

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : *CHIMIE PHARMACEUTIQUE*

THEME

Suivi de fabrication et contrôle qualité par deux méthodes, UV et HPLC du FLUCIDAL® à 3% pommade (acide niflumique)

Présenté par : BOUALA Hakim

Soutenu publiquement, le 13/07/2022 devant le Jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
Mr MAMOU Marzouk	MCA	UMMTO	Président
Mme IDRIS Imane	MCB	UMMTO	Examinatrice
Mme MOUHEB Lynda	MCB	UMMTO	Examinatrice
Mme KHIAR Chahinez	MCB	UMMTO	Promotrice
Mme ABDELHAK Hakima	Analyste senior	SAIDAL	Co-promotrice



Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier le bon DIEU de m'avoir donné la force et le courage pour réaliser ce travail.

Mes sincères remerciements vont également à : Mon encadreur, Docteur KHIAR Chahinez pour avoir accepté de diriger la réalisation de ce mémoire ainsi que pour son aide et ses précieux conseils.

Je tiens à adresser ma vive reconnaissance au personnel du laboratoire physico-chimique de SAIDAL Dar El Beida (Alger), en général et en particulier monsieur GUERRI Amine et Madame ABDELHAK Hakima mes deux co-encadreurs au niveau de l'unité de production et de laboratoire physico-chimique sans oublier madame KABECHE Hakima pour leur écoute, leur disponibilité et pour le temps qu'ils m'ont consacré.

Je suis très honoré que le Professeur MAMOU Marzouk ait accepté de présider ce jury de soutenance et Mme IDRIS Imane et Mme MOUHEB Lynda qui ont bien voulu examiner mon travail.

J'adresse mes remerciements aussi à ma petite famille, ainsi que toutes les personnes qui m'ont aidé de loin ou de près, qui m'ont conseillé et accompagné dans la réalisation de ce projet de fin d'étude.





Dédicaces

Je dédie cet humble travail à :

Mes parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Mes frères et sœurs

Mohand, Saïd, Samira et Lynda

Mes fidèles accompagnants dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse et en témoignage des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et réussite.

Hakim



Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau 1.1: Propriétés physico-chimiques de l'acide niflumique.....	12
Tableau 1.2: Pharmacocinétique de l'acide niflumique.....	13
Tableau 1.3: Excipients et fonctions des excipients de la pommade FLUCIDAL [®] à 3%.....	13

Chapitre II

Tableau 2.1: Principales grandeurs caractéristiques de l'HPLC.....	26
--	----

Chapitre III

Tableau 3.1: Matériels utilisés pour la fabrication du FLUCIDAL [®] à 3%.....	30
--	----

Chapitre IV

Tableau 4.1: Solutions préparées pour le dosage par UV.....	36
Tableau 4.2: Méthode de préparation des solutions et les normes d'acceptations des paramètres PH et poids moyen du produit fini.....	38
Tableau 4.3: Conditions opératoires du dosage de principe actif (acide niflumique) par HPLC du produit fini (FLUCIDAL [®]).....	39
Tableau 4.4: Normes d'acceptation de la teneur en acide niflumique (principe actif) et en conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée) du produit fini (pommade).....	40
Tableau 4.5: Conditions opératoires du dosage par HPLC du produit fini (FLUCIDAL [®]).....	41
Tableau 4.6: Caractères de la pommade FLUCIDAL [®] à 3%.....	43
Tableau 4.7: Absorbances de l'acide niflumique dans la solution standard (témoin).....	44
Tableau 4.8: Absorbances de l'acide niflumique dans la solution à examiner (Essai).....	44
Tableau 4.9: Temps de rétentions des pics de la solution standard et solution essai.....	45
Tableau 4.10: Comparaison des résultats de répétabilité et le facteur de symétrie avec les critères d'acceptation.....	46
Tableau 4.11: Résultats du dosage de l'acide niflumique de la solution standard par HPLC.....	46
Tableau 4.12 : Résultats du dosage de l'acide niflumique de la solution essai par HPLC.....	47
Tableau 4.13: Résultats de la répétabilité, le facteur de symétrie et la résolution entre le nipagine sodée et l'acide sorbique avec les critères d'acceptation.....	47
Tableau 4.14: Résultats du dosage de l'acide sorbique de la solution standard par HPLC.....	48
Tableau 4.15: Résultats du dosage de l'acide sorbique de la solution essai par HPLC.....	48
Tableau 4.16: Résultats du dosage du nipagine sodée de la solution standard par HPLC.....	49

Liste des tableaux

Tableau 4.17: Résultats du dosage du nipagine sodée de la solution essai par HPLC.....49

Liste des schémas

Chapitre I

Schéma 1.1: Procédé global de la préparation des pommades.....	7
Schéma 1.2: Structure de la formule de l'acide niflumique.	11

Chapitre II

Schéma 2.1: Place du contrôle qualité dans les phases de fabrication d'un médicament.....	17
Schéma 2.2: Principe d'une chaîne HPLC.	23

Chapitre III

Schéma 3.1: Procédé de fabrication FLUCIDAL [®] 3%.	34
---	----

Chapitre IV

Schéma 4.1: Solutions préparées pour le dosage par HPLC des conservateurs.....	42
--	----

Liste des figures

Chapitre I

Figure 1.1: Boite de pommade FLUCIDAL [®] à 3%.....	9
Figure 1.2: Principe de la synthèse de l'acide niflumique.....	12

Chapitre II

Figure 2.1: Principe de pompage HPLC.....	24
Figure 2.2 : Phases de l'injection avec une boucle.....	24
Figure 2.3 : Différents compartiments de la colonne.....	25
Figure 2.4: Différents paramètres modélisables pour un chromatogramme.....	27

Chapitre III

Figure 3.1: Sites de production du groupe SAIDAL.....	29
Figure 3.2: Tube pommade FLUCIDAL [®] 3%, 40g.....	33
Figure 3.3: Boite pommade FLUCIDAL [®] 3%, 40g.....	34

Chapitre IV

Figure 4.1: Appareil HPLC Shimadzu	38
Figure 4.2: Colonne KinetexC8.	38
Figure 4.3: Chromatogramme de la solution standard (Conservateurs) pour la résolution	48

Liste des abréviations

% : Pourcent	MP : Matière première
°C : Degré Celsius	Nm : Nano mètre
ABS : Absorbance	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
AC : Article de conditionnement	PA : Principe actif
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien	PCA : Pharmacie Centrale Algérienne
AIS : Anti Inflammatoire Stéroïdien	P_e : Prise d'essai du produit fini en mg.
AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché	PF : Produit Fini
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques	PH : Potentiel Hydrogène
BPF : Bonnes pratiques de Fabrication	PSO : Produit Semi Ouvert
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire	S : Surface
CCM : Chromatographie sur Couche Mince	T : Titre en matière première
CLHP/ HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance	TAPHCO : Tassili Arab Pharmaceutical Company
DCI : Dénomination Chimique Internationale.	T_m : Temps mort
Dp : Diamètre des particules	Tr : Temps de rétention
ENPP : Entreprise Nationale de Production Pharmaceutique	Trs : Tours
EPE : Entreprise Publique Economique	UV : Ultra-violet
Ex : Exemple	V : Volume
G : Grammes	µl : Micro litre
H : Heures	µm : Micro mètre
HEPT : Hauteur Equivalente à un Plateau Théorique.	
ICH : Conseil International d'harmonisation	
IR infrarouge	
L : Litre	
M : Concentration molaire/ molarité	
MG : Milligrammes	
Min : Minutes	
Mm : Millimètre	

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

Chapitre I : FLUCIDAL[®] et généralités sur les médicaments

I. GÉNÉRALITÉS	3
1. Définition du médicament.....	3
2. Formes pharmaceutiques.....	3
2.1. Les formes solides.....	3
2.2. Les formes liquides	3
2.3. Les formes semi solides (Pâteuses).....	4
II. GÉNÉRALITÉS SUR LES POMMADES	5
1. Définition	5
2. Types des pommades	5
2.1. Les pommades hydrophobes.....	5
2.2. Les pommades hydrophiles.....	5
2.3. Les pommades absorbantes l'eau.....	5
3. Formulation et préparation des pommades	6
3.1. Préparation des pommades	6
4. Avantages et les inconvénients des pommades.....	8
4.1. Avantages.....	8
4.2. Inconvénients	8
III. PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT FLUCIDAL [®] Á 3%	9
1. Généralités sur les anti-inflammatoires.....	9
1.1. Les anti-inflammatoires enzymatiques	9
1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	9
1.3. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	10
2. Présentation chimique de FLUCIDAL [®] à 3%.....	11
2.1. Principe actif	11
2.2. Structure chimique	11
2.3. Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'acide niflumique.....	11
2.4. Propriétés physico-chimique.....	12
2.5. Pharmacocinétique	12
2.6. Excipients.....	13
3. Présentation clinique de FLUCIDAL [®] à 3%.....	14

3.1. Indications thérapeutiques	14
3.2. Contre-indication	14
3.3. Posologie et voie d'administration.....	14
3.4. Effets indésirables éventuels.....	14
3.5. Conservation du FLUCIDAL [®] à 3%	15

Chapitre II : Contrôle qualité et analyses physico-chimiques

I. CONTRÔLE QUALITÉ D'UN MÉDICAMENT.....	16
1. Introduction	16
2. Définition de la qualité.....	16
3. Définition du contrôle qualité	16
4. Assurance qualité	17
5. Contexte réglementaire	18
5.1. Pharmacopée	18
5.2. Autorisation de la mise sur le marché	18
5.3. Lignes directrices (ICH)	19
6. Les bonnes pratiques de fabrication(BPF).....	19
7. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).....	20
II. ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES.....	20
1. Les techniques de séparation spectroscopiques.....	20
1.1. La spectroscopie infrarouge (IR).....	21
1.2. La spectrophotométrie UV-Visible.....	21
2. Les techniques de séparation chromatographiques.....	21
2.1. Chromatographie sur couche mince (C.C.M).....	22
2.2. Chromatographie liquide à haute performance HPLC.....	22
2.2.1. Définition.....	22
2.2.2. Principe et fonctionnement.....	22
2.2.3. Composants.....	23
2.2.3.1. Réservoir de la phase mobile (solvant).....	23
2.2.3.2. Pompe.....	23
2.2.3.3. Injecteur.....	24
2.2.3.4. Colonne.....	24
2.2.3.5. Détecteur.....	25

2.2.3.6. Intégrateur.....	25
2.2.4. Grandeurs caractéristiques.....	26
2.2.5. Le chromatogramme	27

Chapitre III : Présentation et procédé de fabrication du FLUCIDAL[®]

I. PRÉSENTATION DE SAIDAL	28
1. Historique du groupe SAIDAL	28
2. Site de production de Dar El Beida	29
2.1. Infrastructures	29
II. PROCÉDÉ DE FABRICATION DE FLUCIDAL [®] A 3%.....	30
1. Matériels.....	30
2. Pesée des matières premières	31
3. Préparation	31
3.1. Préparation de la phase aqueuse	32
3.2. Préparation de la phase huileuse	32
3.3. préparation du mélange (l'émulsion).....	32
3.4. Transfert et stockage	32
4. Conditionnement	32
4.1. Conditionnement primaire	33
4.2. Conditionnement secondaire.....	33

Chapitre IV : Méthodologie résultats et discussions

I. MÉTHODES DE CONTROL QUALITÉ	36
1. Manipulation et analyse du produit fini (PF) et produit intermédiaire (PSO).....	36
1.1. Contrôle du produit intermédiaire (PSO).....	36
1.1.1. Caractères	36
1.1.2. Essai.....	36
1.1.3. Dosage de l'acide niflumique (principe actif) par UV	36
1.2. Contrôle du produit fini (PF)	37
1.2.1. Caractères	37
1.2.2. Essai.....	37
1.2.3. Identification.....	38
1.2.4. Dosage du principe actif (acide niflumique) par HPLC	38

1.2.5.	Dosage des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée) par HPLC	41
II.	CONTROLE QUALITE DU PRODUIT FLUCIDAL[®] A 3%	43
1.	Controle qualite du produit FLUCIDAL [®] à 3% (en cours de production).....	43
1.1.	Contrôle de caractères	43
1.2.	Dosage par UV	43
2.	Contrôle qualité du produit fini (FLUCIDAL [®] à 3%).....	44
2.1.	Contrôle de caractères.....	44
2.2.	Contrôle du poids moyen	44
2.3.	Contrôle par HPLC	45
2.3.1.	Analyse du principe actif.....	45
2.3.1.1.	Identification	45
2.3.1.2.	Conformité du système.....	45
2.3.1.3.	Dosage du principe actif (acide niflumique) par HPLC	46
2.3.2.	Analyse des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée)	47
2.3.2.1.	Conformité du système.....	47
2.3.2.2.	Dosage des conservateurs par HPLC	48
3.	Contrôle microbiologique.....	50
	Conclusion.....	
	Bibliographie.....	
	Annexes.....	



Introduction



Avant notre ère, les remèdes utilisés par l'être humain étaient les plantes, les minéraux ou les glandes animales. Ces substances naturelles avec l'apparition des maladies graves sont devenues inefficaces ce qui a poussé les spécialistes de plusieurs domaines (chimistes, économiciens, botanistes, informaticiens, médecins,....etc.) à collaborer afin de favoriser le développement de nouveaux médicaments d'origine, de formes et de spécificités différentes. D'autre part, l'inflammation est un phénomène déjà connu chez les Sumériens et les Egyptiens et dont les quatre signes cardinaux: rubor, tumor, calor et dolor (rougeur, œdème, chaleur et douleur) ont été décrits par Celsus, un médecin de la Rome Antique [1]. De ce fait, elle a été décrite comme étant une réaction nécessaire de l'organisme pour lutter contre diverses agressions, qu'elles soient d'origine pathologique ou causées par un acte thérapeutique, ainsi la suppression de cette réaction n'est pas forcément un acte bénéfique [2].

Par conséquent et afin de pallier à ce problème, les spécialistes de la santé ont fait appel à des anti-inflammatoires à savoir les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En effet, les AINS sont largement utilisés, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de l'automédication. Ainsi, en plus de leurs propriétés anti inflammatoire, ils représentent une des classes thérapeutiques des plus utilisées dans le monde médical du fait de leurs propriétés analgésique et antipyrétique. De plus, ces médicaments sont efficaces pour le traitement des symptômes de l'arthrite rhumatoïde et l'arthrose. Cependant, l'utilisation des AINS est limitée en raison de leurs effets indésirables qui influent sur le système gastro-intestinal et le système nerveux central.

Par ailleurs, en industrie pharmaceutique, l'objectif principal est de reproduire la qualité du médicament prototype ayant servi pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) selon les règles de bonnes pratiques de fabrication (BPF). En effet, comme tout produit industriel, le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance et sur lequel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires.

Ainsi, dans la fabrication du médicament, le contrôle qualité occupe une place très importante pour des raisons évidentes de santé publique. Les contrôles, appelés analyses dans l'industrie pharmaceutique sont donc incontournables et sont soumis à une réglementation très stricte. Par conséquent, plusieurs types d'analyses sont effectués à différents stades de fabrication du médicament : analyses physiques, chimiques et biologiques sur des prélèvements de matières premières, de produits semi-finis ou de produits finis.

Pour cette raison, le choix de cette étude s'est porté sur un médicament anti-inflammatoire des plus utilisés de type acide niflumique (principe actif de FLUCIDAL[®] à 3%). Ainsi, l'objectif principal était de suivre le procédé de fabrication d'une pommade «FLUCIDAL[®] à 3%», suivit du contrôle qualité (laboratoire de contrôle de qualité SAIDAL, Dar El Beida à ALGER) afin d'assurer la conformité de ce produit et permettre, ainsi, de le commercialiser;

Dans ce contexte, ce manuscrit est réparti en quatre chapitres :

Le premier chapitre fait l'objet d'une revue bibliographique qui comprend des généralités sur le médicament.

Le deuxième chapitre aborde le contrôle qualité pharmaceutique avec ses exigences réglementaires et les méthodes d'analyses les plus utilisées, plus particulièrement la méthode de CLHP.

Le troisième chapitre est consacré au procédé de fabrication du médicament « FLUCIDAL[®] à 3% »,

Le quatrième chapitre comprend la partie expérimentale résumant le matériel et les méthodes d'analyses effectuées pour le contrôle du médicament ainsi que les résultats et la discussion des différentes analyses effectuées.

Cette étude se termine par une conclusion qui permet de dresser un bilan des travaux réalisés.

Chapitre I

*FLUCIDAL[®] et généralités sur
les médicaments*

I. GÉNÉRALITÉS

1. Définition du médicament

Le code de la santé publique algérien (loi 18-11 article 309) définit un médicament comme toute substance, association de substances, administré à l'homme ou à l'animale permet de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer les maladies humaines ou animales ou de restaurer, corriger, modifier ses fonctions organiques [3].

Par ailleurs, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont administrée est appelé « forme pharmaceutique ». Ainsi, ces dernières peuvent être classées selon deux critères ; le premier serait la voie d'administration, et le second, l'aspect physique destiné à une voie donnée [4].

2. Formes pharmaceutiques

2.1. Les formes solides

Les formes solides présentent certains avantages tels qu'une stabilité et maniabilité améliorées ainsi qu'une grande précision de dosage comparativement aux formes liquides, ainsi, elles constituent 55% des médicaments. Aussi, elles permettent le masquage d'un goût indésirable et le développement des formulations à libération modifiée techniquement plus difficiles pour les formes liquides [5]. De ce fait, la forme solide d'un médicament peut se retrouver sous différents aspects tels que [5] :

- Les comprimés (enrobés, non enrobés, effervescents, gastro-résistants, à libération modifiée...).
- Les capsules (à enveloppe dure « gélules » et à enveloppe molle).
- Les poudres (sachets).

Cependant, l'inconvénient majeur réside dans l'acceptabilité chez l'enfant en bas âge en raison des difficultés à avaler les formes solides.

2.2. Les formes liquides

Les formes liquides permettent une bonne adaptation de dose en fonction de l'âge et du poids par un simple calcul du volume à administrer selon la concentration en principe actif. Cependant, elles nécessitent dans la plupart des cas l'addition des conservateurs antimicrobiens, antioxydants ou d'agents tampons qui sont potentiellement toxiques [5].

