOVIT AL

Laboratoire controle de qualité -HP05-



Summary(Compound)

<< PDA >>

ID#1 Compound Name: SALMETEROL IMP 1

Title	Sample Name	Ret. Time	Area
06.06.22 SOL 4 E1.lcd	Sol 4	28,6	55763
06.06.22 SOL 4 E2.lcd	Sol 4	28,5	55888
06.06.22 SOL 4 E3.lcd	Sol 4	28,5	55779
06.06.22 SOL 4 E4.lcd	Sol 4	28,6	55855
06.06.22 SOL 4 E5.lcd	Sol 4	28,5	55703
%RSD		0,192	0,133

Summary(Compound)

<< PDA >>

ID#1 Compound Name: FLUTICASONE

Title	Sample Name	Ret. Time	Area
06.22 SOL 3 X2014 E1.	Sol 3 X2014	37,5	34387
06.22 SOL 3 X2014 E2.	Sol 3 X2014	37,5	34694
06.22 SOL 3 X2014 E3.	Sol 3 X2014	37,5	34494
06.22 SOL 3 X2014 E4.	Sol 3 X2014	37,5	35132
06.22 SOL 3 X2014 E5.	Sol 3 X2014	37,4	34215
Average		37,5	34584
%RSD		0,119	1,018

Summary(Compound)

<< PDA >>

ID#1 Compound Name: FLUTICASONE

Title	Sample Name	Ret. Time	Area
06.22 SOL 3 X2014 E1.	Sol 3 X2014	37,5	34387
06.22 SOL 3 X2014 E2.	Sol 3 X2014	37,5	34694
06.22 SOL 3 X2014 E3.	Sol 3 X2014	37,5	34494
06.22 SOL 3 X2014 E4.	Sol 3 X2014	37,5	35132
06.22 SOL 3 X2014 E5.	Sol 3 X2014	37,4	34215
%RSD		0,119	1,018

Summary(Compound)

<< PDA >>

ID#1 Compound Name: FLUTICASONE

Title	Sample Name	Ret. Time	Area
06.22 SOL 3 X2015 E1.	Sol 3 X2015	37,5	106688
06.22 SOL 3 X2015 E2.	Sol 3 X2015	37,6	107259
06.22 SOL 3 X2015 E3.	Sol 3 X2015	37,4	107011
06.22 SOL 3 X2015 E4.	Sol 3 X2015	37,4	106948
06.22 SOL 3 X2015 E5.	Sol 3 X2015	37,4	107010
%RSD		0,239	0,190

Summary(Compound)


<< PDA >>

ID#1 Compound Name: IMP 1 SALMETEROL

Title	Sample Name	Ret. Time	Area
06.06.22 SOL 4 E1.lcd	Sol 4	28,6	55763
06.06.22 SOL 4 E2.lcd	Sol 4	28,5	55888
06.06.22 SOL 4 E3.lcd	Sol 4	28,5	55779
06.06.22 SOL 4 E4.lcd	Sol 4	28,6	55855
06.06.22 SOL 4 E5.lcd	Sol 4	28,5	55703
Average		28,5	55798
%RSD		0,192	0,133

Annexes

Annexe 04 : les résultats obtenue pour le PLC fluticasone et PLC salmétérol et le blanc et les fiche de calculs des substance apparenté

 CALCUL SUBSTANCES APPARENTEES SALFLUZON						
Désignation	STANDARS		STD 1	RT	Date d'analyse	08/06/2022
N° de lot	Fluticasone	surface	34387	37,5	Forme	q6lular
prise d'ézrai	NA		34694	37,5	label claim(mg)	0,25
Dilution 1	2,5032		34494	37,5	N° de lot	82014
Dilution 2	1		35132	37,5		
Dilution 3	25		34215	37,4		
	1		NA	NA		
	50	Moynne	34584,4	37,48		
	1	ecartype	351,94929	0,04472136		
	10	RSD % 2.0	1,0176533	0,1193206		
					Echantillon	Salfluzon
					prise d'ézrai	125,16
					pidr moyon	12,5
					diltion 1	25
Désignation impureté	Tempr de rétention	RRT	Surface	RF	résultats %	
Fluticasone propionate imp 1	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Fluticasone propionate imp A	22,149	0,590955176	2202	1	0,01273407	
Fluticasone propionate imp B	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Fluticasone propionate imp 2	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Fluticasone propionate imp C	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Fluticasone propionate imp 3	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Fluticasone propionate imp D	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Fluticasone propionate imp E	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Fluticasone propionate imp F	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Fluticasone propionate imp G	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Fluticasone propionate imp H	55,413	1,473468517	3105	1	0,01795607	
Imp 1	6,122	0,163340448	3472	1	0,02007342	
Imp 2	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Imp 3	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Imp 4	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
Imp 5	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!	
		totale impr			#VALEUR!	

