

N° d'ordre : .....

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

UNIVERSITE MOULOU MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : *CHIMIE PHARMACEUTIQUE*

THEME

**Analyse physico-chimique d'un anti-inflammatoire : Cas du  
Diclofénac sodique.**

Présenté par : *Melle MAAKNI Farida*

*Soutenu publiquement, le 15 juillet 2021 devant le Jury composé de :*

| <i>Nom et Prénom</i>           | <i>Grade</i>   | <i>Affiliation</i>         | <i>Qualité</i>    |
|--------------------------------|--|----------------------------|-------------------|
| <i>Mme HIKEM<br/>Djamila</i>   | <i>Maitre de conférences A<br/>(MCA)</i>                 | <i>UMMTO</i>               | <i>Présidente</i> |
| <i>Mr BENCHOUAK<br/>Mounir</i> | <i>Maitre-assistant classe A<br/>(MAA)</i>               | <i>UMMTO</i>               | <i>Examineur</i>  |
| <i>Dr TOUBAL Lamia</i>         | <i>Pharmacienne spécialiste<br/>en chimie analytique</i> | <i>CLCC<br/>Tizi-Ouzou</i> | <i>Promoteur</i>  |



---

# REMERCIEMENTS

---

Je remercie ma promotrice Mme TOUBAL Lamia, Pharmacienne spécialiste en chimie analytique à CLCC Tizi-Ouzou.

Je remercie Mme HIKEM Djamilia, Maître de Conférences à l'UMMTO, en présidant le jury de ce mémoire.

Je tiens à remercier Mr BENCHOUOLAK Mounir, Maître Assistant à l'UMMTO, d'avoir toujours été présent pour les étudiants quand on en avait besoin, et ses conseils précieux durant tout mon parcours universitaire.

Et Merci de bien vouloir examiner mon travail.

Je remercie le personnel du service toxicologie du CHU Nedir Mohammed de m'avoir ouvert les portes et mis à ma disposition les moyens nécessaires pour compléter mon mémoire.

Je remercie également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce modeste travail.





---

# DEDICACES

---

Je dédie ce mémoire à mes chers parents, pour leur encouragement et leur patience durant tout mon parcours d'études.

A mes chères sœurs, pour leurs conseils et aide précieuse, une pensée très forte à vous qui n'êtes pas là, Je vous aime.

A mes chers petits frères, je vous aime et je vous souhaite beaucoup de réussite dans votre vie.

A ma belle-sœur et mes beaux-frères, je serai ravie de partager ce bonheur avec vous.

A toute ma famille qui m'encourage sans cesse.

A ma belle-famille, pour leur gentillesse et encouragements

A Sofiane pour son aide précieuse.

A tous mes amis sans exception, d'avoir toujours été là dans les bons et mauvais moments.

A mon cher fiancé, pour son indéfectible soutien tout au long de mon parcours universitaire. Rien ne pourrait exprimer ma gratitude pour tout ce que tu m'as donné.

A ceux qui nous ont quittés beaucoup trop tôt, que la paix vous accompagne !



## LISTE DES ABREVIATIONS

**A** : Absorbance

**ADME** : Absorption Distribution Métabolisme Elimination.

**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**AIS** : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

**COX** : Cyclo-oxgénase

**CV** : Coefficient de Variation

**CW** : Continuous Waves

**°C** : Degré Celsius

**cm** : centimètre

**DS** : Diclofénac de Sodium

**f** : faible

**F** : Forte

**g** : gramme

**I<sub>0</sub>** : Intensité émise

**I** : Intensité transmise

**IR** : Infra-Rouge

**IRTF** : InfraRouge à Transformée de Fourier

**IUPAC** :

**l** : litre

**M** : Mole

**m** : moyenne

**µm** : Micromètre

**mg** : milligramme

**mm** : millimètre

**mn** : minute

**nm** : nanomètre

**OMS** : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté

**P** : **P**oids

**Pm** : **P**oids **m**oyen

**PE** : **P**réparation **E**talon

**PG** : **P**rosta**G**landine

**RSD** : **R**elatif **S**tandard **D**eviation

**SCR** : **S**ubstance **C**himique de **R**éférence

**T** : **T**ransmittance

**Tn** : **T**eneur

**TF** : **T**ransformée de **F**ourier

**v** : **v**ariable

**UV/Vis** : **U**ltra-**V**iolet/ **V**isible.

## LISTE DES FIGURES

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1:</b> formule développée du diclofénac de sodium .....  | 2  |
| <b>Figure 2:</b> Mécanisme d'action des AINS .....   | 4  |
| <b>Figure 3:</b> Exemple de moules pour suppositoires .....  | 11 |
| <b>Figure 4:</b> Domaine spectral du rayonnement électromagnétique. ....   | 18 |
| <b>Figure 5:</b> Diminution de la lumière par absorption de molécules d'échantillon en solution... 20                                  |    |
| <b>Figure 6:</b> Diminution de l'intensité lumineuse en fonction de la concentration de la solution ainsi que la longueur d'onde. .... | 22 |
| <b>Figure 7:</b> Schéma du principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre IR. ....  | 26 |
| <b>Figure 8:</b> Schéma de principe d'un spectromètre à transformée de Fourier. ....   | 27 |
| <b>Figure 9:</b> Bain à Ultrason .....   | 31 |
| <b>Figure 10:</b> Test de solubilité du diclofénac de sodium. ....   | 31 |
| <b>Figure 11:</b> Matériels pour préparation de pastilles .....  | 32 |
| <b>Figure 12:</b> Presse hydraulique Modèle Specac® .....  | 32 |
| <b>Figure 13:</b> Spectrophotomètre IR relié à un ordinateur .....   | 33 |
| <b>Figure 14:</b> Préparation d'une pastille. ....   | 33 |
| <b>Figure 15:</b> Appareil à pression pour pastille. ....  | 34 |
| <b>Figure 16:</b> Pastille de diclofénac sodique. ....   | 34 |
| <b>Figure 17:</b> Lecteur de l'appareil IR pour pastille. ....   | 35 |
| <b>Figure 18:</b> Spectrophotomètre UV/Visible PerkinElmer® .....  | 36 |
| <b>Figure 19:</b> Solution standard .....  | 39 |
| <b>Figure 20:</b> Dissolution des suppositoires sous agitation magnétique. ....  | 39 |
| <b>Figure 21:</b> Séparation de phase (Ampoule à décanter). ....   | 40 |
| <b>Figure 22:</b> Solution à analyser. ....  | 40 |
| <b>Figure 23:</b> Série exposé à la T <sup>re</sup> ambiante. ....   | 42 |
| <b>Figure 24:</b> Série exposé au froid. ....  | 42 |
| <b>Figure 25:</b> Spectre Infrarouge du diclofénac de sodium analysé. ....   | 45 |
| <b>Figure 26:</b> Spectre Infrarouge SCR du diclofénac de sodium. ....   | 45 |

## LISTE DES TABLEAUX

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau I:</b> propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium. ....                  | 3  |
| <b>Tableau II:</b> Avantages et inconvénients des suppositoires. ....                         | 16 |
| <b>Tableau III:</b> Fréquences et intensités observées pour divers modes de vibration. ....   | 25 |
| <b>Tableau IV:</b> Résultat de l'aspect du diclofénac de sodium. ....                         | 44 |
| <b>Tableau V:</b> Résultat du test de solubilité du diclofénac dans différent solvant. ....   | 44 |
| <b>Tableau VI:</b> Résultat de l'analyse par spectrophotométrie UV/Visible. ....              | 46 |
| <b>Tableau VII:</b> Résultat de la perte à la dessiccation. ....                              | 47 |
| <b>Tableau VIII:</b> Résultats de l'aspect des suppositoires ....                             | 47 |
| <b>Tableau IX:</b> Masses des suppositoires ....  | 47 |
| <b>Tableau X:</b> Les intervalles de conformité de l'uniformité de masse. ....                | 48 |
| <b>Tableau XI:</b> Résultats de l'uniformité de masse des suppositoires. ....                 | 48 |
| <b>Tableau XII:</b> Calcul du coefficient de variation avec le logiciel EXCEL. ....           | 49 |
| <b>Tableau XIII:</b> Résultat du test de teneur en diclofénac de sodium par suppositoire .... | 50 |
| <b>Tableau XIV:</b> Résultat des absorbances du test de stabilité. ....                       | 50 |