Toutefois, la particularité de ces formes, réside dans la majorité des cas dans leur besoin de dispositifs pour administration qui sont indispensables pour un dosage précis tels que ; les cuillères, pipettes graduées, seringues orales, compte-gouttes [5]... Ces dernières se retrouvent sous plusieurs formes ; solutions, sirops, suspensions et émulsions

❖ **Les solutions**

Elles sont obtenues par une mise en solution et dissolution du ou des principes actifs en phase aqueuse. Cette forme n'est applicable qu'aux principes actifs solubles et présentent des caractéristiques de goût favorable [6].

❖ **Les sirops**

Ce sont des préparations aqueuses sucrées de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose [7], qui a une concentration voisine de 65%, leur confère cette consistance visqueuse, assure une conservation bactériologique sous certaines conditions et permet également de masquer le goût indésirable de certains principes actifs [7].

❖ **Les suspensions**

Les suspensions sont classiquement préparées lorsque le principe actif ne peut être dissous dans l'eau ou lorsqu'il possède des caractéristiques de goût défavorable. De plus, elles permettent un dosage en principe actif plus important vis-à-vis des solutions, ce qui contribue à réduire le volume d'administration [8].

❖ **Les émulsions**

Les émulsions de type lipophile/ hydrophile sont préparées par dispersion d'une phase huileuse dans une phase aqueuse en ajoutant un agent émulsifiant [6]. Ces émulsifiants possèdent au sein de leur structures une dualité de polarité, une partie est hydrophile et l'autre est plutôt hydrophobe. Cette propriété particulière confère alors aux émulsifiants la capacité à se placer entre les deux phases (huile et eau), ainsi ils entourant les gouttelettes ce qui permet de stabiliser l'émulsion [6].

2.3. Les formes semi solides (Pâteuses)

La pharmacopée européenne définit les systèmes pâteux comme des « préparations semi-solides destinées principalement à l'application cutanée », mais aussi à d'autres voies d'administrations (auriculaire, nasale, ophtalmique, rectale et vaginale). La définition précise

les propriétés mécaniques mais elle indique aussi le domaine d'application de ces systèmes. Ainsi, les systèmes pâteux sont classés dans la pharmacopée comme suit : pommades, crèmes, gels, pâtes, cataplasmes, emplâtres médicamenteux et dispositifs cutanés [9].

II. GÉNÉRALITÉS SUR LES POMMADES

1. Définition

Les pommades sont des formes galéniques semi solides, souvent à base d'un corps gras, destinée à être appliquée sur la peau. Elles sont composées d'un excipient monophasé avec des substances liquides ou solides qui y sont dispersées [10]. De plus, les excipients utilisés peuvent être des substances d'origine naturelle, ou synthétique et être constituées d'un système à une seule ou à plusieurs phases. En effet, et selon la nature de l'excipient, la préparation peut avoir des propriétés hydrophiles ou lipophiles. D'autres excipients appropriés peuvent être utilisés tels que : les antimicrobiens, les stabilisants, les antioxydants, les émulsifiants [10]...

2. Types des pommades

On distingue trois types de pommades : les pommades hydrophobes, les pommades hydrophiles et les pommades absorbantes d'eau.

2.1. Les pommades hydrophobes

Les pommades hydrophobes ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine solide, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les poly-alkyl-siloxanes liquides [11].

2.2. Les pommades hydrophiles

Les pommades hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Cet excipient est habituellement constitué de macrogols (poly-éthylène-glycols) liquides et solides [11].

2.3. Les pommades absorbantes l'eau

Ces pommades peuvent incorporer des quantités importantes d'eau. Les bases utilisées sont les mêmes que celles d'une pommade hydrophobe dans lesquelles sont incorporées soit

des émulsifiants type « eau dans huile », tels que alcools de graisse de laine, esters de sorbitane, alcools gras ou bien des émulsifiants types « huile dans eau », tels que les alcools gras sulfatés et poly-oxyéthylénés [12].

3. Formulation et préparation des pommades

Les pommades sont constituées de principe actif qui détermine l'activité de la préparation, qui fait sa spécificité et d'excipient qui peut être des substances d'origine naturelle ou synthétique et être constitué par un système monophasé ou multi-phase. Aussi, il est important de noter que l'excipient est toujours bien plus important que les principes actifs. De plus, l'excipient idéal doit répondre à un certain nombre de critères : il doit être facile à appliquer et à enlever, non toxique, non irritant, non allergénique, chimiquement stable et homogène [11].

3.1. Préparation des pommades

Les pommades sont généralement préparées par fusion. Les constituants sont chauffés à une température plus élevée que le point de fusion de tous les matériaux, avant d'être refroidis. Une agitation constante pendant le refroidissement permet d'obtenir un produit plus homogène [12].

Ainsi, l'étape critique est le mode d'incorporation du principe actif : si celui-ci est soluble, il est dissout dans un excipient fondu. Il faut alors faire très attention aux produits volatils, au problème de recristallisation après refroidissement et à la stabilité des matières premières à différentes températures. Si le principe actif est insoluble, il s'agit de pulvériser la matière première de façon très fine dans la base d'excipients [13]. La préparation s'effectue en deux étapes⁵ selon le schéma 1.1.

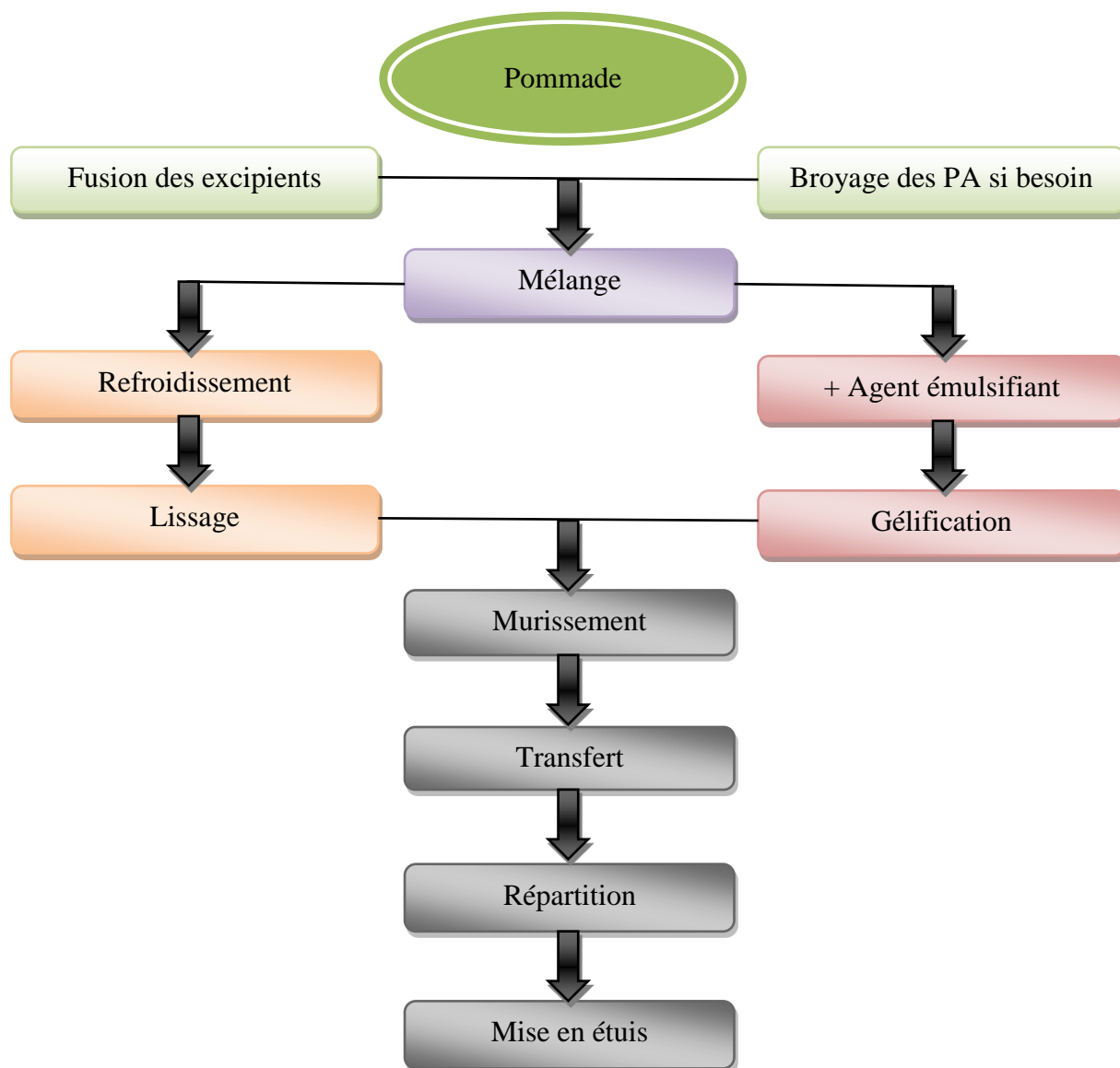


Schéma 1.1: Procédé global de la préparation des pommades.

Les BPF attirent l'attention sur la fabrication des formes pâteuses qui peuvent s'avérer particulièrement vulnérables aux diverses contaminations, notamment celle d'origine microbienne s'il y a une phase aqueuse [12].

La ligne directrice 9 des BPF françaises mentionne les précautions à prendre en compte concernant les locaux, le matériel et le nettoyage de ces formes [12] :

- ❖ L'utilisation du matériel en verre est à éviter, l'acier inoxydable de qualité supérieure est recommandé.
- ❖ La qualité de l'eau utilisée doit être supérieure

- ❖ Le maintien de l'homogénéité du mélange au cours de stockage et de transfert doit être assuré.
- ❖ Il est très important de pouvoir régler avec précision la température pendant toute la durée de production.
- ❖ Eviter l'inclusion des bulles d'air dans la masse, l'agitateur est plongé au fond dans la masse et la vitesse est réglée convenablement.
- ❖ Ainsi le nettoyage des équipements de fabrication de ces formes médicamenteuses doit être spécialement configuré en tenant compte de ces paramètres afin de prouver son efficacité adaptée au besoin exprimé.

4. Avantages et inconvénients des pommades

Comme toutes les formes pharmaceutiques, les pommades ont des avantages et des inconvénients.

4.1. Avantages

Les pommades présentant plusieurs avantages par rapport aux autres formes pharmaceutiques, les principaux avantages sont les suivants [14] ;

- Ils fournissent des moyens d'application spécifique du médicament sur la zone affectée, ce qui évite l'exposition non ciblée et inutile au médicament.
- Comparativement, ils sont chimiquement plus stables et plus faciles à manipuler que les formes galéniques liquides.

4.2. Inconvénients

Les inconvénients des pommades sont les suivants [14];

- Par rapport aux formes posologiques solides, les préparations semi solides sont volumineuses à manipuler.
- Bien que les semi solides permettent une grande flexibilité dans la dose, la précision de la dose est déterminée par l'uniformité dans la quantité à appliquer.
- Des formes posologiques physico chimiquement moins stables que les formes solides.
- L'application avec le bout du doigt peut contaminer la formulation ou provoquer une irritation lors de l'application.

III. PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT FLUCIDAL® À 3%

Le FLUCIDAL® à 3% (figure 1.1) est une pommade pour application locale, qui contient un anti-inflammatoire non stéroïdien « l'acide niflumique » de la famille des acides fénamiques. Il est indiqué chez l'adulte de plus de 15ans et est utilisé dans le cas de traitement d'appoint des entorses et veinites post-sclérothérapie [15].



Figure 1.1: Boîte de pommade FLUCIDAL® à 3%.

1. Généralités sur les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont un groupe de médicaments destinés à traiter une réaction inflammatoire. Selon le mode d'action, il en existe trois catégories [16].

1.1. Les anti-inflammatoires enzymatiques

Ils ont un mode d'action totalement différent des AIS et AINS. Ils ont une action purement protéolytique favorisant la dégradation des éléments cellulaires [17].

Exemple : (Maxilase), Il contient une enzyme (alpha amylase) qui a une action anti inflammatoire et anti-œdémateuse et qui n'a pas d'effets secondaires sur l'estomac.

1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les AIS ou corticoïdes agissent sur toutes les composantes de l'inflammation en s'opposant à l'action de la phospholipase A2 qui est l'enzyme catalysant la libération de l'acide arachidonique, à partir de la membrane cellulaire. Ils bloquent la libération de l'acide arachidonique en agissant sur les membranes cellulaires. En effet, l'acide arachidonique est un constituant normal des membranes cellulaires qui joue un rôle majeur dans l'inflammation. Les anti-inflammatoires stéroïdiens ont donc une action globale et rapide sur l'inflammation [16].

1.3. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de celui de l'automédication. En effet, leurs propriétés antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires en font un traitement symptomatique par excellence, ce qui explique leur succès auprès du public et leur large prescription dans les situations cliniques les plus diverses (arthrose, rhumatismes inflammatoires, douleurs dentaires, dysménorrhées, etc.) [18].

Par ailleurs, les AINS peuvent être classés de plusieurs façons, dont les principales sont:

- La classification chimique

Les AINS sont des composés dont certains présentent une analogie structurale entre eux, ils peuvent ainsi être classés selon leur structure chimique [18];

- ❖ AINS aryl-carboxyliques (ex ;Diclofénac),
- ❖ AINS fénamates (ex ; acide niflumique),
- ❖ AINS dérivés oxicams (ex ; piroxicam),
- ❖ AINS pyrazolés (ex ;Phényl-butazone)...

L'intérêt de cette classification pour le médecin, est de pouvoir éviter, devant un effet indésirable de nature immuno-allergique, de réintroduire un AINS de structure trop semblable [18].

- La classification pharmacocinétique

Elle dépend de la demi-vie d'élimination des AINS qui conditionne directement leur rythme d'administration. On sépare classiquement les AINS à demi-vie courte (< 6 heures: ex : Profénid®), des AINS à demi-vie intermédiaire (de 6 à 24 heures, ex : Apranax®) et des AINS à demi-vie longue (plus de 24 heures, ex : Feldène®). Il existe de plus les AINS à libération prolongée (ex : Voltarène LP®) [17].

2. Présentation chimique de FLUCIDAL® à 3%

2.1. Principe actif

Le FLUCIDAL® à 3% contient un anti-inflammatoire non stéroïdien « l'acide niflumique » de la famille des acides fénamiques.

L'acide niflumique est un anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) d'une grande importance et présente une haute efficacité thérapeutique vis-à-vis de certaines maladies. En effet, ils sont prescrits dans des syndromes aigus, affections chroniques et rhumatismales [19].

2.2. Structure chimique

Du point de vue structural, l'acide niflumique (Schéma 1.2) est un dérivé de l'acide 2-(phénylamino)-benzoïque, et classé aussi comme un dérivé de l'acide N-phényl-anthranilique, son mécanisme ressemble à celui des fénamates et à d'autres AINS, et sa nature chimique appartient aux acides méfénamique, flufénamique et tolfénamique [20].

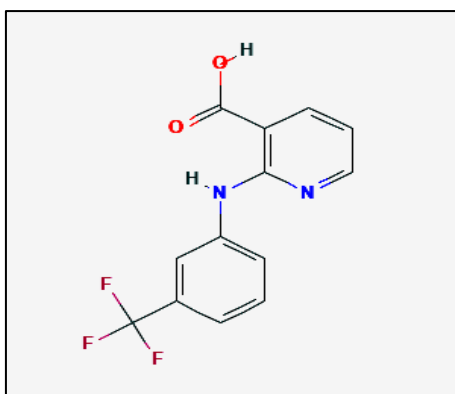


Schéma 1.2: Structure de la formule de l'acide niflumique [20].

2.3. Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'acide niflumique [21]

Le mécanisme réactionnel de la synthèse de l'acide niflumique est résumé dans la figure suivante : La matière première est l'acide pyridine-3-carboxylique : la présence de l'atome d'azote rend très difficiles les substitutions électrophiles sur le cycle.

- 1^{er} temps: oxydation de l'azote par l'eau oxygénée permet l'activation de la position 2.
- 2^{ème} temps: action du trichlorure de phosphore permet la chloration en position 2, mais transforme aussi le COOH en chlorure d'acide.

- 3^{ème} temps: hydrolyse du chlorure d'acide, puis amination de l'halogène par une amine aromatique

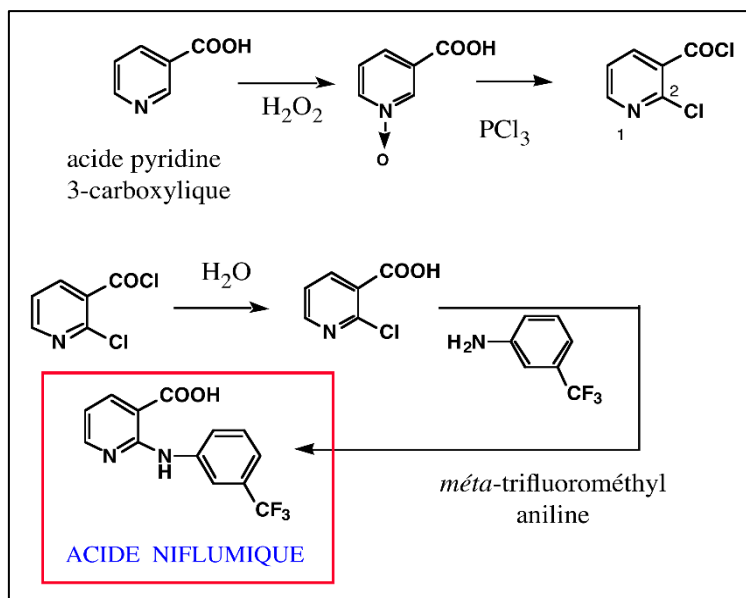


Figure 1.2: Principe de la synthèse de l'acide niflumique [21].

2.4. Propriétés physico-chimiques

Le tableau ci-dessous représente les principales propriétés physico-chimiques de l'acide niflumique.

Tableau 1.1: Propriétés physico-chimiques de l'acide niflumique [20].

Acide niflumique (DCI)	
Nom IUPAC	Acide 2-[3-(trifluorométhyl) anilino] pyridine-3-carboxylique
Formule brute	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$
Poids moléculaire	282.22g/mol
Aspect	Poudre cristalline jaune pâle
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et le méthanol
Point de fusion	Environ 204°C

2.5. Pharmacocinétique

Le devenir de la molécule « acide niflumique » dans l'organisme est résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1.2: Pharmacocinétique de l'acide niflumique [22].