Annexes



CALCUL SUBSTANCES APPARENTEES SALFLUZON

Désignation	STANDARS		STD 1	RT fluticasone	Date d'analyse	08/06/2022	
	salmeterol imp 1		surfaces	55763	28,6	Formes	gélules
N° de lot	NA			55888	28,5	label claim(mg)	0,05
prise d'essai	3,6			55779	28,5	N° de lot	X2014
Dilution 1	1			55855	28,6		
	100			55703	28,5		
Dilution 2	1		NA	NA			
	100		Moyenne	55797,6	28,54		
Dilution 3	1		ecartype	74,09318	0,054772256		
	1		RSD % ≤ 2,0	0,132789	0,191914001		

Echantillon	Salfluzon
prise d'essai	125,01
pids moyen	12,5
diltion 1	5

Désignation impureté	Temps de rétention	RRT	Surfaces	RF	résultats %
salmeterol imp G	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!
salmeterol imp I	28,547	1,00024527	14906	1	0,096164185
salmeterol imp A	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!
salmeterol imp B	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!
salmeterol imp C	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!
salmeterol imp E	NA	#VALEUR!	NA	1	#VALEUR!
totale imps					0,096164185

Annexes

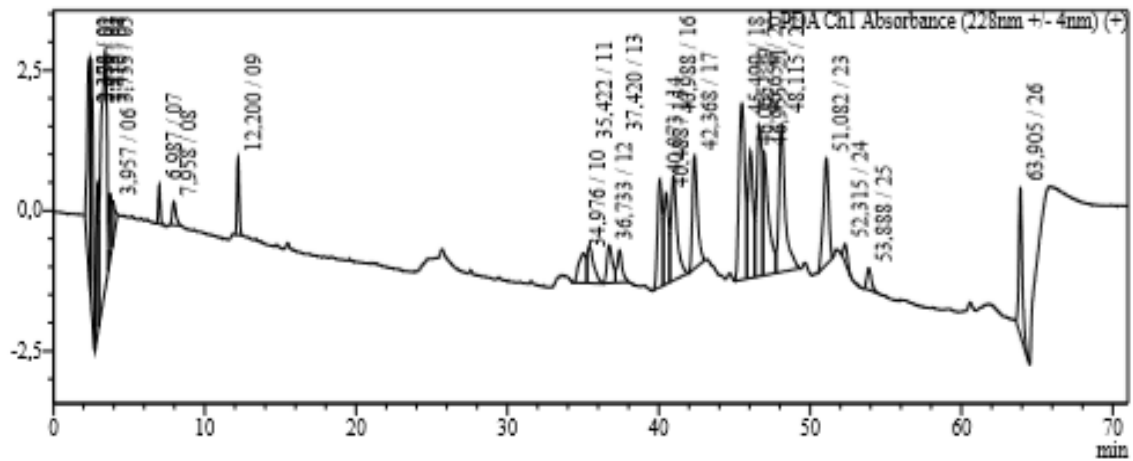
Laboratoire

Sample Information 06.06.22 PLC FLU.lcd

Acquired by : System Administrator
 Sample Name : PLC Fluticasone
 Sample ID :
 Vial# : 2
 Injection Volume : 50
 Data File : 06.06.22 PLC FLU.lcd
 Method File : salfluzon imp MBO 06.06.22.lcm
 Sample Amount : 1
 Dilution Factor : 1
 Date Acquired : 06/06/2022 13:38:46
 Date Processed : 08/06/2022 15:42:46

Chromatogram

mAU



Peak Table

Name	Ret. Time	Area
01	2,378	51243
02	2,484	51425
03	2,919	28077
04	3,410	117334
05	3,752	14859
06	3,957	8854
07	6,987	6213
08	7,958	6756
09	12,200	14078
10	34,976	17862
11	35,422	18907
12	36,733	17151
13	37,420	13134
14	40,073	40534
15	40,488	35698
16	40,988	51111
17	42,368	46786
18	45,499	84279
19	46,065	54006
20	46,654	65697
21	46,955	57692
22	48,115	76377
23	51,082	46595
24	52,315	5976
25	53,888	8056
26	63,905	40077
		978579