## TABLE DES MATIERES

**Introduction générale**

**Partie bibliographique**

### **CHAPITRE I : Les anti-inflammatoires et diclofénac de sodium**

|   |          |
|---|----------|
| <b>1 Les anti-inflammatoires.....</b>                                     | <b>1</b> |
| 1.1 Définition.....   | 1        |
| 1.2 Les différentes classes d'anti-inflammatoires .....                   | 1        |
| 1.2.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou corticoïdes.....       | 1        |
| 1.2.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....                | 1        |
| <b>2 Diclofénac de sodium .....</b>                                       | <b>2</b> |
| 2.1 Définition.....   | 2        |
| 2.2 Structure et propriétés physico-chimique du diclofénac de sodium..... | 2        |
| 2.2.1 Structure du diclofénac de sodium.....                              | 2        |
| 2.2.2 Propriétés physico-chimique du diclofénac de sodium.....            | 2        |
| 2.3 Mécanisme d'action du diclofénac de sodium .....                      | 3        |
| 2.4 La pharmacodynamie du diclofénac de sodium .....                      | 4        |
| 2.5 La pharmacocinétique du diclofénac de sodium .....                    | 4        |
| 2.5.1 Absorption.....   | 5        |
| 2.5.2 Distribution.....   | 5        |
| 2.5.3 Métabolisme .....   | 5        |
| 2.5.4 Elimination .....   | 5        |
| 2.6 Indications des AINS.....   | 5        |
| 2.7 Contre-indications des AINS.....                                      | 6        |
| 2.8 Les effets indésirables .....   | 6        |

### **CHAPITRE II : Les suppositoires**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 Historique. ....</b>                              | <b>9</b>  |
| <b>2 Définition des suppositoires. ....</b>            | <b>9</b>  |
| <b>3 Procédé de fabrication des suppositoires.....</b> | <b>10</b> |
| 3.1 Traitement des principes actifs .....              | 10        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.2      | Traitement de l'excipient.....   | 10        |
| 3.3      | Préparation de la masse. ....  | 10        |
| 3.4      | Moulage des suppositoires.....   | 11        |
| 3.4.1    | Moulage dans des moules métalliques .....                                    | 11        |
| 3.4.2    | Moulage dans des moules-emballages .....                                     | 12        |
| <b>4</b> | <b>Excipients utilisés pour la fabrication de suppositoire.....</b>          | <b>12</b> |
| 4.1      | Classification .....   | 12        |
|          | Il existe deux principales catégories d'excipients pour suppositoires :..... | 12        |
| 4.1.1    | Excipients lipophiles (les Triglycérides).....                               | 12        |
| 4.1.2    | Excipients hydrosolubles.....  | 13        |
| <b>5</b> | <b>Essais des suppositoires .....</b>  | <b>14</b> |
| 5.1      | Contrôle organoleptique .....  | 14        |
| 5.2      | Essais physique.....   | 14        |
| 5.2.1    | Uniformité de masse.....   | 14        |
| 5.2.2    | Uniformité de teneur .....   | 14        |
| 5.2.3    | Contrôle de la dureté .....  | 14        |
| 5.2.4    | Essai de désagrégation .....   | 14        |
| 5.2.5    | Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles.....                    | 15        |
| <b>6</b> | <b>Mode d'action des suppositoires.....</b>                                  | <b>15</b> |
| <b>7</b> | <b>Avantages et les inconvénients des suppositoires.....</b>                 | <b>15</b> |

### **CHAPITRE III : La Spectrophotométrie**

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Définition.....</b>                            | <b>18</b> |
| <b>2</b> | <b>La spectrophotométrie UV/Visible.....</b>      | <b>18</b> |
| 2.1      | Principe de la spectrophotométrie UV/Visible..... | 18        |
| 2.2      | Appareillage.....                                 | 19        |
| 2.3      | Absorbance et Transmittance .....                 | 19        |
| 2.4      | Analyse qualitative .....                         | 21        |
| 2.5      | Analyse quantitative .....                        | 21        |
| 2.5.1    | Loi de Beer et Lambert.....                       | 21        |
| 2.5.2    | Validation de la loi de Beer Lambert .....        | 22        |
| 2.5.3    | Le choix de la longueur d'onde.....               | 22        |
| <b>3</b> | <b>Spectroscopie Infra-Rouge (IR).....</b>        | <b>24</b> |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 3.1   | Définition.....  | 24 |
| 3.2   | Principe de la spectroscopie Infrarouge.....                     | 24 |
| 3.3   | Appareillage.....  | 25 |
| 3.3.1 | Techniques à onde continue (Continuous Waves ou CW).....         | 26 |
| 3.3.2 | Technique à transformée de Fourier (Fourier's Transform FT)..... | 26 |
| 3.4   | Domaine d'application de l'infrarouge.....                       | 27 |
| 3.4.1 | Analyse qualitative.....   | 27 |
| 3.4.2 | Analyse quantitative.....  | 28 |

## **Chapitre IV: Matériels et Méthodes**

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Analyses sur matière première .....</b>  | <b>30</b> |
| 1.1      | Caractères Organoleptiques.....   | 30        |
| 1.1.1    | Aspect.....   | 30        |
| 1.1.2    | Solubilité.....   | 30        |
| 1.2      | Identification par infrarouge IR.....   | 32        |
| 1.3      | Essais limites .....  | 35        |
| 1.3.1    | Dosage du principe actif.....   | 35        |
| 1.3.2    | Perte à la dessiccation .....   | 36        |
| <b>2</b> | <b>Analyse sur produit fini : Clofénal® 100mg suppositoire.....</b>                     | <b>37</b> |
| 2.1      | Caractères organoleptique .....   | 37        |
| 2.2      | Masse moyenne .....   | 37        |
| 2.3      | Uniformité de masse.....  | 37        |
| 2.4      | Détermination de la teneur en diclofénac sodique par spectrophotométrie UV/Visible..... | 37        |
| 2.5      | Etude de stabilité .....  | 41        |

## **CHAPITRE V: Résultats et Discussion**

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Analyse sur matière première (Diclofénac de sodium) .....</b>    | <b>44</b> |
| 1.1      | Caractères organoleptique .....                                     | 44        |
| 1.1.1    | Aspect.....   | 44        |
| 1.1.2    | Solubilité.....   | 44        |
| 1.2      | Identification par infrarouge.....                                  | 44        |
| 1.3      | Les essais limites .....  | 46        |
| <b>2</b> | <b>Analyse du produit fini (CLOFENAL® suppositoire 100mg) .....</b> | <b>47</b> |
| 2.1      | Caractères organoleptiques :.....                                   | 47        |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 2.2 | Masse moyenne .....  | 47 |
| 2.3 | Uniformité de masse .....  | 48 |
| 2.4 | Uniformité de teneur en diclofénac de sodium par spectrophotométrie UV/Visible | 48 |
| 2.5 | Etudes de stabilité des suppositoires .....                                    | 50 |

**Conclusion**

**Références bibliographiques**

## Introduction

L'industrie pharmaceutique est l'une des industries les plus réglementées dans le monde.

La qualité d'un médicament est définie comme un ensemble de propriétés et caractéristiques qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), détermine la qualité du médicament, par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou annoncé, et par conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté ainsi que d'autres caractéristiques.

Pour que la firme pharmaceutique puisse garantir que les différents produits (matières premières, produits en vrac, et produits finis) soient conformes aux normes fixées par les référentiels, de nombreux contrôles ont été mis en place, ces contrôles font souvent appel à des méthodes physiques et chimiques plus au moins différentes.

Notre présent travail a été réalisé au niveau du laboratoire chimie analytique, département de Pharmacie, Université MOULOUD MAMMERI de Tizi-Ouzou, et qui a pour objectif la réalisation en premier lieu d'une analyse physico-chimique (qualitative et quantitative) d'une matière première relative à un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien « Diclofénac sodique ». Ceci afin de vérifier sa conformité, puis l'utiliser en second lieu pour réaliser une analyse physico-chimique d'un produit fini de la même molécule (diclofénac sodique) à savoir le « CLOFENAL 100mg » sous forme de suppositoire.

Ainsi le travail est organisé comme suit :

Une partie bibliographique qui comporte des généralités sur le Diclofénac de sodium et les suppositoires, ainsi que les notions de bases des techniques de références qui seront utilisées lors du processus d'analyse.

Une partie pratique organisée en deux sous parties : l'analyse physico-chimique du « diclofénac sodique » sous forme de matière première puis sous forme de produit fini (CLOFENAL 100mg suppositoires).

Dans chaque une des sous parties, on a décrit tout le matériel et les réactifs nécessaires pour chaque test suivi de son mode opératoire ainsi qu'une discussion des résultats obtenus pour finir avec une conclusion.