Propriétés	Pharmacocinétique
Absorption	Pic de concentration plasmatique 2h après la prise
Distribution	Liaisons aux protéines plasmatiques > à 90%
Métabolisme	Transformation en acide 5-hydroxyniflumique et en acide 4-hydroxyniflumique, tous les deux étant inactifs
Élimination	70% Urinaire et 30% fécale
Temps ½ de vie	4 à 6 heures

2.6. Excipients

Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication dans le but d'améliorer l'aspect, le goût, la conservation...etc. Ainsi, les excipients utilisés pour la fabrication du FLUCIDAL® à 3% sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 1.3: Excipients et fonctions des excipients de la pommade FLUCIDAL® à 3% [23].

Matière première	Fonction
Palmitosetearate de polyéthylène glycol (TEFOSE 1500)	Emulsionnant
Macroglycerideslaurique (LABRAFIL M2130 CS)	Tensioactif(Co-émulsifiant)
Acide stéarique type 50	Agent émulsifiant, solubilisant
Huile de vaseline fluide	Lubrifiant
Para-hydroxy-benzoate de méthyle sodique / Méthyl paraben sodé (NIPAGINE SODEE)	Conservateur
Acide sorbique	Conservateur
Essence de citron liquide (le limonène)	Arôme (antibactérien)
Essence de lavandin (huile essentielle de lavandin)	Arôme (antibactérien)
Eau déminéralisée	Solvant

3. Présentation clinique de FLUCIDAL® à 3% [15]**3.1. Indications thérapeutiques**

D'après les indications thérapeutiques de la notice, le FLUCIDAL® à 3% est utilisé dans les cas suivants :

- Traitement local d'appoint des entorses.
- Traitement des veinites post-sclérothérapie (inflammation veineuse pouvant survenir après injection de produits de sclérose lors du traitement des varices).

3.2. Contre-indication

Comme tout médicament, le FLUCIDAL® à 3% présente les contre-indications ci-dessous :

- A partir du 6^{em} mois de grossesse.
- Antécédent d'allergie à l'acide niflumique ou aux autres substances d'activité proche telles qu'autres AINS, tel que l'aspirine.
- Antécédent d'allergie aux autres constituants de la pommade.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

3.3. Posologie et voie d'administration

Il est possible d'administrer le FLUCIDAL® à 3% par voie locale où il faut faire pénétrer la pommade par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.

La posologie usuelle est d'une application de trois fois par jour. Il est recommandé de se laver soigneusement et de façon prolongée les mains après chaque utilisation.

3.4. Effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants sont liés à la voie d'administration :

- Rares manifestations allergiques cutanées, à type prurit ou érythème localisé.
- Réactions d'hypersensibilité : rougeur, prurit, éruption.
- Sensation de brûlure et dessèchement de la peau.

- Autres effets systémiques des AINS : ils sont en fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de la pommade appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non de pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

3.5. Conservation du FLUCIDAL® à 3%

Il est important d'assurer une bonne conservation de tous types de médicament, ainsi, pour le FLUCIDAL® à 3% les paramètres ci-dessous sont à contrôler :

- Date de péremption : elle ne peut dépasser la limite d'utilisation figurant sur la boîte, elle fait référence au dernier jour du mois.
- Conditions de conservation : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Durée de conservation : trois (3) ans.

Chapitre II



Contrôle qualité et analyses physico- chimiques



I. CONTRÔLE QUALITÉ D'UN MÉDICAMENT

1. Introduction

La qualité des médicaments est évidemment un point de vue important de la santé publique. En effet, la notion de qualité est présente à toutes les étapes de la vie des médicaments. Ainsi, elle implique la participation de chaque niveau de l'entreprise.

De cette notion essentielle de qualité découle la nécessité de validation et des qualifications qui doit être appliquée à tous les niveaux de l'industrie pharmaceutique. Donc, elle permet de réduire fortement le risque d'apparition de non conformités et de maîtriser le défaut de qualité [24].

2. Définition de la qualité

La norme française (Afnor) a retraduit la définition internationale de la qualité (Iso 8402) comme suit :

« La qualité c'est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites ou implicites d'un client ».

Toutefois la notion de qualité reste très large, mais l'ensemble des spécialistes sont d'accord sur le fait que : « la qualité se détermine, s'apprécie, s'évalue toujours par rapport à une référence, un modèle » autrement dit ; la qualité ne s'improvise pas, elle se construit. Il faudra souligner spécifiquement que la qualité n'est pas la performance maximale mais le respect de la performance spécifiée pour répondre aux besoins [25].

3. Définition du contrôle qualité

Le contrôle qualité des médicaments est une étape essentielle de la chaîne de distribution des médicaments pour garantir leur fiabilité avant leur utilisation. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il se définit comme étant la somme de toutes les procédures entreprises pour garantir l'identité et la pureté d'un produit pharmaceutique particulier tout au long de sa production, et au-delà, tout au long de son cycle de vie [26].

Ainsi, les contrôles effectués sont d'ordres [27] :

- ❖ Pharmaco-techniques (tests d'uniformité de masse, de friabilité, de désagrégation, de dissolution, viscosité, etc.),

- ❖ Physicochimiques (essais d'identification, de dosage des substances actives, de détermination des impuretés et produits de dégradation aussi bien dans les matières premières que dans les produits finis)
- ❖ Microbiologiques (analyse des critères microbiologiques s'appuie sur des techniques de dénombrements, principalement des bactéries, les levures et moisissures. Le but est en fait d'inspecter l'état sanitaire du produit avant la commercialisation) [27].

Le schéma suivant résume l'ensemble des contrôles effectués sur le médicament dès la réception des matières premières et des articles de conditionnements.

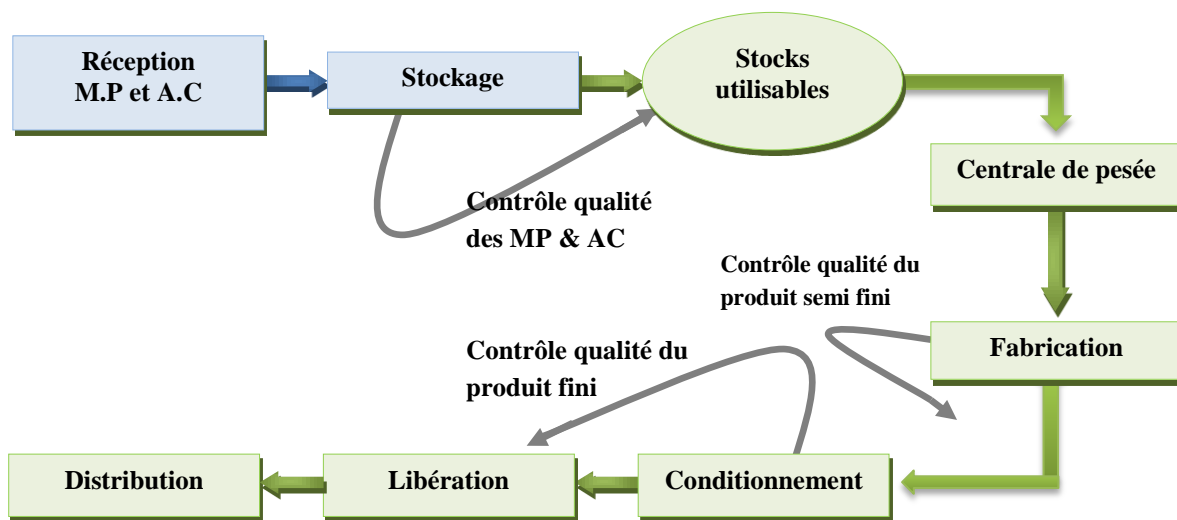


Schéma 2.1: Place du contrôle qualité dans les phases de fabrication d'un médicament [26].

Le contrôle qualité étant une exigence réglementaire, sa mise en œuvre est régie par des textes réglementaires parmi lesquels figurent les lignes directrices de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation [28].

4. Assurance qualité

En industrie pharmaceutique on appelle « assurance de la qualité » un ensemble de mesures prises dans la recherche de développement, le contrôle de la qualité, la production, l'entreposage, la distribution ainsi que l'information destinée aux médecins et aux malades pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés [29].

Par ailleurs, pour garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, il faut que l'entreprise dispose d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé.

Ainsi, des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « 5M » (main d'œuvre, matériel, milieu, méthode et matière) qui interviennent dans l'assurance de la qualité [30].

5. Contexte réglementaire

5.1. Pharmacopée

De façon pratique, le contrôle qualité consiste à vérifier la conformité du produit fini et des matières premières qui le composent avec les spécifications définies dans la/les pharmacopée(s) de référence(s). En effet, ces pharmacopées fournissent des procédures analytiques à respecter scrupuleusement. Aussi, elles sont définies comme un recueil de recommandations concernant les normes de qualité et les méthodes pour le contrôle des matières premières et des produits finis pharmaceutiques. Ainsi, elles ont pour objectif de donner un cadre commun de référence pour aider à l'élaboration de traitements et à la fixation de normes pour les pays qui ne possèdent pas leur propre pharmacopée [31].

Ainsi, il existe différentes pharmacopées selon les pays. Les plus importantes sont :

- ❖ la pharmacopée européenne,
- ❖ la pharmacopée américaine,
- ❖ la pharmacopée japonaise,
- ❖ la pharmacopée chinoise.

Il est important de noter qu'à côté de ces pharmacopées, il y a la pharmacopée internationale éditée par l'OMS [32].

5.2. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Ainsi, sur ce document, doit figurer les points suivants :

- ❖ le nom du produit,

- ❖ la forme galénique,
- ❖ la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent),
- ❖ la durée de vie,
- ❖ les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement.

Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public : la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci [33].

5.3. Lignes directrices (ICH)

La conférence internationale d'harmonisation (ICH) est une structure internationale fondée par les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments [34]. Sa mission est de parvenir à une meilleure harmonisation à l'échelle mondiale, dans le but d'assurer le développement et l'enregistrement de médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité [35]. De ce fait, les lignes directrices de l'ICH font office de recommandations que les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de suivre pour le développement ou la fabrication de leurs médicaments [35].

6. Les bonnes pratiques de fabrication(BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché [36]. Ainsi, les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle qualité. Ils représentent donc un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donné [37].

Ainsi, les BPF se présentent sous la forme d'un guide comprenant neuf chapitres indiquant les différents moyens à mettre en œuvre pour garantir la qualité des produits mis sur le marché [38] ;

- ❖ System qualité pharmaceutique.
- ❖ Personnel.

- ❖ Locaux et matériels.
- ❖ Documentation.
- ❖ Production.
- ❖ Contrôle de la qualité.
- ❖ Réclamations et rappel de médicament
- ❖ Auto-inspection.
- ❖ Activités externalisées.

7. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

C'est un système semblable à celui des entreprises commerciales connu sous le nom ISO 9000 (International Standard organisation). C'est en fait une série de normes et de réglementation, en industrie, il s'agira de bonnes pratiques de fabrication (BPF), en centre de recherche, il s'agira plutôt de bonnes pratiques cliniques (BPC), enfin, en laboratoire de bonnes pratiques de laboratoires (BPL) [39]. Par conséquent, les BPL visent à assurer la qualité du produit finale, en vérifiant la qualité et la précision de chaque étape. Ainsi, les BPL sont basées sur des principes visant à assurer une qualité optimale au sein du laboratoire et l'intégrité des résultats des essais. Aussi, elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus et réalisés [40].

II. ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES

Les tests physicochimiques, sont effectués en utilisant différentes méthodes analytiques, aussi bien titrimétriques qu'instrumentales. Les techniques instrumentales les plus utilisées sont :

- ❖ La spectroscopie infrarouge (identification essentiellement),
- ❖ La spectroscopie UV-visible (identification et dosage),
- ❖ La chromatographie sur couche mince (identification et analyse des impuretés),
- ❖ La chromatographie liquide haute performance (CLHP) (identification, dosage, détermination des impuretés ou substances apparentées) [41].

1. Les techniques de séparation spectroscopiques

Les interactions entre rayonnement et matière constituent l'objet d'une science appelée spectroscopie. Les méthodes analytiques spectroscopiques se basent sur la mesure de la quantité de rayonnement émis ou absorbé par les espèces moléculaires ou atomiques

étudiées. Par ailleurs, les méthodes spectroscopiques peuvent être classées selon le domaine du spectre électromagnétique impliqué dans la mesure, comme les rayons γ , les rayons X, le rayonnement ultraviolet (UV), le visible, le rayonnement infrarouge (IR), les micro-ondes et les ondes radios [42].

1.1. La spectroscopie infrarouge (IR)

La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, ou spectroscopie infrarouge (IR), repose sur l'interaction entre rayonnement infrarouge et matière : le rayonnement IR affecte l'énergie vibrationnelle des molécules et entraîne des vibrations intramoléculaires et intermoléculaires à des fréquences propres, d'où l'obtention d'un spectre d'absorption présentant des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels en présence [43]. Ainsi, le domaine spectral de l'infrarouge peut être subdivisé en 3 sous-régions :

- ❖ Proche infrarouge (0,8-2,5 μm)
- ❖ Infrarouge moyen (2,5-25 μm)
- ❖ Infrarouge lointain (25-1000 μm)

Cependant, en spectroscopie IR, le nombre d'ondes (en cm^{-1}) est plus souvent utilisé que la longueur d'onde (en μm) [46].

1.2. La spectrophotométrie UV-Visible

La spectroscopie UV-Visible est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Ainsi, plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité. La densité optique des échantillons est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption maximale de la substance à étudier [44]. De ce fait, les spectromètres UV /visible permettent d'obtenir le spectre des composés examinés sous la forme d'un tracé de la transmittance, ou de l'absorbance en fonction des longueurs d'onde repérées en abscisses [45].

2. Les techniques de séparation chromatographiques

Elles sont des méthodes de séparation séquentielle reposant sur la distribution des composants de l'échantillon entre deux phases, l'une stationnaire et l'autre mobile. Ainsi :

- ❖ La phase stationnaire : peut-être un solide ou liquide déposé sur un support solide ou un gel, elle peut être contenue dans une colonne, étalée en couche, ou déposée sous forme de film.
- ❖ La phase mobile: peut-être gazeuse ou liquide [46].

2.1. Chromatographie sur couche mince (C.C.M)

La chromatographie sur couche mince (CCM) repose principalement sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre ou sur une feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium [46].

2.2. Chromatographie liquide à haute performance HPLC

2.2.1. Définition

L'HPLC « High Performance Liquid Chromatography » est une technique analytique pour la séparation, l'identification et la quantification des substances utilisant une chromatographie liquide. Les débuts de l'HPLC remontent aux années 60. Grâce à des matériaux et des équipements de colonnes améliorés, est venue d'être connu sous le nom de Chromatographie liquide à haute performance depuis la fin des années 70 [47].

2.2.2. Principe et fonctionnement

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ensuite, ce mélange à analyser est injecté puis transporté par la phase mobile liquide (éluant) au travers du système chromatographique. Ainsi, suivant la nature des molécules, celles-ci interagissent plus ou moins bien avec la phase stationnaire contenue dans un tube appelé colonne chromatographique [51]. D'autre part, il est important de noter que ces colonnes sont remplies sous haute pression (600 bars) avec une phase stationnaire constituée d'un absorbant greffé sur des petites particules de silice (5-10 μm).

L'équipement de base consiste en un réservoir de phase mobile qui est pompée et envoyée sous pression dans la colonne chromatographique. L'échantillon à analyser est injecté en amont de la colonne au moyen d'un injecteur on-line. Le volume d'échantillon est de l'ordre de 1 à 250 μl [48]. Enfin, en sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (schéma 2.2) [49].

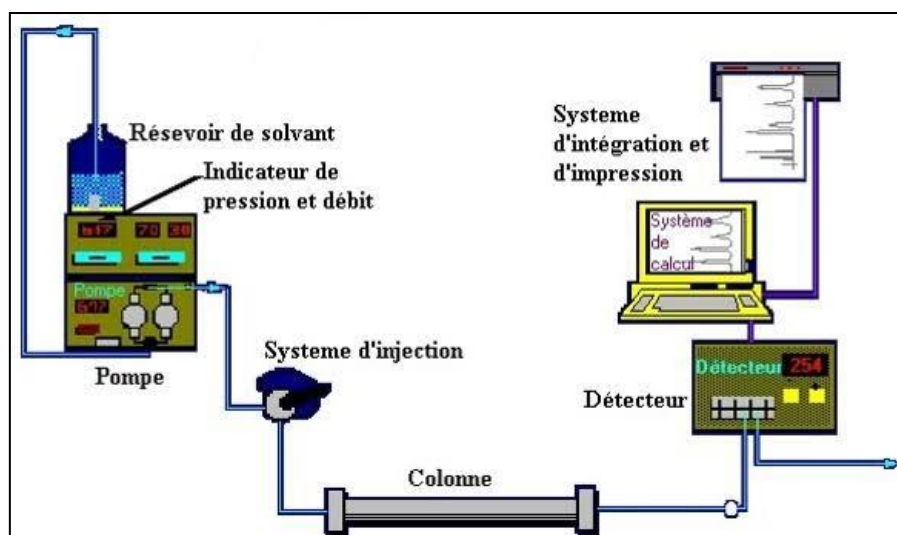


Schéma 2.2: Principe d'une chaîne HPLC.

2.2.3. Composants

2.2.3.1. Réservoir de la phase mobile (solvant)

Il contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluant (solvant de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'éluant (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe qui réalise le mélange demandé [50].

2.2.3.2. Pompe

Les systèmes de pompage pour HPLC doivent fournir la phase mobile à un débit constant. Il convient de limiter autant que possible les fluctuations de pression. Les pompes pour HPLC peuvent être équipées d'un dispositif de purge qui permet de chasser les bulles d'air emprisonnées. De plus, les systèmes pilotés par microprocesseur sont capables de délivrer avec précision une phase mobile de composition constante (éluant isocratique) ou variable (gradient d'éluant), selon un programme défini (figure 2.1) [49].