Annexes

System Administrator

BIOVITAL ALGERIE

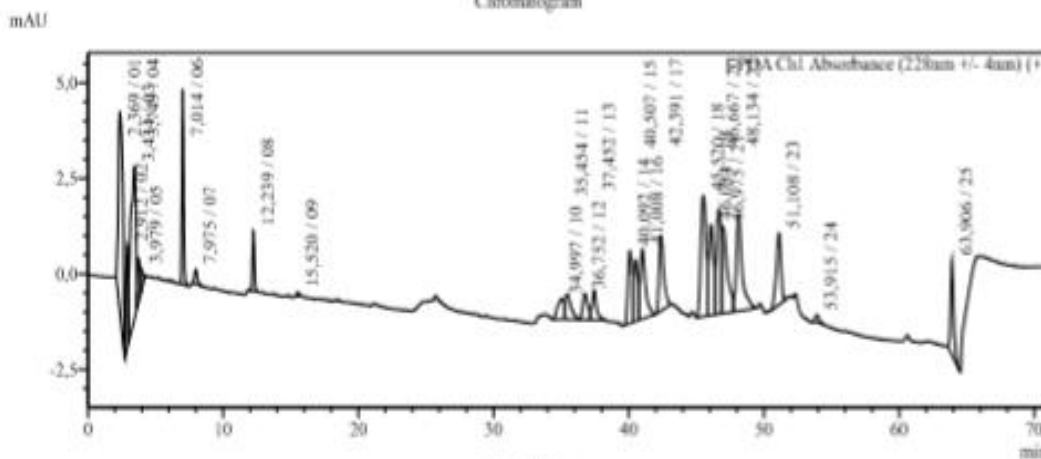
Laboratoire contrôle de qualité - HPO5-



Sample Information 06.06.22 PLC SALMETEROL.ed

Acquired by : System Administrator
 Sample Name : PLC Salmeterol
 Sample ID :
 Vial# : 3
 Injection Volume : 50
 Data File : 06.06.22 PLC SALMETEROL.ed
 Method File : salfluzon imp MBO 06.06.22.lcm
 Sample Amount : 1
 Dilution Factor : 1
 Date Acquired : 06/06/2022 14:50:10
 Date Processed : 08/06/2022 15:48:48

Chromatogram



Peak Table

Name	Ret. Time	Area
01	2.169	123228
02	2.912	26529
03	3.434	110711
04	3.749	15349
05	3.979	6130
06	7.014	46140
07	7.975	5786
08	12.239	15845
09	15.520	1032
10	34.997	17546
11	35.454	19490
12	36.752	18021
13	37.452	17189
14	40.097	40004
15	40.507	34602
16	41.008	50967
17	42.391	46592
18	45.520	85674
19	46.084	57997
20	46.667	63731
21	46.975	64970
22	48.134	76199
23	51.108	44807
24	53.915	3939
25	63.906	38614
		1031086

System Administrator

BIOVITAL ALGERIE



1

Laboratoire controle de qualité - HP02-

Sample Information TEMOIN-1.lcd

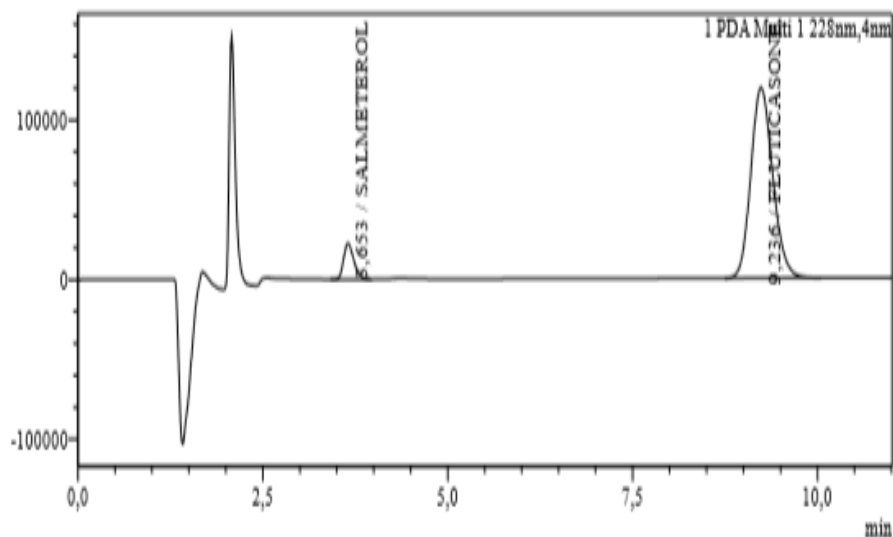
1

```

Acquired by      : System Administrator
Sample Name      : TEMOIN 250
Sample ID        : Salmeterol+Fluticasone
Vial#            : 2
Injection Volume : 100
Data File        : TEMOIN-1.lcd
Method File      : DOSAGE SALFLUZON.lcm
Sample Amount    : 1
Dilution Factor  : 1
Date Acquired    : 25/05/2022 10:10:10
Date Processed   : 26/05/2022 10:05:12
    
```