# **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

**Chapitre I : Les anti-inflammatoires  
et diclofénac de sodium**

## **1 Les anti-inflammatoires**

### **1.1 Définition**

Les médicaments anti-inflammatoires sont des médicaments prescrits lors d'une inflammation locale ou générale. Ils agissent sur la physiopathologie de l'inflammation, en atténuant ou en supprimant les symptômes, sans agir sur leur étiologie. Celle-ci doit être si possible traitée de son côté.

Ce sont des médicaments symptomatiques, leur arrêt peut être suivi d'un phénomène de rebond. [1]

### **1.2 Les différentes classes d'anti-inflammatoires**

Les anti-inflammatoires se divisent en deux classes, les anti-inflammatoires stéroïdiens et les anti-inflammatoire non stéroïdiens.

#### **1.2.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou corticoïdes**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes sont des médicaments à action rapide qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices.

Ce sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles telles que la cortisone et cortisol, dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire et un moindre effet minéralocorticoïde. Leur mécanisme d'action passe par une inhibition de la phospholipase A2 d'où l'absence de l'augmentation des leucotriènes. [1]

#### **1.2.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments symptomatiques à action rapide qui possèdent des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Leur mécanisme d'action consiste en la diminution de la production tissulaire des prostaglandines (PG) et thromboxanes (TX), par inhibition de la cyclooxygénase dont il existe deux isoforme à savoir la COX-1 et la COX-2. [1]

## 2 Diclofénac de sodium

### 2.1 Définition

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques. Il possède les propriétés suivantes : activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la cyclo-oxygénase et, par conséquent, de la biosynthèse des prostaglandines inflammatoires. [2]

### 2.2 Structure et propriétés physico-chimique du diclofénac de sodium

#### 2.2.1 Structure du diclofénac de sodium

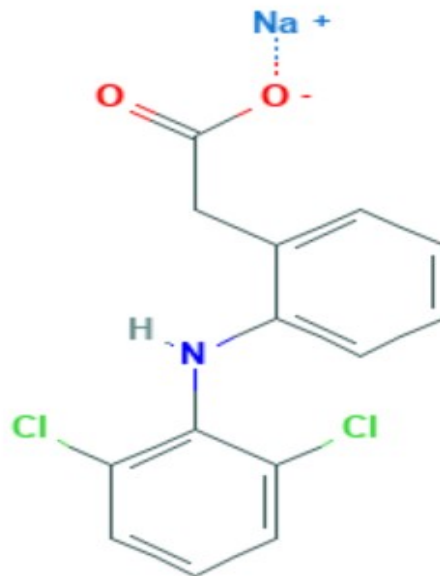


Figure 1: formule développée du diclofénac de sodium

#### 2.2.2 Propriétés physico-chimique du diclofénac de sodium

Les propriétés du diclofénac de sodium sont regroupées dans Le tableau suivant :

**Tableau I:** propriétés physico-chimiques du diclofénac de sodium. [3]

|  |  |
|--|--|
| <b>Nom IUPAC</b>                         | [2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acétate de sodium   |
| <b>Formule brute</b>                     | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> NNaO <sub>2</sub>  |
| <b>Masse molaire moléculaire (g/mol)</b> | 318,1  |
| <b>Teneur (%)</b>                        | 99 pour cent à 101 pour cent de substance desséchée  |
| <b>Point de fusion (°C)</b>              | 280  |
| <b>Pka</b>                               | 4  |
| <b>Apparence</b>                         | Poudre cristalline blanche a faible jaunâtre, légèrement hygroscopique.  |
| <b>Solubilité</b>                        | Peu soluble dans l'eau<br>Facilement soluble dans le méthanol<br>Soluble dans l'éthanol<br>Légèrement soluble dans l'acétone |

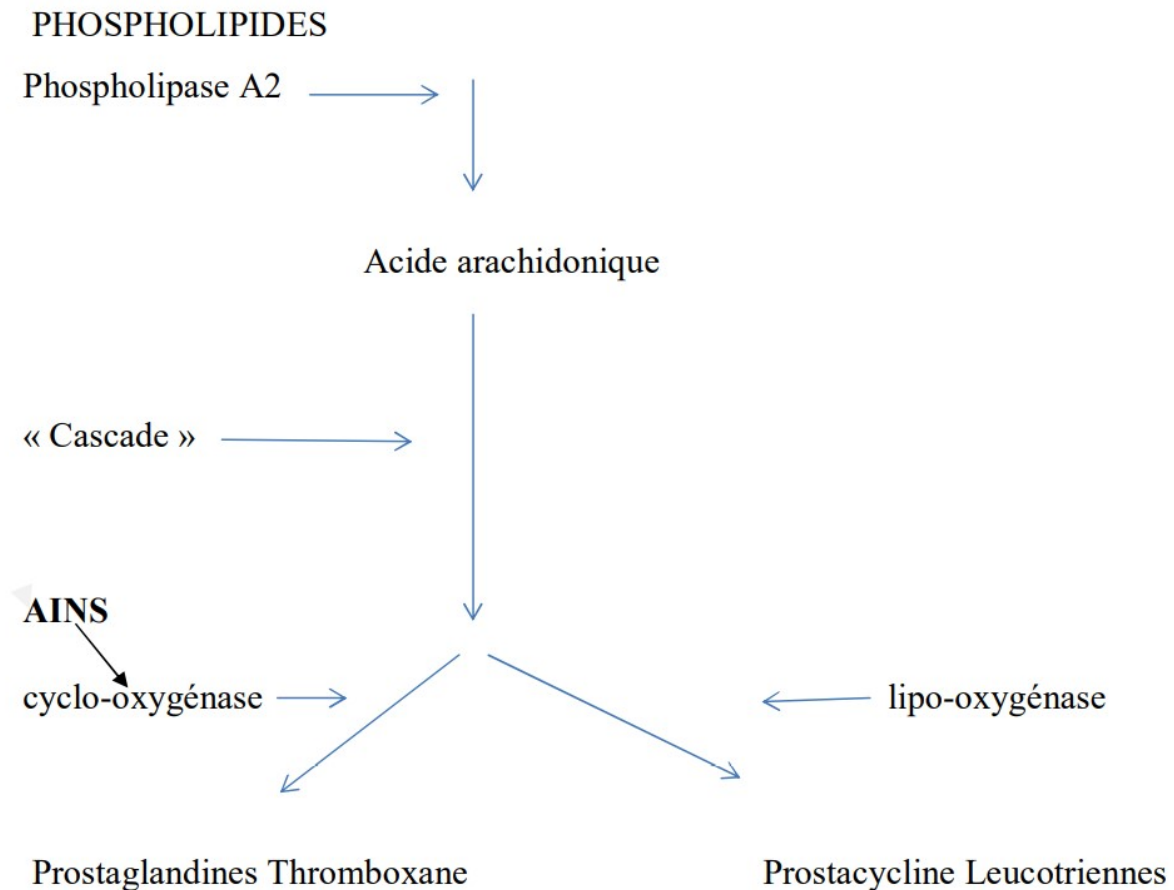
### 2.3 Mécanisme d'action du diclofénac de sodium

Le mécanisme d'action des AINS se déroule ainsi :

Les phospholipides des membranes cellulaires donnent naissance à l'acide arachidonique par la phospholipase A2. Cet acide arachidonique va être transformé par la lipo-oxygénase en leucotriènes et par les cycloxygénases en thromboxane A2 et en différentes prostaglandines.

Les leucotriènes sont, en autres, impliqués dans les phénomènes allergiques.

Les différentes prostaglandines (PGE2, PGF2...) vont avoir des actions variables selon les tissus ou elles sont synthétisées, et vont intervenir dans la production d'une réponse inflammatoire. Le blocage de leur production par AINS donnera donc l'effet en miroir de celui des prostaglandines. [2]



**Figure 2:** Mécanisme d'action des AINS

#### 2.4 La pharmacodynamie du diclofénac de sodium

Dans les maladies rhumatismales, les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du diclofénac se traduisent sur le plan clinique par un soulagement marqué de signes et symptômes tels que la douleur au repos et à la mobilisation, raideur matinale, gonflement des articulations, ainsi que par une amélioration de la capacité fonctionnelle.

Dans les états inflammatoires post-traumatiques et post-opératoires, le diclofénac de sodium suppositoire soulage rapidement les douleurs spontanées et à la mobilisation et réduit l'œdème d'origine inflammatoire ainsi que l'œdème d'origine traumatique.