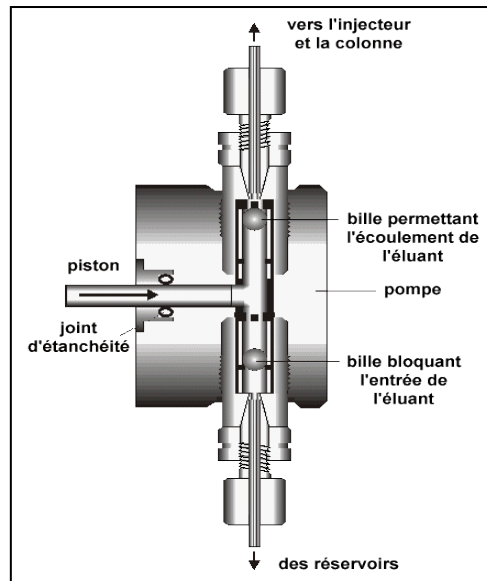


Figure 2.1: Principe de pompage HPLC.

2.2.3.3. Injecteur

La solution à examiner est introduite dans la phase mobile circulante en tête de colonne, ou à proximité de celle-ci, à l'aide d'un système d'injection conçu pour fonctionner à pression élevée. Les injecteurs sont constitués généralement d'acier inoxydable, ils peuvent être à boucle fixe ou à volume variable, à fonctionnement manuel ou pilotés par un échantillonneur automatique (figure 2.2) [51].

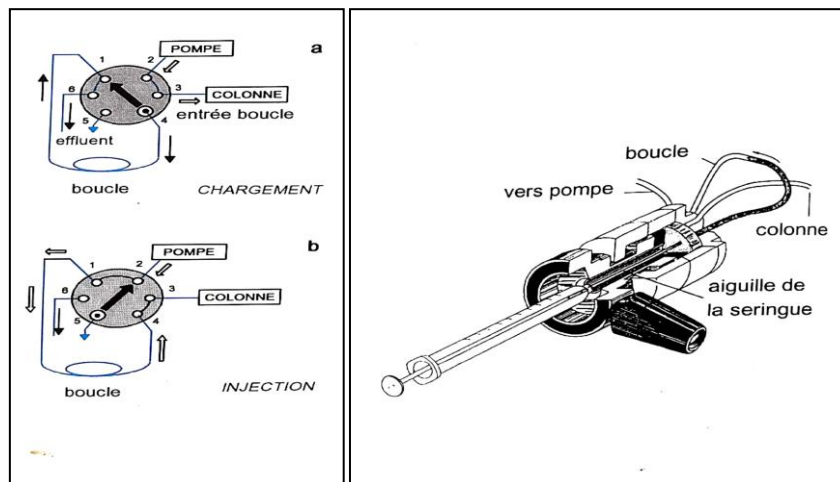


Figure 2.2 : Phases de l'injection avec une boucle.

2.2.3.4. Colonne

La colonne est l'élément majeur de la chaîne HPLC. C'est un tube en inox rempli de silice, de silice greffée ou particules polymériques (d'un diamètre de 3µm, 5µm ou 10µm) ou

même par un autre liquide en cas de séparation par chromatographie de partage (figure 2.3) [52].

Par ailleurs, le choix d'une colonne HPLC est lié aux paramètres suivants [53]: le type de la phase stationnaire, la longueur, le diamètre des particules (d_p) et le débit de la phase mobile supportable.

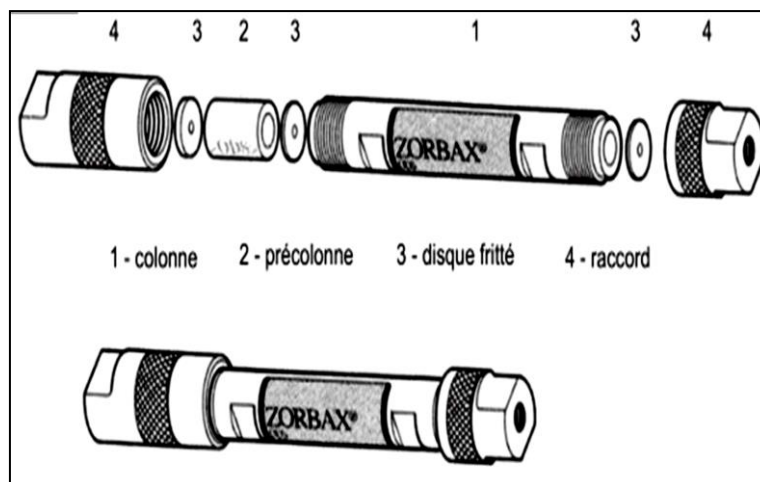


Figure 2.3: Différents compartiments de la colonne.

2.2.3.5. Détecteur

Le détecteur suit en continu l'apparition des solutés, le signal obtenu est enregistré en fonction du temps. Généralement, on compare le signal obtenu pour la phase mobile et le soluté à celui de la phase mobile seule. Le détecteur le plus utilisé en CLHP est un spectrophotomètre d'absorption UV-visible (190-800 nm) relié à la sortie de colonne [54].

2.2.3.6. Intégrateur

Afin d'effectuer des analyses exactes permettant d'avoir le dosage le plus précis des différents échantillons, il faut chercher à séparer correctement les pics avant d les intégrer [54]. Ainsi, la détection d'un pic chromatographique par l'intégrateur dépend de deux paramètres suivants :

- ❖ La largeur attendue des pics.
- ❖ Le seuil d'intégration (sensibilité).

2.2.4. Grandeurs caractéristiques

Les principales grandeurs caractéristiques de l'HPLC sont : le temps mort (t_m), le temps de rétention (t_r), la largeur du pic, facteur de rétention du pic (k'), l'efficacité (N)/ nombre de plateaux théoriques, la sélectivité (α) et la résolution (R) [55] [56].

Le tableau suivant résume les principales grandeurs caractéristiques de l'HPLC avec leur formule de calcul ;

Tableau 2.1: Principales grandeurs caractéristiques de l'HPLC.

Grandeur	Définition	Abréviation / Formule
Temps mort (t_m)	Le temps que met un soluté non retenu à sortir de la colonne exprimé en minutes.	(t_m)
Temps de rétention (t_r)	Le temps que met un soluté à sortir de la colonne exprimé en minutes, il varie en fonction du débit, la température d'élution, de la phase mobile et du vieillissement de la colonne.	(t_r)
Largeur du pic	La largeur mesurer à mi-hauteur (δ) ou à la base du pic (ω) en milli-mètre (mm).	(δ) ou (ω)
Facteur de rétention du pic (k')	La capacité de la colonne à retenir le composé dans les conditions d'élution paramétrées.	$k' = \frac{t_r - t_m}{t_m}$; $2 < k' < 5 \rightarrow$ Elution optimale
L'efficacité (N)/ nombre de plateaux théoriques	Elle mesure la finesse des pics, plus N est grand, plus le pic est fin et la colonne sera plus efficace.	$N = 16 \cdot \frac{(t_r)^2}{(\omega)^2} = 5.54 \cdot \frac{(t_r)^2}{(\delta)^2}$

HEPT (H)	Hauteur équivalente à un plateau théorique	$H = \frac{L}{N}$; (L; longueur de la colonne)
Sélectivité (α)	Elle mesure la capacité de la colonne à séparer les maxima des pics.	$\alpha = \frac{k'_2}{k'_1}$
Résolution (R)	Elle mesure la qualité de séparation et d'absence de recouvrement entre les deux pics considérés.	$R = \frac{2(tr_1 - tr_2)}{\omega_1 + \omega_2}$; R > 1.5 (les pics sont correctement séparés).

2.2.5. Le chromatogramme

Les résultats observables d'une analyse HPLC se présentent sous la forme d'une courbe du signal détecté en fonction du temps, c'est le chromatogramme (figure 2.4) [49].

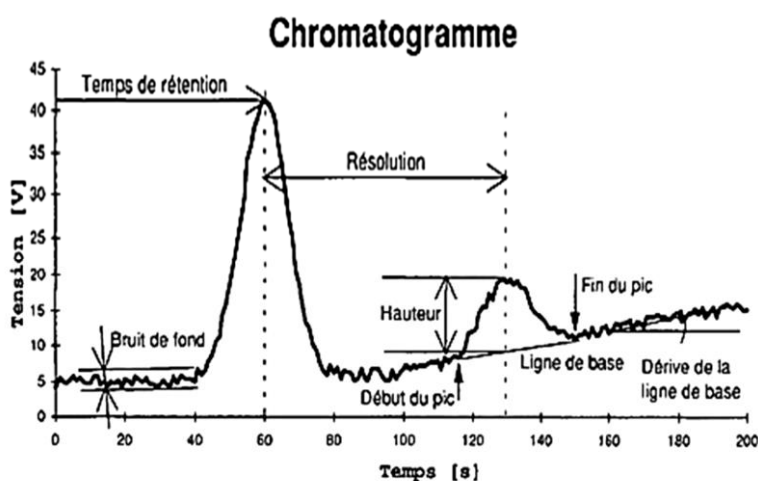


Figure 2.4: Différents paramètres modélisables pour un chromatogramme.

Chapitre III



Présentation et procédé de fabrication du FLUCIDAL[®]



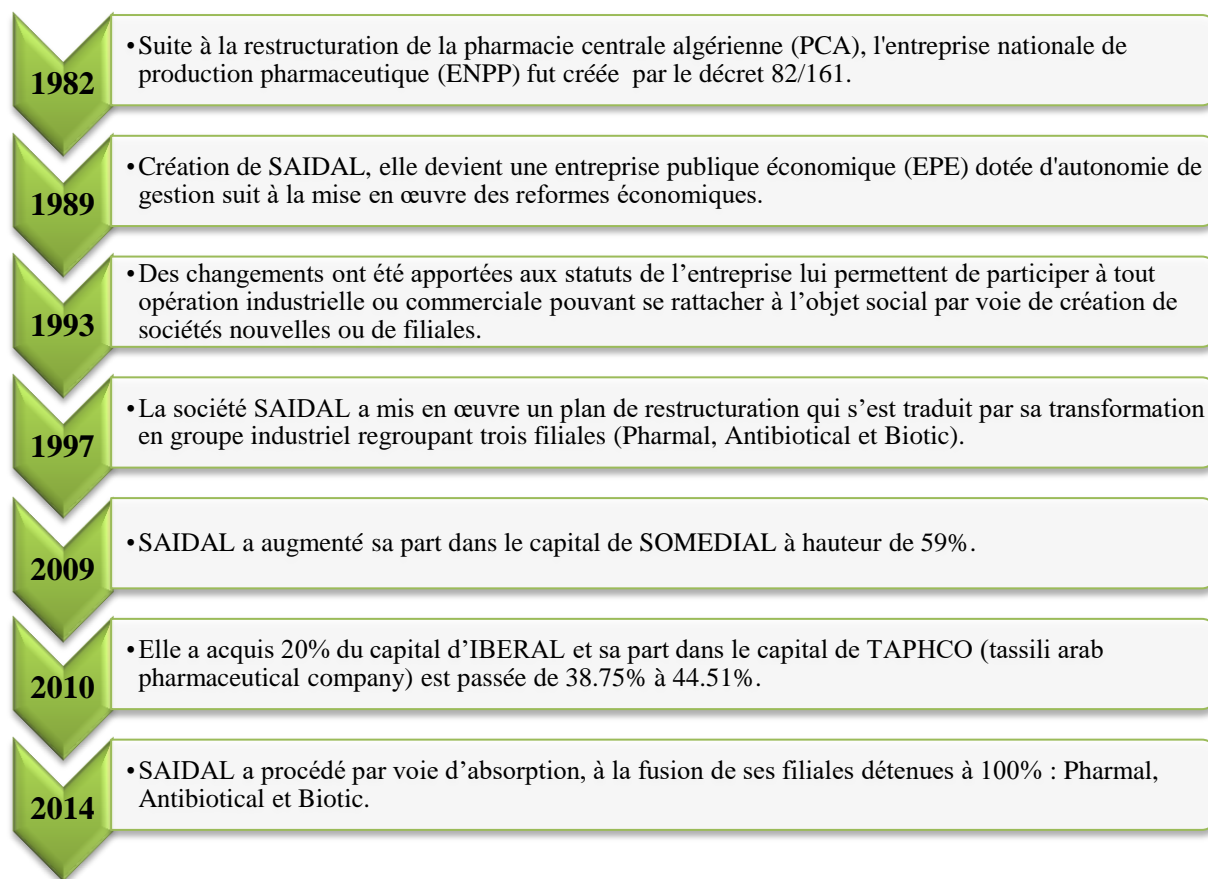
I. PRÉSENTATION DE SAIDAL

1. Historique du groupe SAIDAL [57] [58]

Le groupe industriel SAIDAL est une société par actions, au capital de 2.5 milliards de dinars algériens (2 500 000 000 DA). Ainsi, 80% du capital du groupe SAIDAL sont détenus par l'état et les 20% restants ont été cédés en 1999 par le biais de la bourse à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques.

En 1969, la pharmacie centrale algérienne (PCA) a été créée par une ordonnance présidentielle lui confiant la mission d'assurer le monopole de l'état sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.

Dans le cadre de sa mission de production, elle a créé en 1971 l'unité de production d'el Harrach et racheté en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de Biotic et Pharmal.



Le groupe SAIDAL est spécialisé dans la fabrication, la commercialisation et le développement des produits pharmaceutiques à usage humain. Il est considéré actuellement comme le leader dans la production des médicaments en Algérie et il compte quatre filiales² (SOMEDIAL à Oued Smar, BIOTIC à Baraki, ANTIBIOTICAL à Media et PHARMAL à Dar El Beida), ainsi que neuf (09) unités de production (figure 3.1).

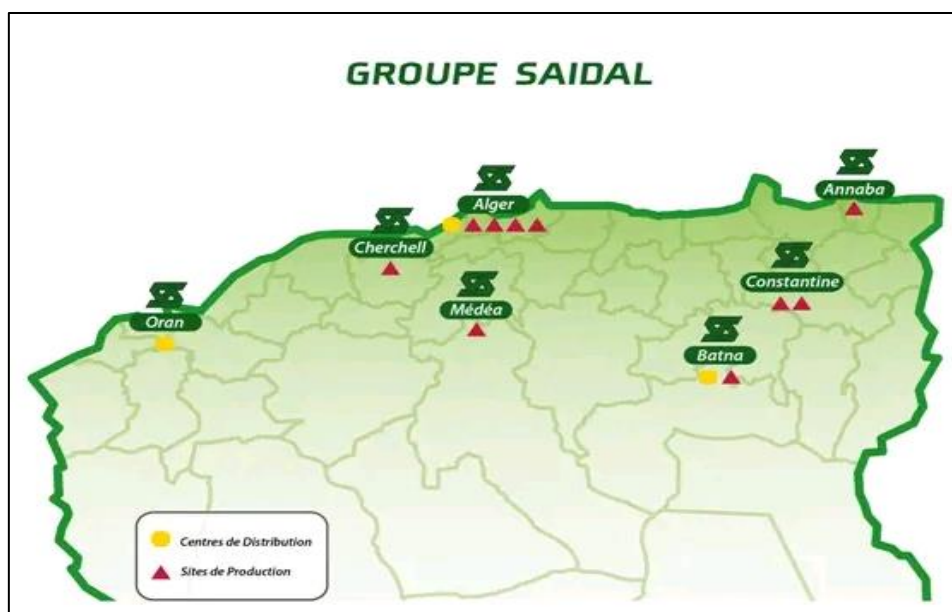


Figure 3.1: Sites de production du groupe SAIDAL [57].

2. Site de production de Dar El Beida

L'unité de Dar El Beida est considérée comme la plus ancienne des unités de PHARMAL. Elle existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, elle a été rattachée à 51%, et en 1976 à 100% par l'ex PCA (pharmacie centrale algérienne).

L'activité de cette unité était limitée à la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, gélules, sirops (soluté buvable), formes pâteuses (pommade, gel et crème), suspensions buvables, sels, solutions dermiques [59].

2.1. Infrastructures [58]

L'usine possède de nombreux locaux, unités ainsi que 3 ateliers de production

- Atelier forme pâteux (gel, pommade, crème).
- Atelier forme liquide (sirops, solution, suspension).
- Atelier forme sèche (comprimés, gélules).

Ainsi, c'est dans l'unité de production des formes pâteuses que le FLUCIDAL® à 3% est fabriqué. Ainsi, à l'issue de sa fabrication, le FLUCIDAL® à 3% subit des tests physico-chimiques et microbiologiques sur le produit en cours de production et/ou fini au niveau du laboratoire de contrôle qualité.

II. PROCÉDÉ DE FABRICATION DU FLUCIDAL® À 3%

1. Matériels

Dans le tableau suivant sont présentés le matériel utilisé lors des étapes de fabrication du FLUCIDAL® à 3%.

Tableau 3.1: Matériels utilisés pour la fabrication du FLUCIDAL® à 3%.

Matériels	Figures
<p>Balance portée 60Kg et 300Kg type SARTORIUS.</p> <p>Balance portée 60Kg et 300Kg type METLER.</p>	
<p>Cuve de préparation en acier inoxydable munie d'un racleur, mélangeur, disperseur et d'un mélangeur broyeur de type FRYMA, munie d'un agitateur.</p>	
<p>Cuve de stockage en acier inoxydable de capacité 400 Litres, type FRYMA, munie d'un agitateur.</p>	

Entubeuse de ligne de conditionnement
IWEKA TFS 20.

Encartonneuse et étiqueteuse type IWEKA
CP 150.



2. Pesée des matières premières

Pour chaque lot fabriqué, les quantités de matières premières nécessaires sont mesurées dans un local proche du magasin central ;

- Peser le principe actif et les excipients au niveau de la centrale de pesées.
- Renseigner les étiquettes de pesée et les attacher sur chaque sac pesé.

Par ailleurs, il est à noter que la salle de pesée est un lieu à haut risque car les produits y accèdent en grand nombre et y sont manipulés à l'air libre.

• Vérifications

Dans le local de fabrication, il est nécessaire de vérifier les instructions suivantes ;

- Tout le matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable.
- Le port des gants et masques est obligatoire lors de la manipulation du produit.
- Vérifier la propreté du matériel et du local avant toute opération.
- Joindre les attestations de propreté du matériel.
- Vérifier l'étiquetage des matières premières.
- Effectuer la contre-pesée des matières premières (principe actif et excipients) : Acide niflumique (PA) < 50µm, palmitosetearate de polyéthylène glycol (TEFOSE 1500), macroglycerides laurique (LABRAFIL M2130 CS), acide stéarique, huile de vaseline fluide, parahydroxybenzoate de méthyle sodique / méthyle paraben sodée (NIPAGINE SODEE), acide sorbique, essence de citron liquide, essence de lavandine et eau purifiée.