Chromatogram

uAU



Peak Table

PDA Ch1 228nm

ID#	Name	R.Time	Area	Resolution	Th.Plates	Assymetry	Conc. (%)
1	SALMETEROL	3.7	217210	--	3051	1.3	99.6
2	FLUTICASONE	9.2	2456598	13.8	4561	1.2	101.3
			2673808				

PDA Ch2 239nm

ID#	Name	R.Time	Area	Resolution	Th.Plates	Assymetry	Conc. (%)
		9.2	2808620	--	4563	1.2	0.0
			2808620				

Act
Go t

Annexes

Annexe 05 : : les pourcentage obtenue concernant les calculs de la dose délivrée

Summary(Compound)

<< PDA >>

ID#1 Compound Name: SALMETEROL

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area
temoin 250 1-6.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	3.394	207101
temoin 250 1-5.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	3.384	206810
temoin 250 1-4.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	3.384	207113
temoin 250 1-3.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	3.384	207644
temoin 250 1-2.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	3.383	206914
temoin 250 1-1.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	3.385	207311
Average			3.386	207149
%RSD			0.122	0.144

ID#2 Compound Name: FLUTICASONE

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area
temoin 250 1-6.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	8.125	2473130
temoin 250 1-5.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	8.116	2476419
temoin 250 1-4.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	8.116	2472488
temoin 250 1-3.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	8.117	2472475
temoin 250 1-2.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	8.117	2474772
temoin 250 1-1.lcd	TEMOIN 250	Salmeterol+Fl	8.124	2472441
Average			8.119	2473621
%RSD			0.051	0.066

Summary(Compound)

<< PDA >>


ID#1 Compound Name: SALMETEROL

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area
X2014 D10.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.386	83329
X2014 D9.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.385	81970
X2014 D8.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.382	83662
X2014 D7.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.389	67413
X2014 D6.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.388	84179
X2014 D5.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.384	77582
X2014 D4.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.387	21849
X2014 D3.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.384	89652
X2014 D2.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.384	86205
X2014 D1.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	3.384	44780
Average			3.385	72062
%RSD			0.064	30.451