L'effet analgésique du suppositoire a été démontré lors d'essais cliniques sur les douleurs modérées à sévères non rhumatismales. [4]

#### 2.5 La pharmacocinétique du diclofénac de sodium

Une fois le diclofénac de sodium administré dans l'organisme, il subit différentes étapes de la pharmacocinétique signées par le système ADME.

**2.5.1 Absorption**

Le diclofénac est rapidement et totalement absorbé par voie rectale. La biodisponibilité par voie rectale est de l'ordre de 50 %.

La vitesse d'absorption du diclofénac par voie rectale est plus rapide que par voie orale mais le taux d'absorption est plus faible. [4]

**2.5.2 Distribution**

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %), majoritairement à l'albumine (99,4%).

Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont atteintes 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Les concentrations de substance active dans le liquide synovial sont plus élevées que les concentrations plasmatiques déjà deux heures après le pic plasmatique ; elles le restent pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 h. [4]

**2.5.3 Métabolisme**

Le diclofénac est métabolisé rapidement et presque totalement, il est essentiellement hépatique. La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucuroconjugaison mais surtout par hydroxylation.

Les métabolites formés sont pharmacologiquement inactif. [4]

**2.5.4 Elimination**

L'excrétion est à la fois urinaire et fécale, environ 60 % de la quantité administrée est éliminée dans les urines et moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Le reste est éliminé sous forme de métabolites, par voie biliaire dans les fèces.

La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé est d'environ 1 à 2 heures. [4]

**2.6 Indications des AINS**

Elles découlent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, elles sont limitées au :

- Traitement symptomatique au long cours :
  - Des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, et rhumatisme psoriasique.

- De certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :
  - Rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites).
  - Arthrites microcristallines.
  - Arthroses.
  - Lombalgies.
  - Radiculalgies sévères. [4]

## **2.7 Contre-indications des AINS**

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédent d'allergie (tels qu'urticaire, angio-œdème, rhinite aiguë)
- Asthme déclenché par la prise de diclofénac ou de substance proche tel que d'autre AINS.
- Grossesse, à partir du début du 6ème mois, toute prise ponctuelle est contre indiquée.
- Traitement par du mifamurtide.
- Hémorragie ou perforation gastro-intestinale.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente.
- Ulcère gastro-duodéal ou intestinal en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Antécédents récents de rectites ou de rectorragies.
- Enfants de moins de 15 ans (en raison du dosage inadapté de ce médicament).
- Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite. [4]

## **2.8 Les effets indésirables**

La survenue des effets indésirables dus aux AINS dépend avant tout de la dose administrée, la durée d'utilisation, le site d'action ainsi que les médicaments associés.

Ces effets indésirables surviennent dans 10 à 25% des cas.

- Nausées, vomissements, diarrhée, ballonnements, constipation, douleurs abdominales, gastrite, aggravation d'une maladie inflammatoire chronique des intestins (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Ulcère de l'estomac ou du duodénum, notamment en cas de traitement à dose élevée, de prise prolongée et chez la personne âgée. Exceptionnellement : hémorragie du tube digestif (vomissements sanglants, selles noires ou plus souvent pertes de sang imperceptibles, responsables de l'apparition d'une anémie).
- Crise d'asthme, choc anaphylactique. Éruption cutanée, urticaire, démangeaisons ; exceptionnellement, photosensibilisation, allergie cutanée gravissime (éruptions bulleuses), complication infectieuse en cas de varicelle.
- Hypertension artérielle, œdèmes.
- Rétention d'eau pouvant aggraver une insuffisance cardiaque.
- Insuffisance rénale, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque, de déshydratation ou de traitement par diurétique.
- Maux de tête, étourdissements ; plus rarement, somnolence ou au contraire insomnie, irritabilité, tremblements. Exceptionnellement : troubles de la vue, bourdonnements d'oreille.
- Augmentation des transaminases, hépatite (rare).
- Très rares anomalies de la numération formule sanguine.

Les AINS sont également susceptibles de diminuer la fertilité chez les femmes, notamment en cas de traitement chronique. [4]

**Chapitre II :**  
**LES SUPPOSITOIRES**

L'industrie pharmaceutique actuelle dispose de différents modes d'administration et formes pharmaceutiques dans le but de délivrer les principes actifs au site d'action.

Parmi ces modes, la voie orale est la plus employée avec en particulier l'usage des formes comprimé et gélule. À ses côtés, on trouve les voies topique, parentérale, et rectale. Cette dernière est l'une des plus anciennes routes d'administration avec comme principales formes pharmaceutiques, les lavements et les suppositoires. [5]

## **1 Historique.**

Les formes rectales sont parmi les plus anciennes formes pharmaceutiques, leur usage remonte à l'Antiquité avec des mentions dans l'Ancien Testament ou les textes d'Hippocrate. La première forme rectale fut le lavement puis le suppositoire dont le nom vient du latin *supponere* qui veut dire « à la place du » lavement.

Les premiers suppositoires étaient constitués de formes solides (corne, miel cuit, gland, etc.) imprégnés dans des préparations médicamenteuses. Cependant, il faut attendre le 19<sup>e</sup> siècle pour que la forme suppositoire devienne une véritable forme pharmaceutique moderne par l'utilisation du beurre de cacao comme vecteur puis par l'introduction de la substance active dans la préparation fondue avant moulage. [5]

## **2 Définition des suppositoires.**

Les suppositoires sont des préparations uni-doses solides. Leurs formes, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale. Ils contiennent un ou plusieurs principes actifs dispersés ou dissous dans une base appropriée qui est, suivant le cas, soluble ou dispersible dans l'eau ou fond à la température du corps. Ils peuvent également contenir d'autres excipients tels que les agents diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants, des conservateurs antimicrobiens et des colorants autorisés par l'autorité compétente. [6]

### 3 Procédé de fabrication des suppositoires.

#### 3.1 Traitement des principes actifs

- ✓ Cas d'un principe actif soluble dans l'excipient, il n'y a pas de traitement particulier.
- ✓ Cas d'un principe actif insoluble, il faudra l'amener à un degré de ténuité convenable, pour qu'il ne se produise pas de sédimentation pendant la coulée dans les moules et, d'autre part, pour que la dissolution se fasse facilement dans le liquide aqueux du rectum. La granulométrie ne doit pas être trop fine pour ne pas provoquer la gélification de la masse.
- ✓ Cas d'un principe actif insoluble dans l'excipient mais très soluble dans l'eau, il peut être mis en solution aqueuse. Celle-ci sera ensuite émulsionnée dans l'excipient fondu.

Il y'a des cas où le principe actif est adsorbé sur un support inerte pulvérulent avant d'être dispersé dans l'excipient. [6]

#### 3.2 Traitement de l'excipient.

La méthode utilisée consiste à faire fondre l'excipient à la température la plus basse possible, puis incorporer les principes actifs.

Industriellement on a recours à des fondoirs. Celui-ci est une cuve en acier inoxydable à doubles parois entre lesquelles circule un fluide à température parfaitement réglée. La masse liquéfiée traverse une grille ou tamis, qui retient les morceaux d'excipients non fondus, avant d'être dirigée vers le mélangeur. [6]

#### 3.3 Préparation de la masse.

Introduction de l'excipient fondu et les principes actifs dans un mélangeur (cuve cylindrique à double parois) en acier inoxydable dont la température est réglée à 1° près. Le mélange est assuré par un appareil mélangeur adapté aux constituants de la masse (agitateur rapide à hélice ou à turbine). Pour éviter toute sédimentation, une agitation lente de la masse doit être faite durant toute la durée de répartition dans les moules.