3. Préparation

La formulation du FLUCIDAL® est basée principalement sur les préparations de la phase aqueuse ainsi que la préparation de la phase huileuse.

3.1. Préparation de la phase aqueuse

Dans la cuve de pré-mélange, transférer l'eau purifiée, et chauffer à une température de 50°C. Puis, incorporer le nipagine sodée et acide sorbique. Enfin, chauffer le mélange sous agitation à une température de 70°C, on agit pendant 30min.

3.2. Préparation de la phase huileuse

Lors de la préparation de la phase huileuse, il est important de suivre les étapes suivantes :

- Introduire dans la cuve de fabrication : le tefose et le labrafil
- Chauffer à une température de 140°C jusqu'à liquéfaction des matières (environ 45min).
- Refroidir à une température de 70°C.
- Incorporer : l'huile de vaseline et l'acide stéarique
- Mettre sous agitation à une température de 70°C, et une vitesse à 21trs/min, on agit pendant 90min.

3.3. Préparation du mélange (l'émulsification)

La pommade FLUCIDAL® à 3% est une émulsion eau/huile, les étapes de la préparation de ce mélange de deux phases (aqueuse et huileuse) sont les suivantes :

- Transférer la phase aqueuse vers la phase huileuse, en déclenchant la pompe à vide pendant 5min et refroidir à 40°C.
- Actionner l'agitateur pendant 10 à 15min.
- Incorporer sous agitation l'acide niflumique.
- Actionner l'homogénéiseur pendant 3min et agiter pendant 5min.
- Ajouter l'essence de citron liquide et l'essence de lavandin.
- Homogénéiser pendant 30min puis refroidir la pommade à 30°C, sous agitation.

3.4. Transfert et stockage

Le transfert du mélange vers la cuve de stockage se fait grâce à un système de pompage, à une température de 30°C, et une vitesse d'agitation de 40trs/min. Au final, un prélèvement est effectué pour l'analyse physicochimique du produit semi fini (UV & pH).

4. Conditionnement

4.1. Conditionnement primaire

- **Vérifications**

Avant de commencer et durant le processus de conditionnement, certaines vérifications sont à revoir :

- La vide ligne et remplir la fiche correspondante ;
- La conformité des matériaux de conditionnement ;
- La conformité de l'inscription sur l'étiquette : nom, numéro de lot, date de fabrication, date de péremption ;
- La cadence de la ligne de remplissage (90 à 100trs/min) ;
- Le marquage de numéro de lot sur le tube ;
- L'aspect du conditionnement ;
- Contrôler le poids unitaire des tubes ($40 \pm 2g$) et remplir la fiche correspondante.

Comme étape finale, le contrôle de la répartition de la pommade sur l'entubeuse de ligne de conditionnement IWEKA TFS 20 dans des tubes VERNIS de 40g (figure 3.1).



Figure 3.2: Tube pommade FLUCIDAL® à 3%, 40g.

4.2. Conditionnement secondaire

- **Vérifications**

Des vérifications à faire avant et durant le lancement du conditionnement secondaire :

- La conformité des articles de conditionnement ;
- La conformité des inscriptions à savoir : le nom du produit, le numéro de lot, la date de fabrication, la date de péremption et la décision d'enregistrement sur la vignette et l'étui.
- L'aspect du conditionnement ;
- L'alimentation de l'encartonneuse en : étuis, prospectus, vignettes, et en tubes de 40g.

La figure 3.3 représente la mise en boîte de la pommade FLUCIDAL® à 3% (conditionnement secondaire)



Figure 3.3: Boite pommade FLUCIDAL® à 3%, 40g.

Les différentes étapes du procédé de fabrication du FLUCIDAL® à 3% (pommade) est résumé dans le schéma ci-dessous :

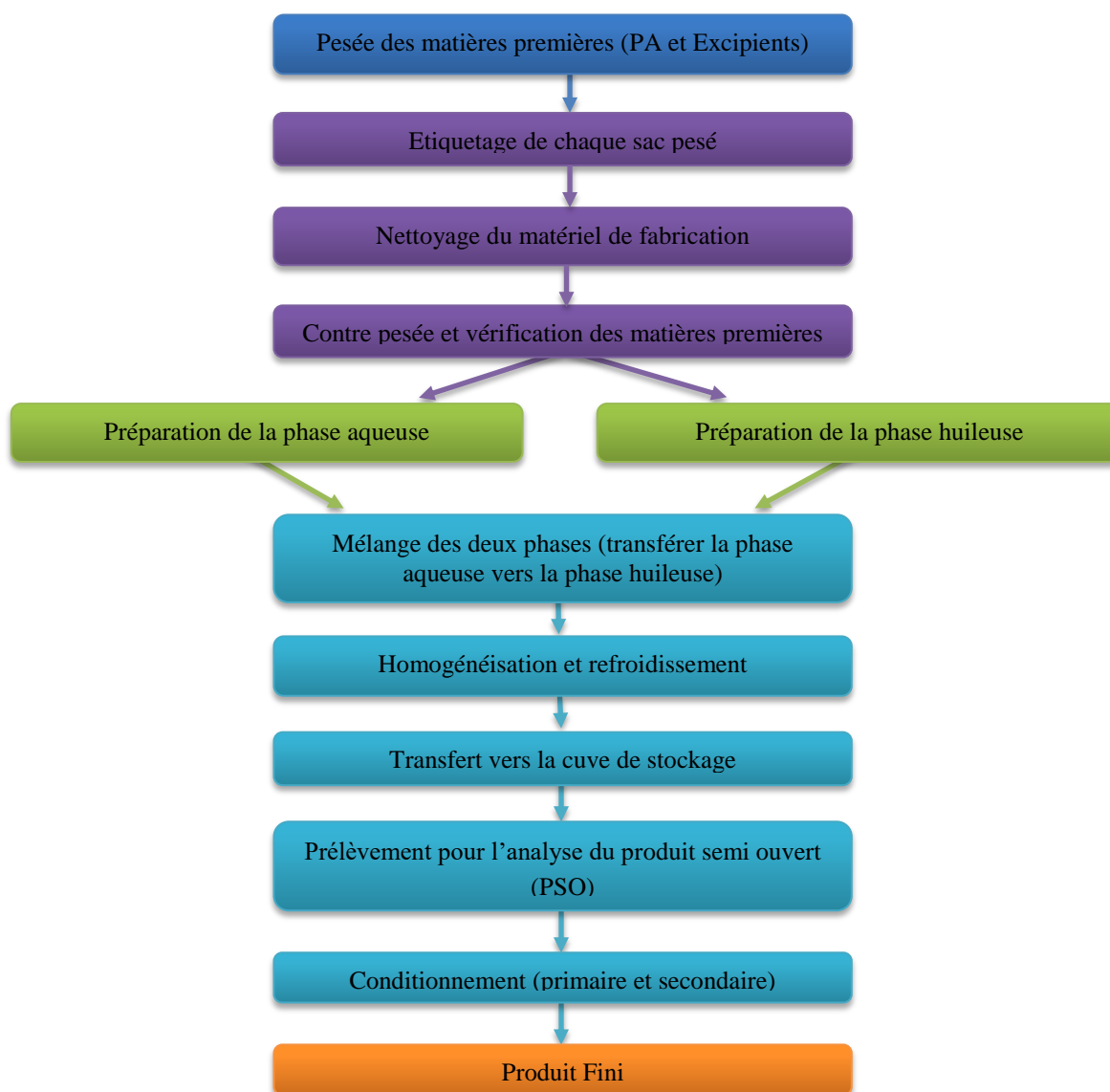


Schéma 3.1: Procédé de fabrication FLUCIDAL® à 3%.

Ainsi, à l'issue de l'étape de production du FLUCIDAL® (pommade), un prélèvement est effectué afin de réaliser les analyses physicochimiques et microbiologiques.

De ce fait, dans ce qui suit seront présentés les méthodes utilisées dans le contrôle qualité du FLUCIDAL ainsi que les résultats obtenus.

Chapitre IV



Méthodologie, résultats et discussions



Dans ce chapitre est exposée la partie expérimentale où sont jumelés la méthodologie du contrôle qualité (paramètres, normes, méthodes de dosage et protocoles de préparations des solutions) ainsi que l'essentiel des résultats obtenus et leurs interprétations.

I. MÉTHODES DE CONTROL QUALITÉ

Dans cette partie seront décrits l'ensemble des méthodes et matériel utilisés lors des différents contrôles effectués sur le produit FLUCIDAL[®] à 3% (lot N° 00175), ainsi que les conditions opératoires et les normes d'acceptation de chaque paramètre étudié.

1. Manipulation et analyse du produit fini (PF) et produit intermédiaire (PSO)

1.1. Contrôle du produit intermédiaire (PSO)

1.1.1. Caractères

Le contrôle de caractère se résume au control de l'aspect. Ainsi, il faut que la pommade soit brillante homogène à odeur de citron et de couleur blanche à légèrement jaunâtre.

1.1.2. Essai

L'essai réside dans la préparation d'une solution aqueuse à 10% de la pommade et déterminer son pH (10g de pommade dans 100ml d'eau). Ainsi, la valeur du pH doit être dans l'intervalle [3.5 - 4.5].

1.1.3. Dosage de l'acide niflumique (principe actif) par UV

Le dosage de l'acide niflumique s'est effectué à l'aide d'un spectrophotomètre UV dans les conditions suivantes : (Blanc : Ethanol à 96%/ Cuve en quartz de 10mm/ Longueur d'onde : 290nm).

❖ Préparation des solutions

Le tableau ci-dessous décrit les différentes étapes de préparations des deux solutions standard (étalon) et solution à examiner (échantillon).

Tableau 4.1: Solutions préparées pour le dosage par UV.

Solution Standard (étalon)	Solution à examiner (échantillon)
- Introduire une prise d'essai exactement pesée de 30mg d'acide niflumique dans une fiole de 100ml.	- Introduire une prise d'essai exactement pesé 1g du produit FLUCIDAL [®] pommade à 3% dans une fiole de 100ml.
- Dissoudre avec 50ml d'éthanol à	- Ajouter 50ml d'éthanol à 96%.
	- Dissoudre en chauffant la solution dans un bain

96%. - Compléter au volume avec le même solvant et bien agiter. - Introduire 1ml de cette solution dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec l'éthanol à 96%.	marie pendant 3min, laisser refroidir. - Compléter au volume avec le même solvant et bien agiter et filtrer. - Introduire 1ml de cette solution dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec l'éthanol à 96% (la concentration finale en acide niflumique est de 0.006 mg/ml).
--	--

❖ Formule de calcul de la teneur

La teneur recherchée peut être définie comme étant, la quantité de l'acide nifumique contenu dans 100g du produit (pommade). Ainsi, la valeur de teneur exigée par le dossier technique FLUCIDAL[®] doit être inclus dans l'intervalle suivant (Teneur = [2.7 – 3.3] %). De ce fait, la formule utilisée pour le calcul de la teneur en acide niflumique dans la pommade est la suivante :

$$\text{Teneur (\%)} = \frac{ABS_e}{ABS_{st}} \times \frac{P_{st}}{P_e} \times T$$

Avec :

- ABS_e : Absorbance de l'acide niflumique dans la solution à examiner (la moyenne).
- ABS_{st} : Absorbance de l'acide niflumique dans la solution standard (la moyenne).
- P_{st} : Prise d'essai de l'acide niflumique dans la solution standard en mg.
- P_e : Prise d'essai du produit fini en mg.
- T : Titre en matière première exprimé en %.

1.2. Contrôle du produit fini (PF)

1.2.1. Caractères

De même que pour le produit intermédiaire, le contrôle de caractère se résume au control de l'aspect. Ainsi, il faut que la pommade soit brillante homogène à odeur de citron et de couleur blanche à légèrement jaunâtre.

1.2.2. Essai

Le pH et le poids moyen des tubes contenant la pommade (FLUCIDAL[®] à 3%) sont deux paramètres à étudier pour vérifier la conformité du produit fini (FLUCIDAL[®] à 3%). Ainsi, le tableau ci-dessous résume la méthode de préparation des solutions (pommade) ainsi que les normes de pH et poids moyens du produit fini exigées.

Tableau 4.2: Méthode de préparation des solutions et les normes d'acceptations des paramètres pH et poids moyen du produit fini.

Paramètres	Préparation	Normes d'acceptation
pH	Préparer une solution aqueuse à 10% de la pommade et déterminer son pH (10g de pommade dans 100ml d'eau).	pH= [3.5 - 4.5].
Poids moyen	Réaliser une pesée moyenne de 30 tubes, la comparer aux normes en prenant en considération la tare du tube déterminé lors du contrôle des articles de conditionnement.	38g à 42g.

1.2.3. Identification

Procéder comme décrit pour le dosage du principe actif (acide niflumique) par HPLC. Aussi, le temps de rétention de l'acide niflumique obtenu avec la solution à examiner doit correspondre à celui obtenu avec la solution standard.

1.2.4. Dosage du principe actif (acide niflumique) par HPLC

La technique adoptée est une méthode chromatographique par HPLC qui permet à la fois le dosage et l'identification de l'acide niflumique. Ainsi, les figures ci-dessous représentent le type de colonne ainsi que l'appareillage HPLC utilisés.



Figure 4.1: Appareil HPLC Shimadzu LC 10.



Figure 4.2: Colonne KinetexC8.

❖ Conditions opératoires

Les principales conditions opératoires dans lesquelles le dosage de l'acide niflumique (PA) par HPLC qui ont été réalisées, sont résumés dans le tableau ci-dessous ;

Tableau 4.3: Conditions opératoires du dosage de principe actif (acide niflumique) par HPLC du produit fini (FLUCIDAL®).

Paramètres	Conditions opératoires
Régime	Isocratique.
Phase mobile	Acide phosphorique/Eau/Acétonitrile: 2.5/500/500. Mélanger et filtrer la phase mobile sur un filtre membrane à 0.45µm ensuite dégazer pendant 10min.
Colonne	Colonne : Kinetex C8 (25cm x 4.6mm x 5µm) (ou équivalent, colonne recommandée pour les pH les plus faibles).
Longueur d'onde	267nm
Volume d'injection	10µl.
Débit	2.0ml/min.
Température de colonne	25°C.

❖ Conformité du système

Les paramètres à étudier pour vérifier la conformité du système réaliser sur la solution standard (contient l'acide niflumique) sont les suivants ;

- L'écart type relatif de la solution standard réalisé sur 03 injections ne doit pas être supérieur à 2,0%.
- Le facteur de symétrie ne doit être dans l'intervalle de [0.8 – 1.5].

❖ Préparation des solutions

▪ Solution standard (étalon) :

- Introduire une prise d'essai exactement pesé de 60mg d'acide niflumique dans une fiole de 50ml.
- Dissoudre avec 20ml d'éthanol à 96%.
- Compléter au volume avec le même solvant et bien agiter.
- Introduire 12,5ml de cette solution dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec la phase mobile (la concentration finale ainsi obtenue est de 0,3mg/ml).

▪ Solution à examiner (échantillon)

- Introduire une prise d'essai exactement pesé 2g du produit FLUCIDAL® pommade à 3% dans une fiole de 50ml.
- Ajouter 20ml d'éthanol à 96%.

- Dissoudre en chauffant la solution à examiner dans un bain marie pendant 3min, laisser refroidir.
- Compléter au volume avec le même solvant et bien agiter.
- Introduire 12.5ml de cette solution dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec la phase mobile (la concentration finale ainsi obtenue est de 0.3mg/ml).
- Filtrer la solution sur un filtre membrane de 0.45µm.

❖ Formule de calcul

Afin de calculer la teneur en acide niflumique du produit fini (FLUCIDAL[®] à 3%), la formule utilisée est la suivante :

$$\text{Teneur en acide niflumique en \%} = \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{\text{Dilution}_{st}} \times \frac{\text{Dilution}_e}{P_e} \times \frac{100}{3} \times T$$

Avec :

- S_e : Surface de l'acide niflumique dans la solution à examiner (Air_{essai}).
- S_{st} : Surface de l'acide niflumique dans la solution standard (Air_{standard}).
- P_{st} : Prise d'essai de l'acide niflumique dans la solution standard en mg.
- Dilution_{st} : Dilution de la solution standard en ml.
- Dilution_e : Dilution de la solution à examiner en ml.
- P_e : Prise d'essai du produit fini en mg.
- T : Titre de la matière première, exprimé en %.

Il est à noter que le formule de calcul de la teneur est la même pour les conservateurs, sauf que la valeur du titre de la matière première (T en %) est spécifique pour chaque constituant (acide niflumique, acide sorbique et nipagine sodée).

❖ Normes d'acceptation

Les valeurs pour la norme d'acceptation de la teneur en principe actif (acide niflumique) et en conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée) du produit fini (FLUCIDAL[®] à 3%) sont résumées dans le tableau ci-dessous ;

Tableau 4.4: Normes d'acceptation de la teneur en acide niflumique (principe actif) et en conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée) du produit fini (pommade).

Principe actif et conservateurs	Normes d'acceptation de la teneur (%)
Acide niflumique	[90 - 110]%
Acide sorbique	[0,020 – 0,055]%
Nipagine sodée	[0,045 – 0,055]%

1.2.5. Dosage des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée) par HPLC

❖ Conditions opératoires

Le dosage des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée) par HPLC est réalisé dans des conditions bien définies, le tableau ci-dessous présente ces principales conditions opératoires.

Tableau 4.5: Conditions opératoires du dosage par HPLC du produit fini (FLUCIDAL®).

Paramètres	Conditions opératoires
Régime	Isocratique.
Phase mobile	Solution d'acétate d'ammonium 0.05M/ Acétonitrile: [60V/40V]. Mélanger et filtrer la phase mobile sur un filtre membrane à 0.45µm ensuite dégazer pendant 10min.
Colonne	Kinetex C8 (25cm x 4.6mm x 5µm) (ou équivalent, colonne recommandée pour les PH les plus faibles).
Longueur d'onde	254nm
Volume d'injection	20µl.
Débit	1.0ml/min.
Température de colonne	25°C.