ID#2 Compound Name: FLUTICASONE

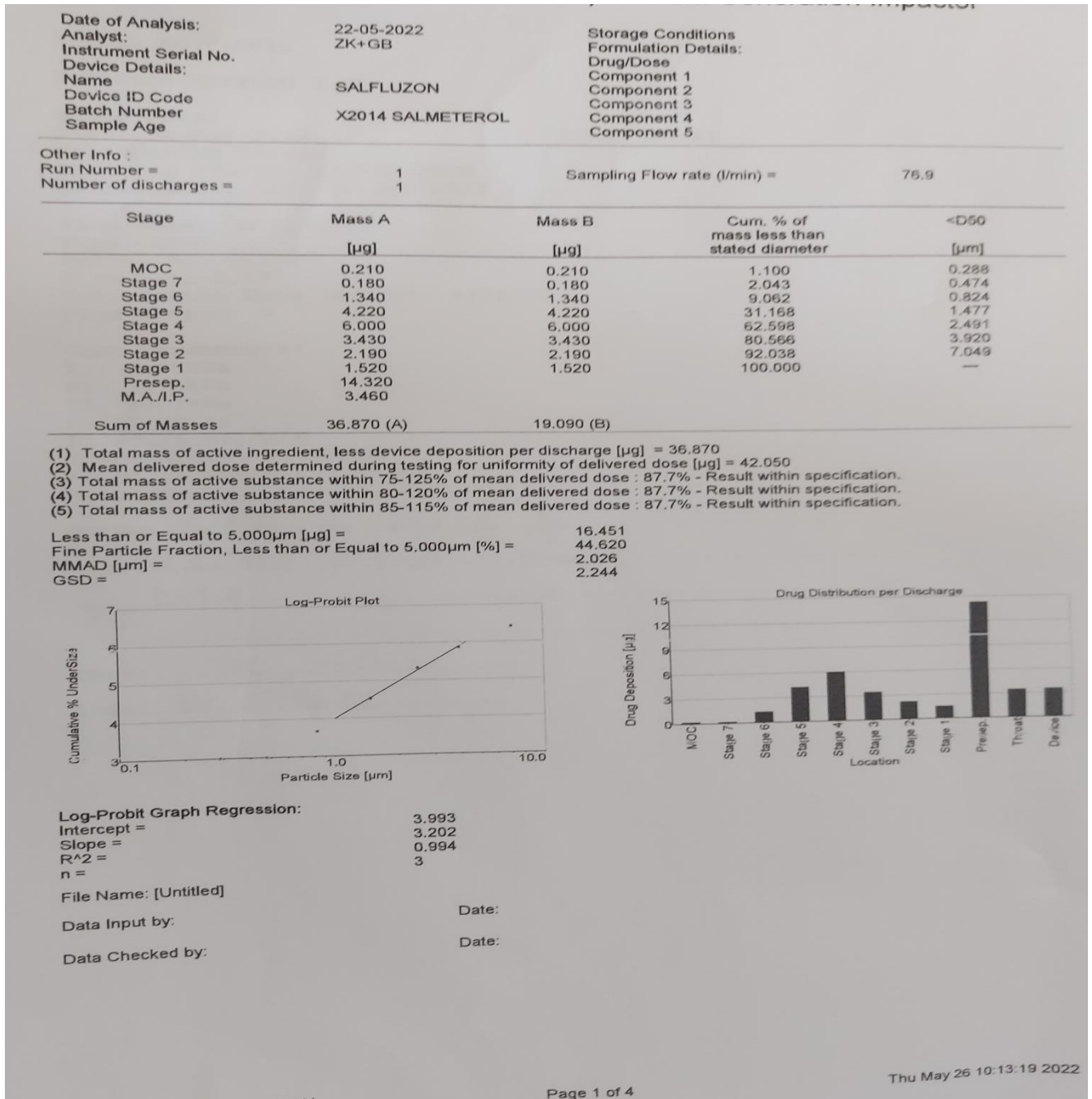
Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area
X2014 D10.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.115	923403
X2014 D9.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.114	1767293
X2014 D8.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.113	932875
X2014 D7.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.120	821225
X2014 D6.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.117	959330
X2014 D5.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.114	947920
X2014 D4.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.115	272073
X2014 D3.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.112	1013618
X2014 D2.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.112	966100
X2014 D1.lcd	SALFLUZON	X2014 PV	8.114	526490
Average			8.115	913033
%RSD			0.030	41.869

Annexes

Calcul de DUSA											
 Laboratoire BIDVITA		Produit	SALFLUZON 50/250µg								
		Forme	Gélule								
		Lot	X2014								
code	FC06	Date D'analyse	24/05/2022								
Version	00										
date											
motif	creation	Standards	Prise D'essai(mg)	Pureté%	Surface						
		Salmeterol	20,15	99,5	207276						
		Fluticasone	20	101,5	2382191						
ECHANTILLONS											
	Salmeterol (Surface)	Fluticasone (Surface)	AV content	LC Salmeterol	LC Fluticasone	Prise d'essai (mg)	Volume	Dosage % Salmeterol	Dosage % Fluticasone	% Dose délivrée Salmeterol	% Dose délivrée Fluticasone
DUSA 1	91544	1112356	12,5	0,05	0,25	12,5	25	88,4	94,8	105,0	111,0
DUSA 2	86451	973188	12,5	0,05	0,25	12,5	25	83,4	82,9	99,2	97,1
DUSA 3	90162	1005598	12,5	0,05	0,25	12,5	25	87,0	85,7	103,4	100,3
DUSA 4	88373	979760	12,5	0,05	0,25	12,5	25	85,3	83,5	101,4	97,8
DUSA 5	87939	969798	12,5	0,05	0,25	12,5	25	84,9	82,6	100,9	96,8
DUSA 6	86603	1127835	12,5	0,05	0,25	12,5	25	83,6	96,1	99,4	112,5
DUSA 7	82470	977228	12,5	0,05	0,25	12,5	25	79,6	83,3	94,6	97,5
DUSA 8	84405	971441	12,5	0,05	0,25	12,5	25	81,5	82,8	96,8	96,9
DUSA 9	89124	971384	12,5	0,05	0,25	12,5	25	86,0	82,8	102,2	96,9
DUSA 10	84624	933896	12,5	0,05	0,25	12,5	25	81,7	79,6	97,1	93,2
							Moyenne	84,1	85,4	100,0	100,0