Il faut envisager d'utiliser une cuve hermétique lorsque les principes actifs sont très volatils. [6]

### 3.4 Moulage des suppositoires.

La fabrication des suppositoires est réalisable par deux techniques de moulage à savoir à l'échelle laboratoire avec des moules métalliques contenant des alvéoles de 1 à 2 grammes (figure 1.a). Et à l'échelle pilote ou industrielle avec des blisters préformés ou formés extemporanément sur la chaîne de production (figure 1.b.c) [6]

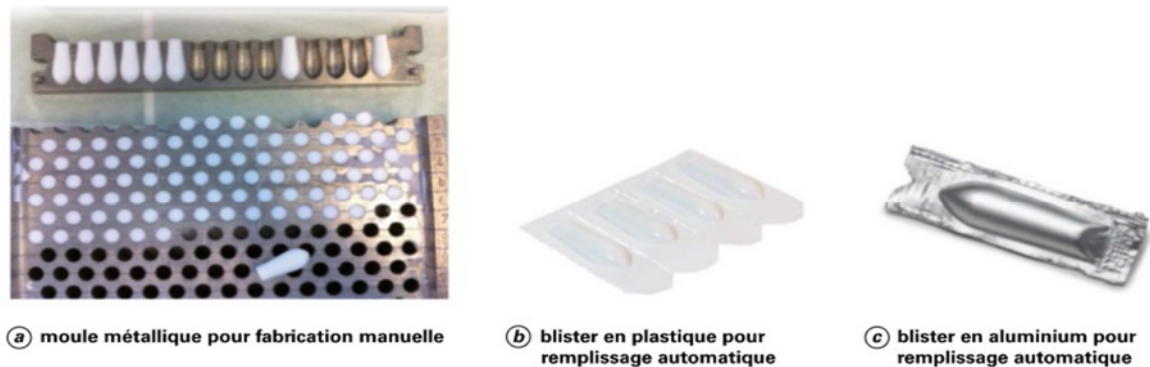


Figure 3 : Exemple de moules pour suppositoires [5]

#### 3.4.1 Moulage dans des moules métalliques

On distingue le remplissage collectif et le remplissage unitaire.

- Remplissage collectif :
  - **La coulée** : la pratique de la coulée dans les moules est faite à une température proche du point de solidification, elle se fait soit par gravité, soit par pompage dans une tuyauterie souple calorifugée. La répartition dans les moules se fait avec un pistolet de forme spéciale.
  - **Refroidissement** : à l'officine, les moules sont placés dans un réfrigérateur. Dans l'industrie, on a recours à des groupes frigorifiques réglables jusqu'à  $-20^{\circ}\text{C}$  et en fonction des caractéristiques de l'excipient.
- Remplissage unitaire :

Dans ce cas le remplissage se fait à l'aide de pompe doseuses. [6]

### 3.4.2 Moulage dans des moules-emballages

Les suppositoires sont coulés à l'aide de pompes doseuses dans des moules qui leur serviront d'emballage. Les moules peuvent être en acétate de cellulose, en chlorure de polyvinyle non plastifié, en propylène ou autre matière plastique thermoformable.

Les alvéoles, formées par soudure ou collage de deux feuilles de matière plastique, sont remplies par injection.

Les formes de suppositoires les plus courantes sont la forme conique et la forme torpille. Pour les enfants, il existe des suppositoires sécables, et des suppositoires multicouches pour éviter les incompatibilités. [6]

## 4 Excipients utilisés pour la fabrication de suppositoire.

Les qualités d'un excipient utilisé pour produire les suppositoires peuvent être recensées de la façon suivante :

- Inertie par rapport aux médicaments incorporés. Certaines incompatibilités avec les principes actifs peuvent être dues aux impuretés des excipients.
- Innocuité et bonne tolérance par la muqueuse rectale.
- Consistance convenable ; il ne doit pas être ni trop mou ni trop cassant
- Libération rapide et totale dans le rectum, soit par fusion au-dessous de 37°C, soit par dissolution ou dispersion dans le milieu liquide de l'ampoule rectale.
- Une bonne conservation. [5]

### 4.1 Classification

Il existe deux principales catégories d'excipients pour suppositoires :

#### 4.1.1 Excipients lipophiles (les Triglycérides)

Ce sont les excipients les plus utilisés :

- ✓ *Beurre de cacao* : de moins en moins utilisé, le beurre de cacao est solide et suffisamment dur à la température ordinaire pour permettre une meilleure manipulation. La zone de ramollissement est assez courte puisqu'elle est d'environ 3°C.

Il est constitué essentiellement de triglycérides d'acides palmitique, stéarique et oléique. Cependant, comme tous les glycérides, le beurre de cacao présente

différentes structures solides : il est polymorphique et possède six formes cristallines différentes. La forme la plus stable, appelée  $\beta$ , fond entre 32 et 35°C. Il s'agit de la forme souhaitée dans un suppositoire. D'autres formes cristallines, obtenues après refroidissement du beurre de cacao fondu, fondent vers 23 à 24 °C. Celles-ci rendent tout d'abord les suppositoires difficiles à démouler puis elles évoluent ensuite vers la forme la plus stable, d'où la remontée du point de fusion du suppositoire. [5]

- ✓ *Huiles végétales hydrogénées* : Parmi les huiles végétales hydrogénées décrites dans la Pharmacopée Européenne, on trouve l'huile de soja hydrogénée. Ces huiles extraites de graines sont raffinées, hydrogénées et désodorisées. Elles sont toutes deux constituées de triglycérides d'acides palmitique et stéarique. Elles sont composées des mélanges complexes de triglycérides avec plusieurs longueurs de chaînes d'acides gras qui présentent, comme le beurre de cacao, un polymorphisme. Cependant, les triglycérides entièrement saturés peuvent former plus facilement des phases lamellaires par l'empilement de leurs chaînes d'acides gras. [5]
- ✓ *Glycérides hémi-synthétiques solides* : ils sont décrits dans la Pharmacopée Européenne comme mélanges de triglycérides, diglycérides et monoglycérides. Les glycérides hémi-synthétiques solides sont obtenus à l'issue de deux types de réaction : l'estérification d'acides gras avec du glycérol et l'interestérification de corps gras naturels hydrogénés.  
Contrairement au beurre de cacao, ces glycérides solides sont constitués d'esters d'acides gras saturés et de glycérol. [5]
- ✓ *Macrogols glycérides saturés* : Ces excipients encore plus hydrophiles facilitent dans certains cas le passage des principes actifs à travers la muqueuse rectale. [5]

#### 4.1.2 Excipients hydrosolubles

Les suppositoires hydrophiles utilisent soit des mélanges gélatineux constitués de gélatine, eau et glycérol, soit des polyéthylène-glycols. Les mélanges gélatineux sont principalement utilisés dans le cas des suppositoires laxatifs à la glycérine où la gélatine sert de gélifiant du mélange nécessaire à l'administration rectale. La glycérine joue le rôle de lubrifiant et facilite l'étalement de la masse pour suppositoire dans le rectum. Le second type contient des polyéthylènes glycols qui servent à la mise en forme (moulage des suppositoires) et facilitent la dissolution

et/ou la dispersion des principes actifs dans les fluides de l'ampoule rectale. La dispersion des principes actifs est due à la dissolution et non à la fusion de l'excipient qui fond au-dessus de 40°C. Ils ont l'avantage d'avoir une bonne stabilité thermique comme les glycérides mais ils présentent deux inconvénients : d'une part celui d'être incompatibles avec un certain nombre de principes actifs (barbituriques, pénicilline...) et d'autre part celui d'avoir une action irritante sur la muqueuse rectale. Ils sont peu utilisés. [5][6]

## 5 Essais des suppositoires

Les essais physiques regroupent essentiellement les principaux types suivants :

### 5.1 Contrôle organoleptique

Les suppositoires doivent avoir un aspect homogène en surface et en profondeur. La surface doit être lisse, unie et brillante, il ne doit pas y avoir de fissuration ni d'efflorescence blanchâtre ni de cristallisation des principes actifs en surface. [7]

### 5.2 Essais physique

#### 5.2.1 Uniformité de masse

On pèse individuellement 20 suppositoires, les poids individuels doivent être compris dans des limites  $\pm 5\%$  du poids moyen, avec une tolérance de  $\pm 10\%$  pour 2 unités. [7]

#### 5.2.2 Uniformité de teneur

La teneur individuelle est conforme si une unité au plus sur 10 se situe en dehors des limites de 95 à 105% de la teneur moyenne, mais pas au-delà de l'intervalle 75-125%. [7]

#### 5.2.3 Contrôle de la dureté

Les suppositoires doivent être suffisamment durs à la température ordinaire pour être manipulé au moment du conditionnement et au moment de l'emploi. [7]

#### 5.2.4 Essai de désagrégation

Il s'agit de vérifier la capacité du suppositoire à fondre en peu de temps dans l'eau à 37°C. L'appareil utilisé pour ce type de tests, est composé d'un cylindre à paroi épaisse, à l'intérieur duquel sont fixées 2 plaques de métal inoxydable à l'aide de 3 crochets, et qui sont percées de trous de 4 mm de diamètre. Ces 2 plaques ont elle-même un diamètre de 50 mm et sont à 30 mm de distance l'une de l'autre. Entre les deux plaques, on met un suppositoire, et on effectue ainsi 3 opérations dans 3 appareils simultanément. Les appareils sont placés dans de l'eau sous une température de :  $36\pm 1^\circ\text{C}$  retournés toutes les 10 mn.