❖ Conformité du système

Les tests de la conformité du système sont réalisés sur la solution standard des conservateurs, les critères d'acceptation des paramètres ; écart type relatif, facteur de symétrie et la résolution des pics sont les suivants :

- L'écart type relatif de la solution standard réalisé sur 03 injections n'est pas supérieur à 2.0%
- Le facteur de symétrie ne doit être dans l'intervalle de [0.8 – 1.5].
- La résolution entre l'acide sorbique et le nipagine sodée n'est pas inférieur à 5.0

❖ Préparation des solutions

Le schéma 4.1 résume les différentes solutions préparées pour le dosage par HPLC des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée).

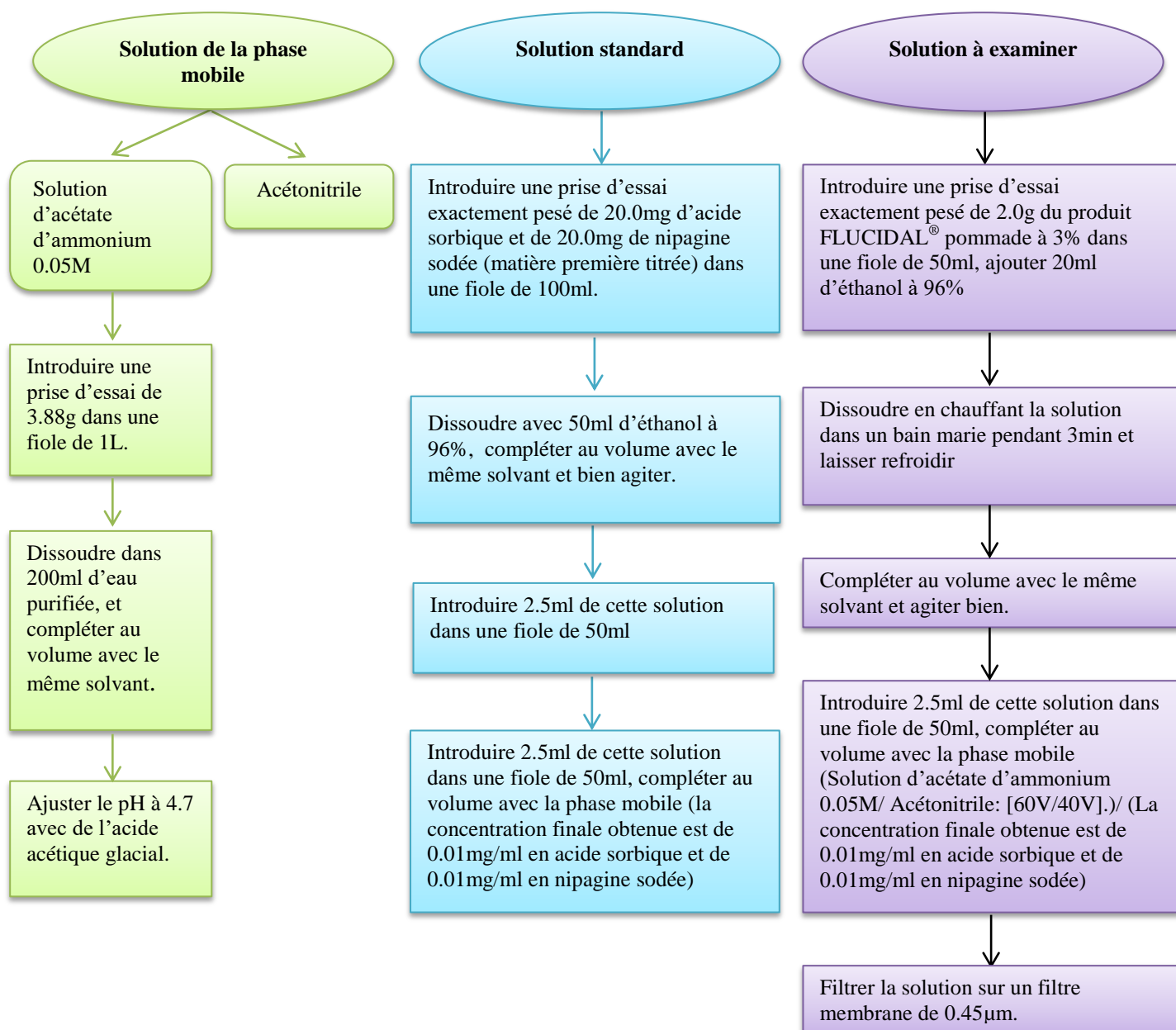


Schéma 4.1: Solutions préparées pour le dosage par HPLC des conservateurs.

II. CONTROLE QUALITE DU PRODUIT FLUCIDAL[®] À 3%

Dans cette partie sont présentés l'ensemble des résultats obtenus lors des différents contrôles effectués sur le produit FLUCIDAL[®] à 3% (lot N° 00175).

Par ailleurs, le contrôle s'est effectué par des méthodes physico-chimiques spectrophotométriques et chromatographiques afin de déterminer la conformité du produit durant la production (produit semi ouvert (PSO)) et produit fini (PF) par rapport aux normes exigées par le dossier technique du produit FLUCIDAL[®], méthode interne.

1. Contrôle qualité du produit FLUCIDAL[®] à 3% (en cours de production)

1.1. Contrôle de caractères

Le tableau ci-dessous rassemble les résultats obtenus du contrôle de caractère du produit semi ouvert (PSO), FLUCIDAL[®] à 3%

Tableau 4.6: Caractères de la pommade FLUCIDAL[®] à 3%.

Produit	Aspect	pH
Pommade FLUCIDAL à 3%	La pommade est brillante, homogène à odeur de citron et de couleur blanche à légèrement jaunâtre.	4,18

D'après les résultats obtenus mentionnés dans le tableau ci-dessus le FLUCIDAL[®] répond à la norme de l'aspect exigée, il est donc conforme. Quant au pH mesuré, il appartient à l'intervalle exigé par le dossier technique [3,5 - 4,5]

1.2. Dosage par UV

L'analyse spectrale par le spectrophotomètre UV, à une longueur d'onde fixée à $\lambda = 290$ nm, a permis la détection des absorbances de l'acide niflumique dans la solution standard (contient le principe actif) et la solution essai (contient la pommade).

Les tableaux 4.7 et 4.8 ci-dessous rassemblent les résultats obtenus des absorbances de l'acide niflumique dans la solution standard (témoin) et la solution à examiner (essai).

Tableau 4.7: Absorbances de l'acide niflumique dans la solution standard (témoin).

Numéro de la lecture standard	Absorbance standard	Moyenne des absorbances	Ecart type relatif (RSD)%
Lecture 01	0.6461	0.6460	0.116
Lecture 02	0.6453		
Lecture 03	0.6468		

La valeur de l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution standard, est égale à 0.116%. Donc, elle répond à la norme d'acceptation exigée par le dossier technique FLUCIDAL[®] (< 2%).

Tableau 4.8: Absorbances de l'acide niflumique dans la solution à examiner (Essai).

Numéro de la lecture essai	Absorbance essai	Moyenne des absorbances
Lecture 01	0,6517	0,65345
Lecture 02	0,6532	

Grâce aux valeurs des absorbances obtenus à une longueur d'onde fixé à 290nm, la valeur calculé de la teneur en acide niflumique dans le PSO est égale à 2,98% appartenant, de ce fait, à l'intervalle exigé par le dossier technique (teneur = [2,7 – 3.3] %) ce qui explique la conformité de notre produit.

2. Contrôle qualité du produit fini (FLUCIDAL[®] à 3%)

2.1. Contrôle de caractères

Les résultats de contrôle de caractères obtenus pour le produit fini FLUCIDAL[®] à 3% sont les mêmes que pour le produit semi ouvert (en cours de production) avec : (pH= 4,18/ aspect= pommade blanche, brillante et homogène).

2.2. Contrôle du poids moyen

La pesée moyenne sur 30 tubes prélevés permet de comparer la valeur obtenue à la norme exigée par le dossier technique FLUCIDAL[®] (38 - 42 g).

De ce fait, en prenant en considération la tare du tube déterminée lors du contrôle des articles de conditionnement, la valeur du poids moyen trouvée est égale à 39,85g ce qui confirme la conformité de notre produit.

2.3. Contrôle par HPLC

2.3.1. Analyse du principe actif

La technique adoptée est une méthode chromatographique par HPLC qui permet à la fois l'identification de l'acide niflumique ainsi que le dosage des conservateurs et du principe actif (acide niflumique).

2.3.1.1. Identification

L'identification de l'acide niflumique (PA) permet de mesurer le temps de rétention de ce dernier afin de le différencier sur le chromatogramme. Ainsi, le tableau ci-dessous présente la valeur des temps de rétention de l'acide niflumique dans la solution standard (acide niflumique) et la solution essai (la pommade).

Tableau 4.9: Temps de rétentions des pics de la solution standard et solution essai.

Temps de rétention de l'acide niflumique dans la solution (minutes)	Temps de rétention 01	Temps de rétention 02	Temps de rétention 03	Temps de rétention moyen
Dans la solution standard	5,990	5,986	5,984	5,987
Dans la solution essai	5,988	5,987		5,987

D'après les résultats obtenus, les valeurs du temps de rétention de l'acide niflumique dans la solution à examiner (pommade) correspondent à ceux obtenus avec la solution d'acide niflumique avec une moyenne de 5,987 min ce qui est conforme aux exigences du dossier du lot.

2.3.1.2. Conformité du système

La répétabilité (RSD) et le facteur de symétrie sont deux paramètres importants à étudier afin de prouver la conformité du système.

Le tableau 4.10 présente la comparaison des résultats de répétabilité obtenus avec les critères d'acceptation.

Tableau 4.10: Comparaison des résultats de répétabilité et le facteur de symétrie avec les critères d'acceptation.

Paramètres	Résultats moyen des trois (03) injections	Critères d'acceptation
La Répétabilité (Related Standard Déviation) « RSD »	0,277%	≤ 2,0%
Facteur de symétrie	1,254	[0.8 - 1.5]

Par conséquent, les résultats obtenus répondent aux critères d'acceptation du dossier technique FLUCIDAL[®] avec des valeurs inférieure à 2%; ce qui implique que la performance du système HPLC utilisé est conforme et apte à effectuer les analyses quantitatives et qualitatives.

2.3.1.3. Dosage du principe actif (acide niflumique) par HPLC

Le dosage de l'acide niflumique des deux solutions ; standard (acide niflumique) et solution essai (la pommade) à une longueur d'onde de 267 nm a permis de trouver les résultats résumés dans les deux tableaux suivants.

Tableau 4.11: Résultats du dosage de l'acide niflumique de la solution standard par HPLC.

N° d'injection standard	Surface standard (air)	Moyenne de la surface	Ecart type relatif (RSD)%
Injection 1	3373416	3365045	0,277
Injection 2	3366728		
Injection 3	3354993		

La valeur de l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution standard contenant l'acide niflumique, est égale à 0,277% donc elle répond à la norme d'acceptation exigée par le dossier technique (< 2%).

Tableau 4.12 : Résultats du dosage de l'acide niflumique de la solution essai par HPLC.

N° d'injection échantillon	Surface échantillon (air)	Moyenne de la surface	Ecart type relatif (RSD)%
Injection 1	3584067	3583653	0,016
Injection 2	3583240		

L'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution essai (pommade) qui est égale à 0,016% répond à la norme d'acceptation exigée par le dossier technique (< 2%).

Par ailleurs, les résultats trouvés dans les tableaux ci-dessus ont mené au calcul de la teneur en acide niflumique du produit fini (FLUCIDAL[®] pommade à 3%). Ainsi, la valeur de la teneur obtenue est égale à 105,72%, elle appartient donc à l'intervalle exigée par le dossier technique FLUCIDAL[®] (90-110 %) ce qui explique la conformité du produit.

2.3.2. Analyse des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée)

2.3.2.1. Conformité du système

Grâce à des tests réalisés sur la solution standard des conservateurs, les résultats trouvés ont permis d'étudier la conformité du système. De ce fait, le tableau ci-dessous présente la comparaison des résultats de la répétabilité, le facteur de symétrie et la résolution entre le nipagine sodée et l'acide sorbique avec les critères d'acceptation

Tableau 4.13: Résultats de la répétabilité, le facteur de symétrie et la résolution entre le nipagine sodée et l'acide sorbique avec les critères d'acceptation.

Paramètres	Résultats moyen des (03) injections	Critères d'acceptation
La Répétabilité (Related Standard Déviation) « RSD »	0,043% (acide sorbique) 0,023% (nipagine sodée)	≤ 2,0%
Facteur de symétrie	1,182 (acide sorbique) 1,117 (nipagine sodée)	[0.8 – 1.5]
La résolution	10,608	> 5

Les résultats obtenus répondent aux critères d'acceptation de l'USP (United States Pharmacopea); ce qui implique la bonne séparation des deux pics ainsi que leur bonne

symétrie. Par conséquent, la figure ci-dessous présente l'allure des pics chromatographiques bien résolus correspondant la solution standard contenant les deux conservateurs (nipagine sodée et l'acide sorbique).

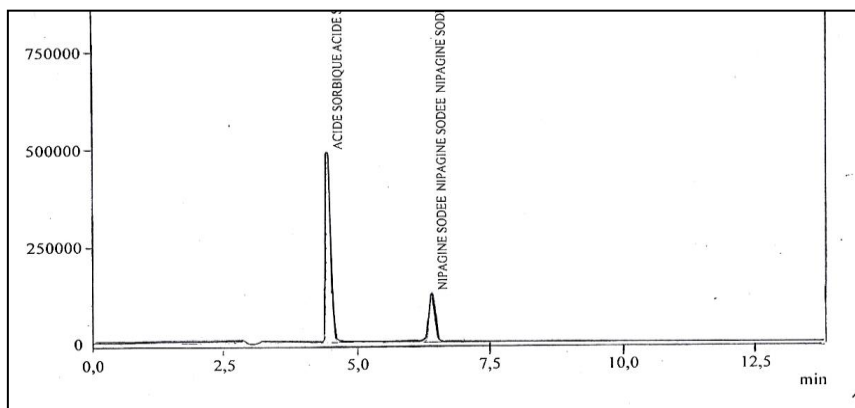


Figure 4.3: Chromatogramme de la solution standard (Conservateurs) pour la résolution.

2.3.2.2. Dosage des conservateurs par HPLC

- **Dosage d'acide sorbique par HPLC**

Les résultats du dosage de l'acide sorbique des deux solutions ; standard et solution essai à une longueur d'onde de 267 nm sont résumés dans les deux tableaux 4.14 et 4.15.

Tableau 4.14: Résultats du dosage de l'acide sorbique de la solution standard par HPLC.

N° d'injection standard	Surface standard (air)	Moyenne de la surface	Ecart type relatif (RSD)%
Injection 1	2835511	2836851	0,043
Injection 2	2837152		
Injection 3	2837888		

La valeur de l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution standard (contenant les deux conservateurs), est égale à 0,043%, par conséquent, elle répond à la norme d'acceptation exigée par le dossier technique (< 2%).

Tableau 4.15: Résultats du dosage de l'acide sorbique de la solution essai par HPLC.

N° d'injection échantillon	Surface échantillon (air)	Moyenne de la surface	Ecart type relatif (RSD)%
Injection 1	2708557	2711516	0,154
Injection 2	2714474		

Compte tenu des résultats obtenus, l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution essai (contenant la pommade) qui est égale à 0,154% répond à la norme d'acceptation exigée par le dossier technique FLUCIDAL[®] (< 2%).

De ce fait, les résultats trouvés dans les tableaux ci-dessus ont permis de calculer la teneur en acide sorbique du produit fini (FLUCIDAL[®] pommade à 3%). Ainsi, la valeur de la teneur trouvée est égale à 0,049%, appartenant donc à l'intervalle exigée par le dossier technique FLUCIDAL[®] (0,020-0,055 %) ce qui explique la conformité de notre produit.

- **Dosage de nipagine sodée par HPLC**

Les résultats du dosage de l'acide sorbique des deux solutions ; standard et solution essai à une longueur d'onde de 267 nm sont résumés dans les deux tableaux ci-dessous :

Tableau 4.16: Résultats du dosage du nipagine sodée de la solution standard par HPLC.

N° d'injection standard	Surface standard (air)	Moyenne de la surface	Ecart type relatif (RSD)%
Injection 5	948965	949077	0,023
Injection 6	949328		
Injection 7	948936		

L'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution standard (les deux conservateurs), est égale à 0,023% donc elle répond à la norme d'acceptation exigée par le dossier technique (< 2%).

Tableau 4.17: Résultats du dosage du nipagine sodée de la solution essai par HPLC.

N° d'injection échantillon	Surface échantillon (air)	Moyenne de la surface	Ecart type relatif (RSD) %
Injection 1	1051674	1051217	0,061
Injection 2	1050761		

Il ressort de ce tableau que la valeur de l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution essai est égale à 0,061%. De ce fait, elle répond à la norme d'acceptation exigée par le dossier technique (< 2%).

Ainsi, le calcul la teneur en nipagine sodée du produit fini (FLUCIDAL[®] pommade à 3%) a été calculé grâce aux résultats obtenus dans le tableau précédent. De ce fait, la valeur de la teneur trouvée est égale à 0,0541%, elle appartient donc à l'intervalle exigée par le dossier technique FLUCIDAL[®] (0,045-0,055 %) ce qui explique la conformité de notre produit.

3. Contrôle microbiologique

Les tests ont été faits au niveau du laboratoire microbiologique sur le dénombrement des aérobies totaux (DGAT) et des levures et moisissures totales (DMLT) ainsi, la recherche de pseudomonas aeruginosa et staphylococcus aureus.

Les résultats obtenus sont conformes aux normes exigées dans un document de référence qui est pharmacopée européenne 2014, 8^{ème} édition.



Conclusion



Depuis sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Ainsi, des mesures préventives s'avèrent nécessaires pour garantir la sécurité d'emploi du médicament.

De ce fait, dans cette étude plusieurs volets ont été abordés, notamment, les différentes étapes de production de la pommade « FLUCIDAL[®] à 3% », fabriquée par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL, Dar El Beida à Alger. Ainsi, concernant la production, il a été constaté que toutes les étapes du procédé de fabrication des trois lots de la pommade ont respecté les exigences du dossier technique notamment la qualification de matériel et les paramètres critiques du protocole de fabrication.