Annexes

Annexe 06 : le pourcentage des particule fine des principe actif



Annexes

Summary(Compound)

<< PDA >>

ID#1 Compound Name: SALMETEROL

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area
TEMOIN 1-6.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	3.395	211245
TEMOIN 1-5.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	3.394	211750
TEMOIN 1-4.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	3.388	211402
TEMOIN 1-3.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	3.388	211450
TEMOIN 1-2.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	3.397	211601
TEMOIN 1-1.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	3.393	211566
Average			3.393	211502
%RSD			0.110	0.083

ID#2 Compound Name: FLUTICASONE

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area
TEMOIN 1-6.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	8.177	2470026
TEMOIN 1-5.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	8.171	2467259
TEMOIN 1-4.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	8.160	2464056
TEMOIN 1-3.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	8.160	2463808
TEMOIN 1-2.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	8.171	2464535
TEMOIN 1-1.lcd	TEMOIN	Salmeterol+Fl	8.176	2470312
Average			8.169	2466666
%RSD			0.092	0.121

Summary(Compound)

<< PDA >>

ID#1 Compound Name: SALMETEROL

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area
MOC.lcd	SALFLUZON	X2014 MOC	3.404	10894
STAGE 7.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	3.400	9373
STAGE 6.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	3.395	71324
STAGE 5.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	3.393	224886
STAGE 4.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	3.398	318386
STAGE 3.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	3.395	182278
STAGE 2.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	3.392	116198
STAGE 1.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	3.394	80790
PS.lcd	SALFLUZON	X2014 PS	3.401	76067
IP.lcd	SALFLUZON	X2014 IP	3.396	18379
X2014 MP.lcd	SALFLUZON	X2014 MP	3.390	187621
Average			3.396	117836
%RSD			0.123	84.472

ID#2 Compound Name: FLUTICASONE

Title	Sample Name	Sample ID	Ret. Time	Area
MOC.lcd	SALFLUZON	X2014 MOC	8.188	110213
STAGE 7.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	8.174	160127
STAGE 6.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	8.171	539478
STAGE 5.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	8.169	1307991
STAGE 4.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	8.174	2318241
STAGE 3.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	8.171	2109457
STAGE 2.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	8.167	1521454
STAGE 1.lcd	SALFLUZON	X2014 STAG	8.172	974361
PS.lcd	SALFLUZON	X2014 PS	8.173	912476
IP.lcd	SALFLUZON	X2014 IP	8.166	238014
X2014 MP.lcd	SALFLUZON	X2014 MP	8.165	2219998
Average			8.172	1128346
%RSD			0.076	73.835

Annexes

BIOVITAL							
NEXT GENERATION IMPACTOR CALCULATION SHEET							
Name of the product:	Salmeterol and Fluticasone propionate inhalation powder				Date:	22/05/2022	
Strength:	Salmeterol (50) mcg and Fluticasone Propionate (250) mcg				Fill weight in mg:	12,5	
Batch Number:	X2014				Actuated capsules:	10	
Sample set Name:	NGI				Device Name:	Biovital (Violet)	
Molecular Weight of Salmeterol:	415,57				Molecular Weight Salmeterol Xinafoate:	603,7	
Salmeterol		Further dilution			Average Standard area	Potency of standard	Label claim
Standard weight in mg	20,05	2,9	1	Concentration			
Diluted to volume in mL	100	100	1	0,0058145			
					211502	99,5	50
Fluticasone propionate		Further dilution			Average Standard area	Potency of standard	Label claim
Standard weight in mg	20,04	10	1	Concentration			
Diluted to volume in mL	100	100	1	0,02004			
					2466666	101,5	250
Salmeterol					Fluticasone propionate		