30 mn, 60 mn sont des limites qui ne doivent pas être dépassées pour les suppositoires à excipient gras, et à excipient hydrosoluble respectivement. [7]

### 5.2.5 Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles

Cet essai sert à déterminer à une température de  $36 \pm 5^\circ\text{C}$ , le temps nécessaire pour qu'un suppositoire placé dans une atmosphère saturée d'eau soit suffisamment ramolli pour ne plus offrir de résistance à une charge définie de  $30 \pm 1\text{g}$ . [7]

## 6 Mode d'action des suppositoires

Un suppositoire peut avoir différentes actions, soit mécanique, locale ou encore systémique

- **Suppositoire à action mécanique**

C'est dû à la présence d'un corps étranger dans le rectum provoquant ainsi un réflexe de défécation. Pour les suppositoires à la glycérine, son pouvoir hydrophile attire l'eau dans l'ampoule rectale et déclenche les mouvements péristaltiques et ainsi y aura l'effet laxatif souhaité. [6]

- **Suppositoire à action locale** : est souvent utilisé comme antihémorroïdale ou encore anti parasitaire. [6]

- **Suppositoire à action systémique générale** : c'est l'effet le plus recherché car le principe actif dans ce cas passe dans la circulation générale.

La muqueuse rectale a un excellent pouvoir d'absorption cependant la surface absorbante est limitée. Les principes actifs administrés par cette voie passent très rapidement dans la circulation sanguine par veine hémorroïdale et aussi dans la circulation lymphatique. [6]

## 7 Avantages et les inconvénients des suppositoires

L'utilisation des suppositoires présente des avantages ainsi que des inconvénients, ces derniers sont cités dans le tableau ci-dessous :

**Tableau II:** Avantages et inconvénients des suppositoires. [8]

| <b>Avantages des suppositoires</b>   | <b>Inconvénients des suppositoires</b>  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• La facilité d'utilisation pour les nourrissons.</li> <li>• Absorption rapide des principes actifs car le rectum est très vascularisé.</li> <li>• Permet l'administration de médicaments irritants pour le tube digestif ou altérés par les sucs digestifs.</li> <li>• Une partie des principes actifs évite l'effet de premier passage hépatique car les veines hémorroïdales inférieures et moyennes sont reliées à la veine iliaque à la veine porte</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• C'est une forme désagréable.</li> <li>• Nécessite une conservation au frais.</li> <li>• Transport et prise difficile durant la journée.</li> <li>• Plusieurs principes actifs sont peu résorbés au niveau du rectum car la muqueuse est épaisse, la surface de contact faible, et il contient peu de liquide.</li> </ul> |

**Chapitre III :**  
**La spectrophotométrie**

La spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (UV-VIS) est une technique d'analyse ancienne, encore très utilisée dans des domaines aussi variés que la chimie clinique, l'industrie pharmaceutique, la recherche scientifique et encore le contrôle qualité.

Jusqu'à présent, cette technique rencontre des améliorations technologiques telles que la fibre optique ainsi que des moyens de calculs assistés par l'outil informatique. De plus, c'est une technique bien adaptée aux moyens de contrôles et de validation qui permettent de produire des données de qualités reconnue et quantifiée. [9]

## 1 Définition

Spectrométrie et spectrophotométrie sont des méthodes d'analyse non destructive grâce auxquelles on parvient à déterminer le taux d'absorbance d'une substance chimique, c'est-à-dire sa capacité d'absorption de la lumière. Pour procéder à un dosage par spectrophotométrie, on utilise un appareil spécial, le spectrophotomètre qui est capable d'évaluer le spectre d'absorbance d'une solution. [9]

## 2 La spectrophotométrie UV/Visible

### 2.1 Principe de la spectrophotométrie UV/Visible

Le principe de la spectrophotométrie repose sur l'absorption du rayonnement par les molécules dans le domaine allant de 190 à 800nm.

- L'UV lointain pour des longueurs d'ondes inférieures à 200nm
- L'UV proche pour des longueurs d'ondes comprises entre 200 et 400nm.
- Le Visible pour des longueurs d'onde entre 400 et 800nm.

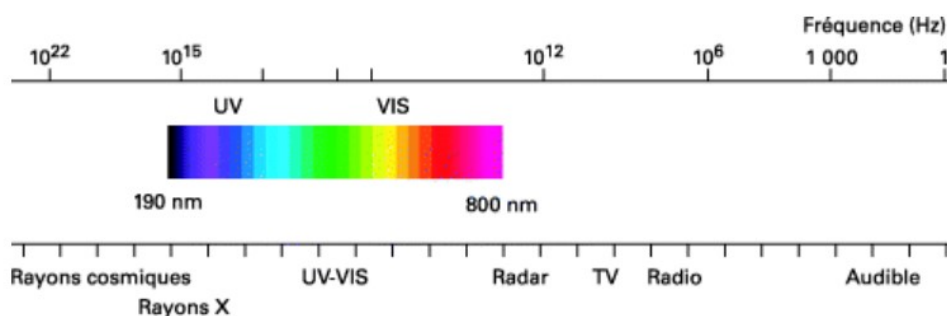


Figure 4: Domaine spectral du rayonnement électromagnétique.

Certains spectrophotomètres couvrent aussi le proche infrarouge jusqu'à 2 500 nm.

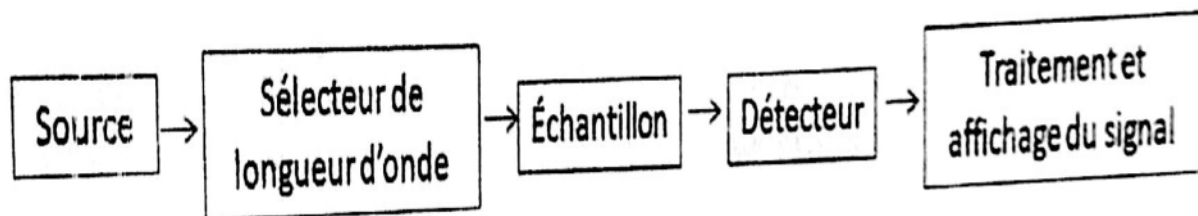
Ainsi, l'appareil réalise une mesure de l'intensité de la lumière qu'il reçoit, une fois celle-ci passée à travers un récipient transparent (cuvette dont la matière doit être adaptée à la longueur d'onde), contenant la solution à étudier. À partir de l'intensité de la lumière qui est émise (notée  $I_0$ ) et d'après la mesure de l'intensité de la lumière transmise ( $I$ ), l'appareil calcule l'absorbance ( $A$ ).

La formule algébrique de cette opération est :  $A = \log (I_0/I)$ .

## 2.2 Appareillage.

Il existe 2 types d'appareils :

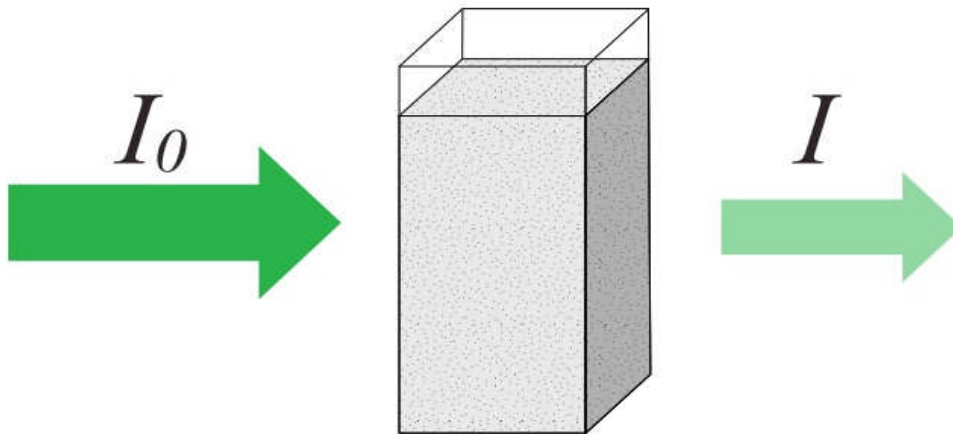
- **Les systèmes classiques** : dont la lumière est monochromatique



- **Les systèmes perfectionnés** : dont la lumière est poly chromatique et le détecteur fournit un tracé tridimensionnel qui donne l'absorbance en fonction du temps de rétention et de la longueur d'onde.