De plus, concernant le volet du contrôle de la qualité du médicament. Les résultats des tests d'identification et de dosage des principes actifs et des excipients (acide sorbique et nipagine sodée) à effet notoires étaient conformes aux normes de la pharmacopée Européenne 10^{ème} édition et du dossier pharmaceutique.

Il ressort donc de cette étude que tous les paramètres analysés dans le cadre du contrôle qualité du produit (FLUCIDAL[®] à 3% en pommade) en cours de production (PSO) et du produit fini (PF) répondent aux normes exigées.

Par conséquent, on conclut que l'unité SAIDAL Dar El Beida (Alger), produit des médicaments fiables et efficaces tout en respectant les exigences de la qualité requise.



Bibliographie



Bibliographie

- [1] Prescriptions médicamenteuses usuelles en médecine et chirurgie orales : état des lieux en 2013. Thèse Chirident. Nantes, 2015.
- [2] Mathieu Louis, gestion et utilisation des anti-inflammatoires en odontologie, thèse pour obtention diplôme d'état en chirurgie dentaire. Université d'Henri Poincare-Nancy 1, page 10, 2010
- [3] Ministère de la santé algérienne, de la population et de la réforme hospitalière, consulté le 16-07-2022, <https://santemaghreb.com/algerie/loisanit6.htm>
- [4] B.Karai, N.Hamoudi, Procédé de fabrication et contrôle qualité d'un sirop « ENCOFLUIDE adulte 180mg ». Mémoire Master en chimie pharmaceutique, université Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi, page14, 2019
- [5] H. ThiThangHuong, développement et évaluation de médicaments à usage pédiatrique. Thèse de doctorat, spécialité ; pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliqué à la santé, université Lille 2, page35, 2012
- [6] A. L. Hir, J. C. Chaumeil, and D. Brossard, Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9e ed. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson, 2009.
- [7] Y. Aujard, Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. Paris, France: Flammarion Médecine-Sciences, 1992.
- [8] T. B. Ernest, D. P. Elder, L. G. Martini, M. Roberts, and J. L. Ford, "Developing paediatric medicines: Identifying the needs and recognizing the challenges," J. Pharm. Pharmacol., vol. 59, no. 8, pp. 1043–1055, 2007.
- [9] M.A Bolzinger, S. Briançon, Y. Chevalier, F. Puel, Produits pâteux et mécanismes impliqués Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solides. Article, publié le 10mars2015
- [10] H. Mourn, Validation de nettoyage des équipements de production des formes pâteuses. Thèse pour l'obtention de doctorat en pharmacie, Université Mohammed V- SOUISSI, Rabat Maroc, page 30-35, 2010
- [11] FTM, formulaire thérapeutique magistral en officine, ministère de la santé belge, édition 2010, page B-I-3-a-2
- [12] M. Rakotonirina, Conception, formulation et fabrication d'une pommade contre l'arthrose et les maladies articulaires. Mémoire Master en Chimie appliquée à l'industrie et à l'environnement, université d'Antananarivo à Madagascar, page32-35. 2012
- [13] A. Feurtet, Des formes topiques classiques aux formes transdermiques : formulation et procédés. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, université de Joseph Fourier de Grenoble, page 34-35, 2006

Bibliographie

- [14] U, Shelke. A. Mahajan. Review on: an ointment. Ijppr human journals. vol.4(2), consulté le 30/04/2022 de <http://ijppr.humanjournals.com>, page 170-192, 2015
- [15] La notice de pommade FLUCIDAL[®] à 3% pour application locale, 2022
- [16] Sika Wilfried Guy Sostène la prescription des anti-inflammatoires par voie générale en endodontie. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université Félix Houphouët Boigny (Côte d'Ivoire), page 10-11, 2020
- [17] T. Vonarx. L'agrégat de trioxyde minéral (MTA) en chirurgie apicale, une histoire à succès. Pratique quotidienne et formation continue. Swiss dental journal sso vol 6, page 126, 2016
- [18] Pauline sivry, anti-inflammatoires non stéroïdiens consommés en automédication : évaluation du niveau de connaissance de 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes, thèse doctorat en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Nice Sophia-Antipolis, page 16, 2014
- [19] Girgis H K. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : une vieille classe innovante pour le traitement du traumatisme crânien [Thèse]. Paris : Université Paris Descartes; 2012.
- [20] S. Blaha , K. Diaf, Z. Elbahri et N.Besbes, improvement of the therapeutic effects of niflumic acid by different formulation techniques, Journal Marocain de Chimie Hétérocyclique 2021, Volume 20, Issue 2, Page 68-79
- [21] Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), cours de Alain Nuhrich, UFR des sciences pharmaceutiques, université Victor-Segalen Bordeaux 2
http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Bordeaux_Nuhrich_AINS/co/Module_AINS_26.html
- [22] M. Gandin, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances en pratique officinale. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université d'Angers, page 22. 2013
- [23] Personnels de SAIDAL. Protocole de fabrication de la pommade FLUCIDAL[®] à 3% pour application locale, 2022
- [24] Boukli H ; « Etude de positionnement de médicament générique en Algérie » ; édition; (2011) ; page 5
- [25] M. Atti, les bonnes pratiques de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique marocaine : le dossier de lot et la procédure de libération de lot, thèse pour obtention du doctorat en pharmacie, Université Mohammed V- Souissi, Rabat, page 43-44, 2013
- [26] Article, étude dynamique de l'ordonnancement d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique, 6e conférence francophone de modélisation et simulation - MOSIM'06 - du 3 au 5 avril 2006 – Rabat- Maroc

Bibliographie

- [27] Delarras C. 2014, pratique en microbiologie de laboratoire, recherche de bactéries et levures moisissures. Édition Lavoisier, Paris., page 757.
- [28] M. Yabre, méthodes d'analyses innovantes et peu polluantes pour le contrôle qualité des médicaments essentiels : application aux antipaludiques, thèse en cotutelle présentée pour obtenir le grade de docteur en chimie analytique, université de Bordeaux, page 27, 2020
- [29] Hammouni M; Thèse de docteur en pharmacie ; « Bonne pratique de fabrication » ; université Cheikh Anta Diop de Dakar ; (2002).
- [30] A. Le Hir, 2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, page 4-8.
- [31] Sheldon, R.A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. Chem. Soc. Rev. 2012, page 41, 1437–145
- [32] M. Tobiszewski, M. Marć, A. Gałuszka, J. Namieśnik, green chemistry metrics with special reference to green analytical chemistry. molecules 2015, 20, page 10928–10946
- [33] Organisation mondiale de la santé, 2000, « Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits », Genève.
- [34] M. Tobiszewski, metrics for green analytical chemistry. Anal. methods 2016, page 2993-2999.
- [35] ICH harmonised tripartite guideline impurities: guideline for residual solvents Q3C (R5). Curr. Step 2005, page 4, 509.
- [36] Guide de : Bonnes Pratiques de Fabrication, 2011, chapitre I, page 15-19.
- [37] P. Wehrlé, 2007, « Assurance qualité et bonnes pratiques de fabrication »: Pharmacie galénique.
- [38] A. Branger A, MM. Richer, S. Roustel ; « Alimentation et processus technologiques » ; Educagri éditions ; Dijon ; (2007); page 295.
- [39] C. Lemay, H. Boudreau et S. Lamarre, Programme d'assurance de la qualité et guide de bonnes pratiques de laboratoire, association des cytologistes de Québec, 1999 avec la permission de laboratory testing program, 250 bloor street east, Suite 501, Toronto, Ontario, Canada M4W 1E6.
- [40] Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques. http://www.lncpp.dz/?page_id=1294
- [41] A. Olives, V. González-ruiz, M.A. Martín, sustainable and eco-friendly alternatives for liquid chromatographic analysis. ACS sustain. chem. eng., page 5618-5634. 2017

Bibliographie

- [42] C. Buess-Herman, J. Dauchot et T. Doneux, traduction et révision scientifique, chimie analytique 3^{ème} édition, chapitre 24, page 650
- [43] Pharmacopée européenne 10^{ème} édition
- [44] Mahou A ; Mémoire pour l'obtention du diplôme de master ; « Validation analytique du test de dissolution de la paroxétine par UV-Visible » ; université Sidi Mohamed Ben Abdallah ; Fès Maroc ; (2013-2014) ; page 25-26.
- [45] C. Francis Rouessa, C. Annick Rouessa, D. Guche, analyse chimique, méthodes et techniques instrumentales modernes .6^e édition.2004.
- [46] Ali Kalla, 2012, thèse de doctorat « Etude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien : Pituranthos scoparius, Rantherium adpressum et Traganum nudatum », université Mentouri, Constantine
- [47] D. Skoogs, T.A. Nieman, F.J Holler, principes d'analyses Instrumentales., Ed. ; De Boeck Inc : Bruxelles, 2003 ; page 725. Ch.28.
- [48] C. Wastiel et M. Kosinski, contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques par chromatographie liquide HPLC, institut de radiophysique appliquée, EPFL, 1015 Lausanne, Suisse , analisis magazine, 1998, 26, n° 2 ; page 20
- [49] HPLC principe et appareillage, ressources pédagogiques - biochimie et bio-moléculaire, biotechnologie & biologie et physiopathologie humaine - académie de Rouen, page 2, 9-11 ; <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>
- [50] J .Dgraeve, F.Berthou, Méthodes chromatographiques, 2^{ème} édition, (1986), page 392
- [51] A. Rouessac et F. Rouessac (2009).analyse chimique: méthodes et technique instrumentales moderne.6^{ème}Edition Dunod. Paris, page 457.
- [52] J. Mendham. R.C. Denney. J.D. Barnes. M.J.K. Thomas, analyse chimique quantitative de Vogel., Ed ; De Boeck, 2005, page 36
- [53] Dr Thierry Briere - Professeur agrégé, département de chimie, université de La Réunion, (2001), page 46
- [54] K. Hamza, A. Touati, A. Ait Yahia, A. Makla, Sci. Technol., 2008, page 28, 65
- [55] Ministère de l'éducation français, académie de nancy-metz, chapitre 2, chromatographie liquide haute performance
http://www.acnancymetz.fr/enseign/physique/CHIM/Jumber/Chromato/Chromato_gen.html
- [56] Y. Tsulti, W. Morozowiche, chromatographie science GCL and HPLC determination of agents.2003, page 9,18

Bibliographie

[57] Site officiel du groupe SAIDAL <https://www.saidalgroup.dz/>

[58] M^{elle} W. Belimane, rapport de stage : EPE pharml SPA/ filiale du groupe Sidal, unité de Dar El Beida page 16-20, 2008

[59] Notice d'information SAIDAL



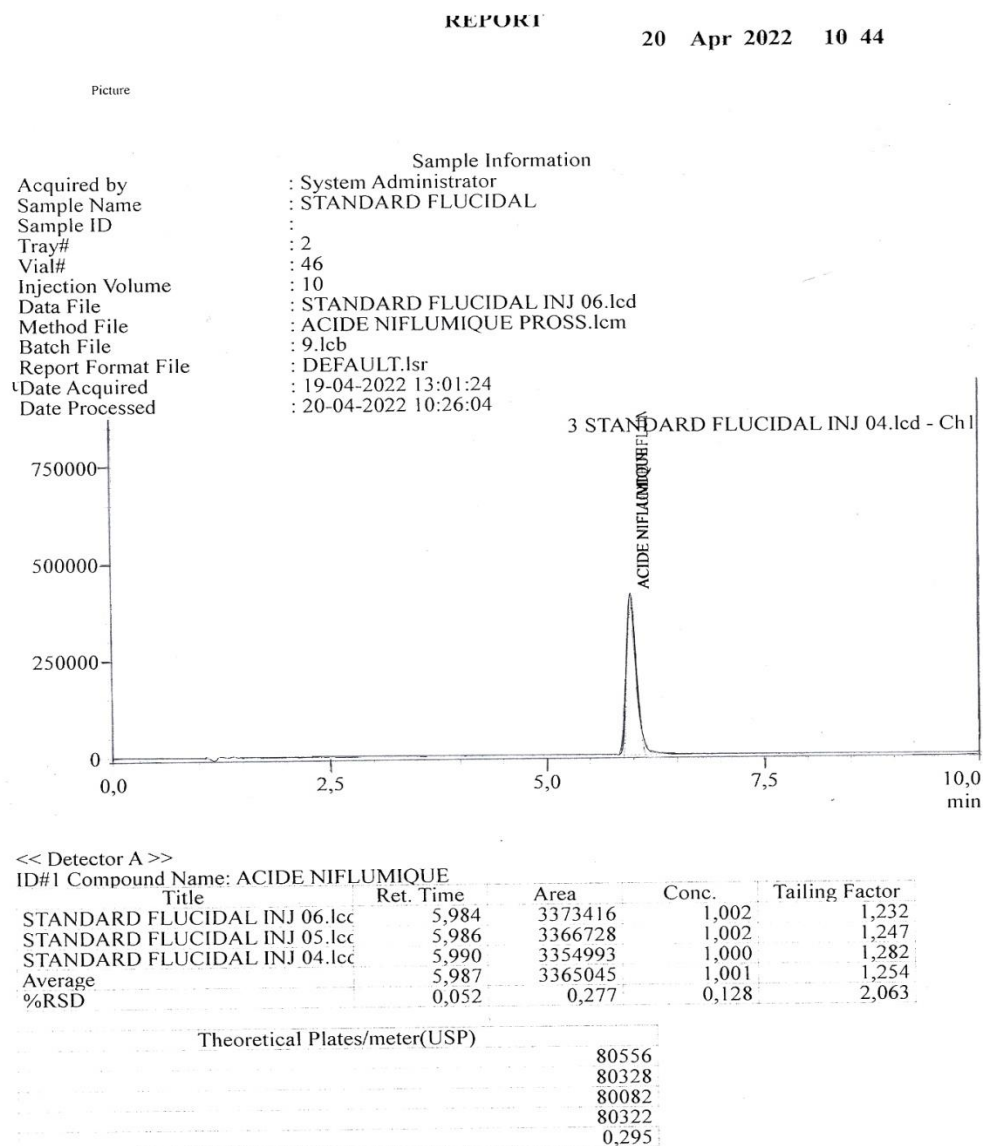
Annexes



Annexes

Dans cette partie seront exposés des informations supplémentaires concernant les chromatogrammes obtenus lors des analyses effectuées par HPLC sur l'acide niflumique (PA) et les conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée).

Annexe 1: Identification de l'acide niflumique.



Analyste :

Chef departement physico chimie :

Figure 1: Chromatogramme de la solution standard (Acide niflumique).

Annexes

Annexe 2: Dosage du principe actif (Acide niflumique) du produit fini (FLUCIDAL®).

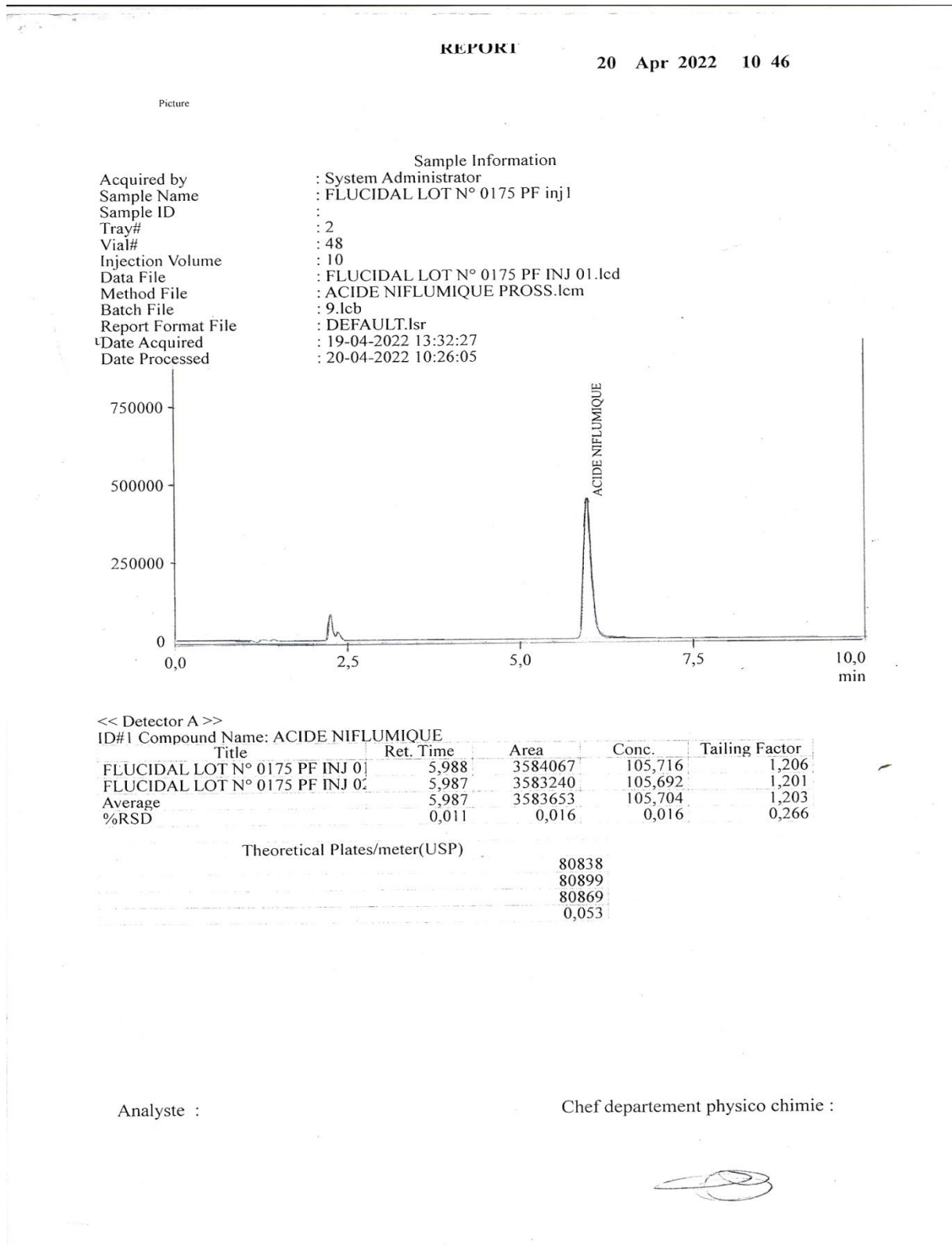


Figure 2: Chromatogramme de la solution essai produit fini (pommade).