			Salmeterol			Fluticasone propionate		
NGI Stages	Dilution in ml	Sample concentration	Sample Area	NGI (µg)	NGI (%)	Sample Area	NGI (µg)	NGI (%)
Mouth piece	10	1,00	187621	3,53	7,1	2219998	18,31	7,3
Induction port	100	0,10	18379	3,46	6,9	238014	19,63	7,9
Pre-separator	100	0,10	76067	14,32	28,6	912476	75,24	30,1
S-1	10	1,00	80790	1,52	3,0	974361	8,03	3,2
S-2	10	1,00	116198	2,19	4,4	1521454	12,55	5,0
S-3	10	1,00	182278	3,43	6,9	2109457	17,39	7,0
S-4	10	1,00	318386	6,00	12,0	2318241	19,12	7,6
S-5	10	1,00	224286	4,22	8,4	1307991	10,79	4,3
S-6	10	1,00	71324	1,34	2,7	539478	4,45	1,8
S-7	10	1,00	9373	0,18	0,4	160127	1,32	0,5
MOC	10	1,00	10894	0,21	0,4	110213	0,91	0,4
			Total:	40,40	80,8	Total:	187,73	75,1

Résumé

Résumé :

Le contrôle qualité et l'évaluation de la reproductibilité des produits médicamenteux avec ses différentes formes pharmaceutiques tient une place importante dans l'industrie pharmaceutique. L'objectif du présent travail réalisé au sein du laboratoire BIOVITAL est le contrôle qualité de différents produits. Dans un premier temps, une étude comparative des profils de dissolution de gélules formulées à base de piroxicam et un générique commercialisé (PRELEDENE) dosé à 20 mg, par la méthode fit factor a été réalisée. On a conclu à une cinétique différente entre les gélules formulées et les gélules de référence.

Dans un second temps, un contrôle physico-chimique et microbiologique de SALFLUZON 50/250µg produit par le laboratoire BIOVITAL a été suivi, et ce dans le but d'établir la conformité de toutes les substances testées avec les normes de la Pharmacopée Européenne 9ème édition. Différentes analyses de contrôle physico-chimiques ont été réalisées au niveau du laboratoire de contrôle qualité à savoir : HPLC, NGI, DUSA et spectroscopie ultra-violet ...etc. Les résultats obtenus ont permis de conclure que toutes les substances testées sont conformes. Par ailleurs, l'analyse microbiologique a été réalisée. Les résultats obtenus montrent que le nombre de bactéries viables totales, levures et moisissures est inférieur aux normes prescrites par la Pharmacopée Européenne 9ème édition et l'absence du *staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et bactéries gram négatif résistantes aux sels biliaires. Le médicament générique SALFLUZON 250/50 µg est considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Mot clés : contrôle qualité, contrôle physico-chimique, contrôle microbiologique, cinétique de dissolution, SALFLUZON, piroxicam.

Abstract:

Quality control and evaluation of the reproducibility of drug products with their various pharmaceutical forms is an important part of the pharmaceutical industry. The objective of this work in the BIOVITAL laboratory is the quality control of various products. First, a comparative study of the dissolution profiles of piroxicam-based capsules and a generic drug (PRELEDENE) dosed at 20 mg, using the fit factor method was carried out. There is a different kinetics between the formulated capsules and the reference capsules. In a second step, a physico-chemical and microbiological control of SALFLUZON 50/250µg produced by the BIOVITAL laboratory was followed, in order to establish the conformity of all the substances tested with the standards of the European Pharmacopoeia 9th edition. Various physico-chemical control analyses were carried out at the quality control laboratory, namely HPLC, NGI, DUSA and ultra-violet spectroscopy, etc. etc. Based on the results obtained, it was concluded that all substances tested were compliant. The results obtained show that the number of viable total bacteria, yeasts and moulds is lower than the standards prescribed by the European Pharmacopoeia 9th edition and the absence of the staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa and gram-negative bacteria resistant to bile salts. The generic drug SALFLUZON 250/50 µg is considered to be of good pharmaceutical quality.

Keywords: quality control, physico-chemical control, microbiological control, dissolution kinetics, SALFLUZON, piroxicam.