## 2.3 Absorbance et Transmittance

Le détecteur d'un spectrophotomètre UV /Vis mesure l'intensité de la lumière après avoir traversée la solution échantillon limpide placée dans une cuve. Cette fraction de lumière collectée par le détecteur est appelée intensité transmise,  $I$ , l'intensité de la lumière transmise est atténuée par la solution échantillon en raison de l'absorbance de la lumière à des longueurs d'ondes spécifiques. Par conséquent, sa valeur est inférieure à l'intensité d'origine. [10]



**Figure 5:** Diminution de la lumière par absorption de molécules d'échantillon en solution.

Le rapport entre les deux intensités  $I/I_0$  est défini comme transmittance  $T$  et son unité est en %.

$$T = \frac{I}{I_0}$$

$T$  : la transmittance

$I$  : l'intensité transmise

$I_0$  : l'intensité d'origine

La transmittance est la principale valeur déterminée par la spectroscopie UV/Vis, mais pas la seule.

L'absorbance  $A$  représente aussi un résultat supplémentaire largement utilisé lors de l'enregistrement de spectre UV/Vis. Il est défini comme le logarithme négatif de la transmittance.

$$A = -\log(T)$$

L'absorbance n'a pas d'unité de mesure, autrement dit c'est une valeur sans dimension

#### 2.4 Analyse qualitative

Dans l'analyse quantitative, la spectroscopie UV/Vis peut être utilisée comme un outil pour identifier si l'analyte est pur et n'a pas subi de décomposition. Elle est utilisée pour le contrôle de la qualité des matières premières et le contrôle de la pureté des composés biologiquement pertinents tel que les acides nucléiques par exemple.

Cette analyse est basée sur la spécificité de la spectroscopie UV/Vis. Les échantillons absorbent la lumière d'une ou plusieurs longueurs d'onde distinctes, avec des valeurs d'absorbance maximales spécifiques. Pour cette raison, chaque échantillon possède un spectre UV/Vis caractéristique et unique qui peut être utilisé pour son identification. [10]

#### 2.5 Analyse quantitative

L'UV/Visible est largement utilisé en analyse quantitative, depuis fort longtemps dans le domaine du visible. Les mesures reposent sur la loi de Beer et Lambert qui relie dans certaines conditions, l'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solution. [10]

##### 2.5.1 Loi de Beer et Lambert

L'origine de cette loi remonte aux travaux du mathématicien français Lambert qui avait défini les bases de la photométrie. Par la suite Beer, physicien allemand, a posé une loi qui permet de calculer la quantité de la lumière transmise après passage à travers une épaisseur donnée d'un composé en solution dans une matrice non absorbante. [11]

Il en est résulté la loi de Beer et Lambert qui se présente ainsi :

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} \cdot l \cdot c$$

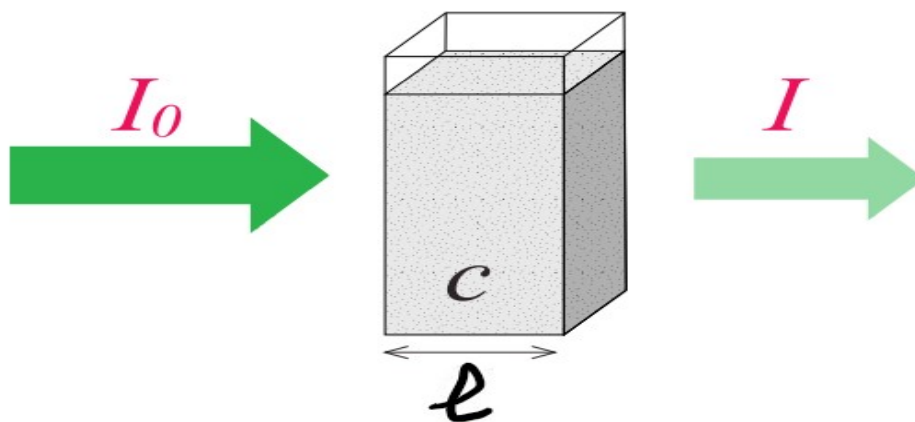
Où :

$\lambda$  : longueur d'onde à laquelle on fait la mesure

$A_{\lambda}$  : l'absorbance, sans unité

$\epsilon_\lambda$  : le coefficient d'absorption molaire ( $L.Mol^{-1}.cm^{-1}$ )

$l$  : l'épaisseur (en cm)



**Figure 6:** Diminution de l'intensité lumineuse en fonction de la concentration de la solution ainsi que la longueur d'onde.

### 2.5.2 Validation de la loi de Beer Lambert

Cette loi concerne que la fraction de la lumière absorbée, pour qu'elle soit valide, certains paramètres doivent être vérifiés et respecté :

- ✓ Les concentrations doivent être faibles (une notion d'intervalle doit être respecté  $C < 0,1 mol/l$ ).
- ✓ La lumière utilisé doit être monochrome ( $\lambda$  donnée).
- ✓ La solution ne doit être ni fluorescente ni hétérogène.
- ✓ Le soluté ne doit pas donner lieu à des transformations photochimiques.
- ✓ Le soluté ne doit pas donner d'association variable avec le solvant. [11] [12]

### 2.5.3 Le choix de la longueur d'onde

Lors de la mesure de l'absorbance, il est préférable de se placer à la longueur d'onde ( $\lambda_{max}$ ) correspondant au maximum d'absorption du composé ( $A_{max}$ ). Ce choix de longueur d'onde permet :

- **D'augmenter la sensibilité** : définie comme  $dA/dc$ , elle vaut ( $\epsilon l$ ) d'après la loi de Beer-Lambert, elle est maximale à  $\lambda_{max}$ .

- **De minimiser l'incertitude sur A** : le monochromateur n'étant pas idéal, il laisse passer un ensemble de longueurs d'ondes  $\Delta\lambda$ , appelées bandes passantes de monochromateur. L'incertitude sur l'absorbance  $\Delta A_\lambda$  est minimale au maximum d'absorption. **[12]**

### 3 Spectroscopie Infra-Rouge (IR)

#### 3.1 Définition

Le rayonnement infrarouge, est une onde électromagnétique qui s'étend de 0,8 $\mu\text{m}$  à 1000 $\mu\text{m}$ .

Il est arbitrairement divisé en 3 régions :

- 0,8 à 2,5  $\mu\text{m}$  soit pour le nombre d'onde (12500-4000 $\text{cm}^{-1}$ )  $\Rightarrow$  Proche infrarouge
- 2,5 à 25  $\mu\text{m}$  soit pour le nombre d'onde (4000-400 $\text{cm}^{-1}$ )  $\Rightarrow$  Moyen infrarouge
- 25 à 1000  $\mu\text{m}$  soit pour le nombre d'onde (400-10 $\text{cm}^{-1}$ )  $\Rightarrow$  Lointain infrarouge

La spectroscopie moyenne IR, reste la plus adaptée pour la détermination de la composition moléculaire d'un composé. [13]

#### 3.2 Principe de la spectroscopie Infrarouge

Le principe de la spectroscopie infrarouge repose sur l'absorption d'un rayonnement IR par les molécules à analyser. Les vibrations moléculaires sont à l'origine de cette absorption par la matière, car les niveaux d'énergie moléculaires vibrationnels sont séparés par des énergies qui tombent dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique.

La mise en œuvre de l'interaction d'un rayonnement infrarouge avec un échantillon, puis la détection et l'analyse spectrale de ce rayonnement après qu'il est interagi avec la matière est l'objet de la spectroscopie infrarouge.

Par conséquent, l'infra-rouge est utilisé pour l'identification des molécules organiques dont il permet de garder une empreinte digitale. Les vibrations des liaisons chimiques, spécifiques des groupements chimiques, permettent l'obtention des spectres portant l'information voulue sur la composition des substances chimiques analysées.