Annexes

Annexe 3: Conformité du système (résolution entre les deux conservateurs), solution standard.

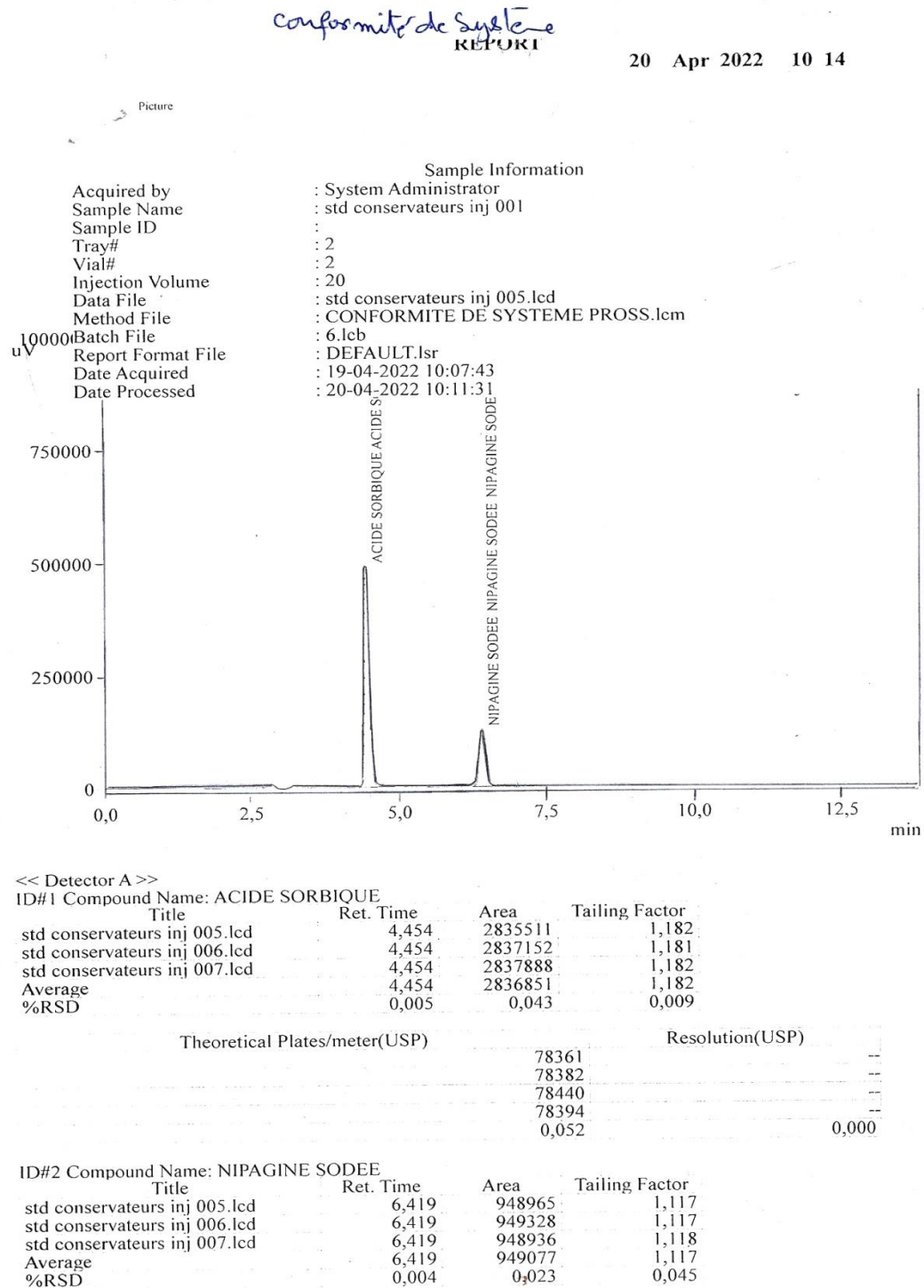


Figure 3: Chromatogramme de la solution standard des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée).

Annexes

Annexe 4: Dosage des conservateurs (Acide sorbique).

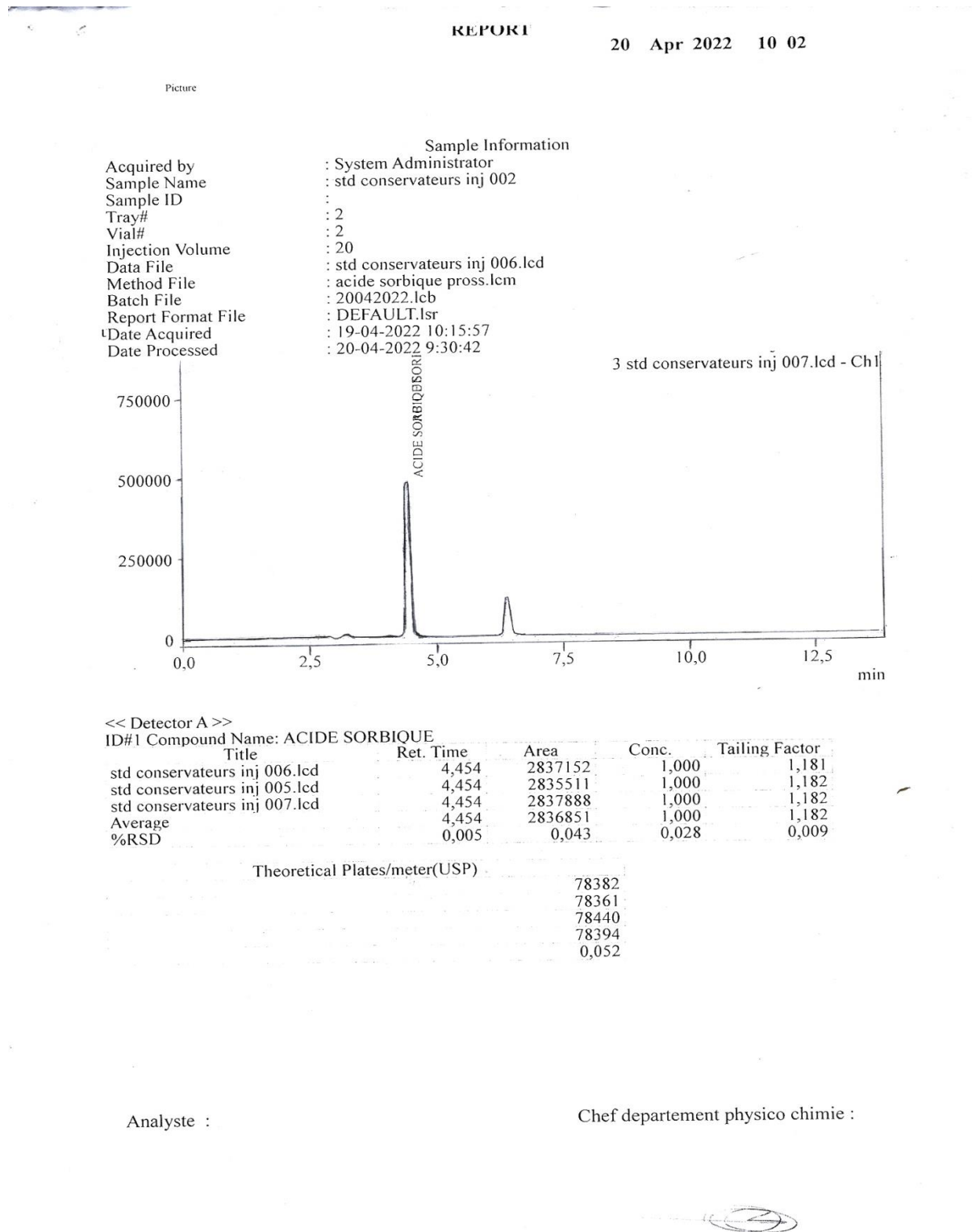


Figure 4: Chromatogramme de la solution standard (acide sorbique).

Annexes

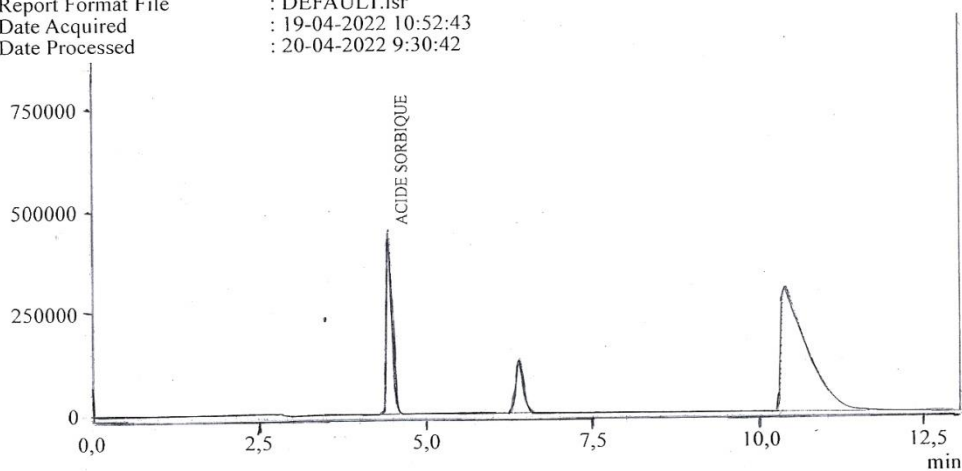
Annexe 5: Dosage des conservateurs (Acide sorbique) du produit fini (FLUCIDAL®).

REPORT

20 Apr 2022 10 03

Picture

Sample Information
Acquired by : System Administrator
Sample Name : flucidal lot 0175 conservateur 002
Sample ID :
Tray# : 2
Vial# : 3
Injection Volume : 20
Data File : flucidal lot 0175 conservateur 002.lcd
Method File : acide sorbique pross.lcm
Batch File : 20042022.lcb
Report Format File : DEFAULT.lsr
Date Acquired : 19-04-2022 10:52:43
Date Processed : 20-04-2022 9:30:42



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: ACIDE SORBIQUE

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
flucidal lot 0175 conservateur 002.lc	4,458	2714474	0,049	1,150
flucidal lot 0175 conservateur 001.lc	4,459	2708557	0,049	1,150
Average	4,459	2711516	0,049	1,150
%RSD	0,013	0,154	0,154	0,028

Theoretical Plates/meter(USP)

73617
73427
73522
0,183

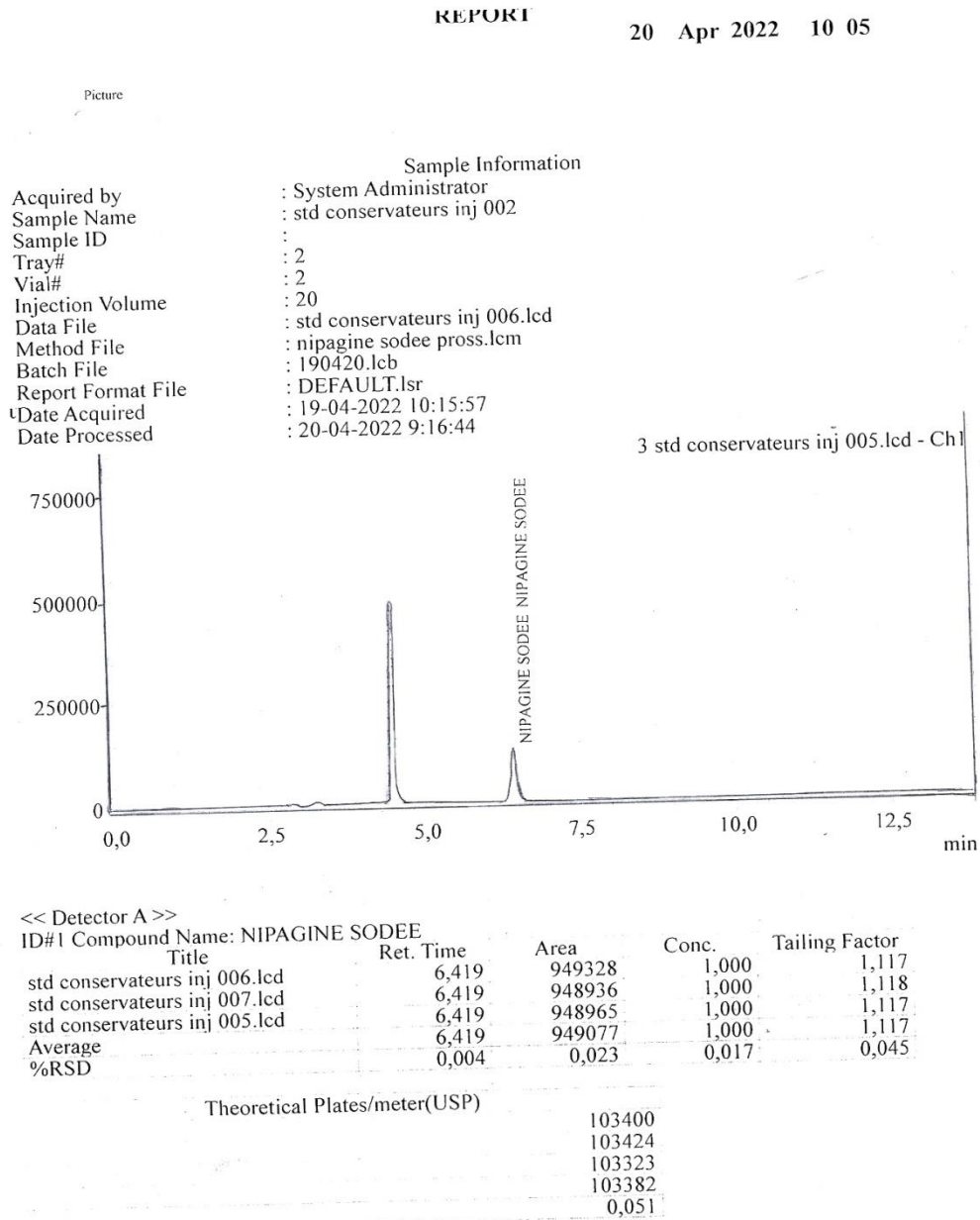
Analyste :

Chef departement physico chimie :

Figure 5: Chromatogramme de la solution essai produit fini (pommade) lors du dosage des conservateurs (acide sorbique).

Annexes

Annexe 6: Dosage des conservateurs (nipagine sodée).



Analyste :

Chef departement physico chimie :

Figure 6: Chromatogramme de la solution standard des conservateurs (nipagine sodée).

Annexes

Annexe 7: Dosage des conservateurs (nipagine sodée) du produit fini (FLUCIDAL®).

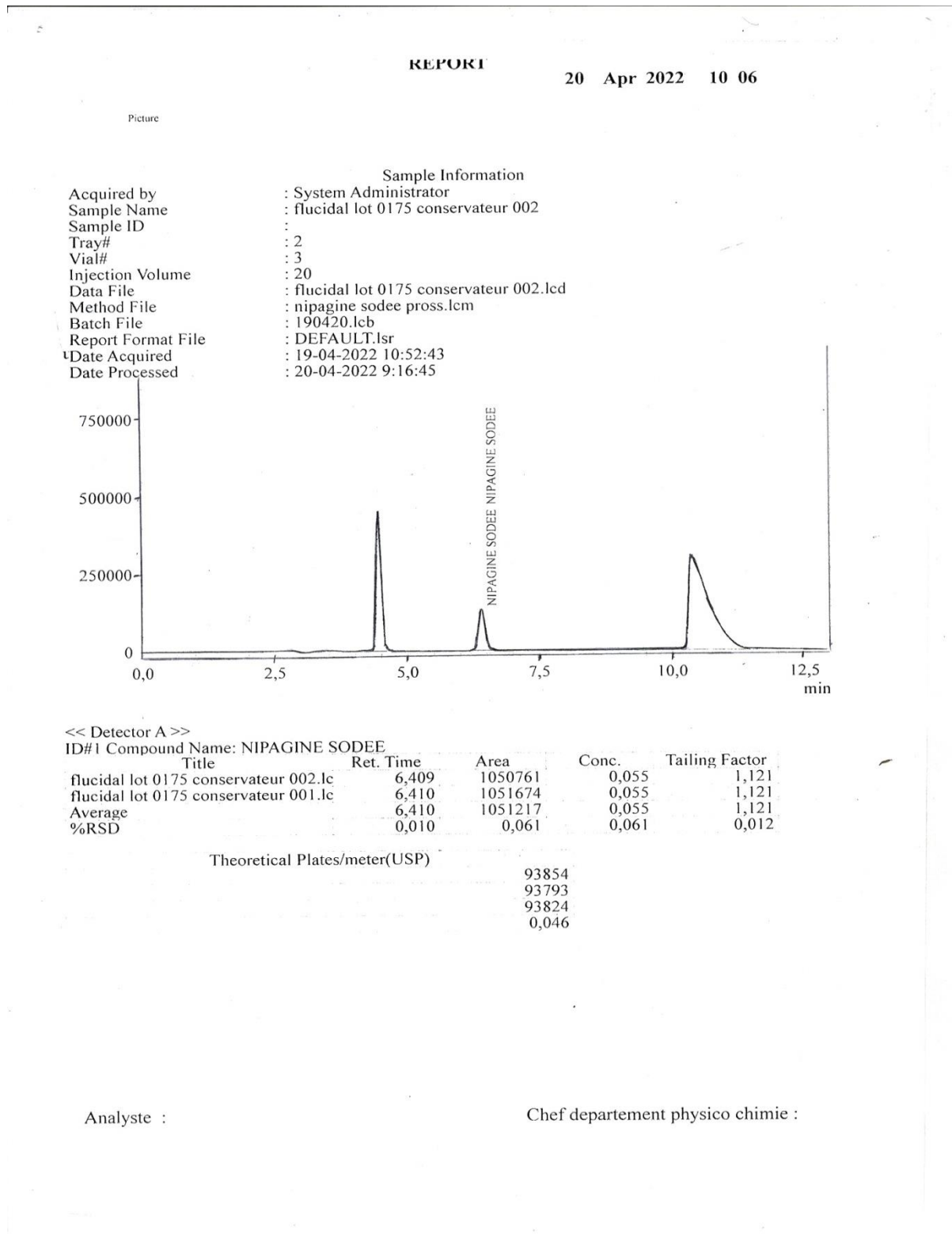


Figure 7: Chromatogramme de la solution essai produit fini (pommade) lors du dosage des conservateurs (nipagine sodée).