Ce tableau démontre la corrélation de chaque bande d'absorption avec une vibration moléculaire : [14]

**Tableau III:** Fréquences et intensités observées pour divers modes de vibration.[14]

| Vibrations   | Domaine spectral (cm <sup>-1</sup> ) | Intensité IR observée |
|--|--------------------------------------|-----------------------|
| v (O-H)  | 3650–3000                            | v                     |
| v (N-H)  | 3500–3300                            | m                     |
| v ( $\equiv$ C-H)  | 3300                                 | F                     |
| v (=C-H)   | 3100–3000                            | m                     |
| v (-C-H)   | 3000–2800                            | F                     |
| v (C $\equiv$ N)   | 2255–2220                            | F                     |
| v (C $\equiv$ C)   | 2250–2100                            | f                     |
| v (C=O)  | 1820–1680                            | TF                    |
| v (C=N)  | 1680–1610                            | m                     |
| v (C=C)  | 1675–1600                            | m                     |
| $\delta$ (N-H)   | 1650–1500                            | F                     |
| v (C=C) aromatique   | 1620–1450                            | v                     |
| v (N=N) azo  | 1450–1400                            | f                     |
| $\delta$ (CH <sub>2</sub> ), $\delta_a$ (CH <sub>3</sub> ) | 1480–1400                            | m                     |
| $\delta_s$ (CH <sub>3</sub> )                              | 1380                                 | F-m                   |
| v (C-C)  | 1300–800                             | m-f                   |
| v (C-Cl)   | 750–600                              | F                     |
| v (C-Br)   | 650–500                              | F                     |
| v (C-I)  | 600–450                              | F                     |

TF : très forte, F : forte, v : variable, m : moyenne, f : faible

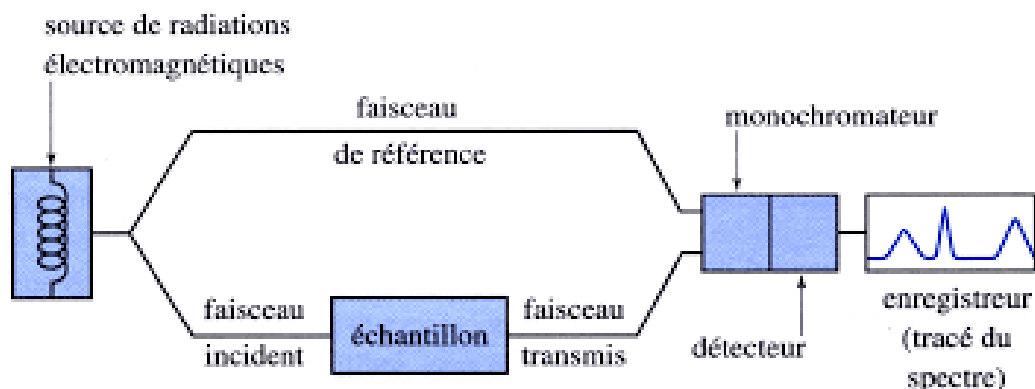
### 3.3 Appareillage

En spectrophotométrie infrarouge l'appareillage est relativement simple, compact et peu coûteux. Il nécessite :

- Une lampe émettant un faisceau de la lumière infrarouge.
- Un interféromètre permettant de s'affranchir d'un échantillon référence
- Une cellule réceptionnant l'échantillon
- Un détecteur : la détection du signal est faite par un composant assurant la conversion de la radiation incidente en un signal électrique.

Le détecteur le plus utilisé, est composé d'un cristal de phosphate et triglycine, dopé à la L-alanine dont la polarisation varie en fonction de la température.

- Un ordinateur permettant le traitement du signal obtenu



**Figure 7 :** Schéma du principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre IR.

Il existe deux techniques principales pour l'obtention d'un spectre infrarouge :

### 3.3.1 Techniques à onde continue (Continuous Waves ou CW)

Le spectromètre se présente sous la forme d'un double faisceau. Le premier est destiné à recevoir l'échantillon à analyser et le second est destiné à analyser la référence.

Nombreux sont les inconvénients de cette technique, qui :

- Nécessite un temps important puisque chaque longueur d'onde doit être traitée séparément.
- La résolution est d'autant plus grande que la vitesse de balayage est lente.
- Perte d'énergie et faible sensibilité.

Pour ces raisons, cette technique est de plus en plus abandonnée et remplacée par des appareils à transformée de Fourier. [15]

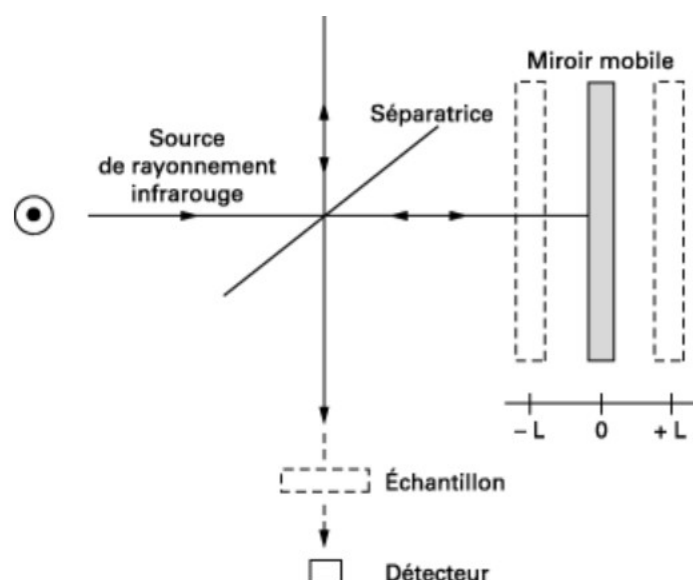
### 3.3.2 Technique à transformée de Fourier (Fourier's Transform FT)

Les spectromètres infrarouges à transformée de Fourier correspondent à un montage optique à simple faisceau qui compte comme pièce essentielle un interféromètre placé entre la source et l'échantillon. L'IRTF permet de collecter une analyse simultanée de toutes les bandes spectrales à partir de mesures interférométriques. Cependant cette technique est beaucoup plus précise, rapide mais dont la théorie sous-jacente est moins accessible. [15]

Ces avantages sont multiples :

- Rapidité : grâce à la mesure simultanée de toutes les fréquences.
- Reproductibilité et fiabilité

- Haute résolution spectrale
- Simplicité mécanique : le miroir est la seule partie mobile
- Calibrage interne : ces spectromètres sont auto-calibrés et ne nécessitent pas l'intervention d'un utilisateur.
- Excellente sensibilité. [13]



**Figure 8** : Schéma de principe d'un spectromètre à transformée de Fourier.

### 3.4 Domaine d'application de l'infrarouge

#### 3.4.1 Analyse qualitative

##### 3.4.1.1 Identification d'un composé organique

- La spectrométrie IR fournit une solution rapide à l'identification des composés, il suffit de vérifier l'identité de chaque une des bandes du spectre de référence et du spectre du produit étudié, tracés dans les mêmes conditions d'échantillonnage (gaz, liquide, ou solides) et avec des appareils de mêmes performances.

- Le nombre d'onde doit être considéré comme déterminé avec une précision de 5 à 10  $\text{cm}^{-1}$  selon les zones du spectre.

- La moindre différence structurale apparaît sur le spectre surtout au niveau des faibles nombre d'ondes (vibration de déformation).

- Il faut être attentif au fait que les échantillons doivent se trouver sous le même état. En effet, on peut observer des déplacements de fréquences entre deux états différents d'une même substance.

- D'autre part, dans le même type d'échantillonnage il s'agit d'un solide, il faut prendre garde de ne pas conclure à la non identité de deux substances au seul vu de leur spectre en phase solide, puisque des formes cristallines différentes peuvent conduire à des spectres différents. Il convient donc dans ce cas de réaliser en outre des spectres en phase liquide ou en solution. [16]

### 3.4.1.2 Analyse fonctionnelle.

L'interprétation du spectre permet de prévoir la présence de groupements biatomiques. Ce ne sont donc là. Le plus souvent, que des fractions de groupements fonctionnels et il est nécessaire de chercher dans le spectre plusieurs bandes pour conclure à la présence d'une fonction donnée. [16]

### 3.4.2 Analyse quantitative.

La loi de Beer Lambert est applicable dans l'infrarouge comme dans les autres domaines spectraux. Toutefois, dans ce cas, l'absorption non spécifique (effet calorifique) est importante et gêne la précision des mesures avec les appareils classiques, en dépit de l'utilisation de solutions concentrées, et donc de cuves très minces, limitant au maximum cette absorption parasite du solvant.

L'apparition de spectromètres à transformée de Fourier augmente considérablement les possibilités de dosage dans ce domaine. En effet, ces appareils permettent des mesures directement en absorbance, sur des quantités inférieures à 100 mg.

On choisit la bande qui sera utilisée pour l'analyse quantitative, la bande choisie doit être :

- **La plus intense**
- **La plus résolue**
- **Et la plus fine**

L'analyse quantitative est devenue très utilisée car :

- ✓ Il est facile dans le moyen IR de repérer dans un spectre de mélange des bandes spécifiques au composé à doser.
- ✓ L'application de méthodes de traitement statistiques rend cette analyse très efficace pour le proche IR.

La spectroscopie infrarouge est utilisée aussi comme moyen de détection en chromatographie liquide (CL). [16]

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

# **Chapitre IV : Matériels et Méthodes**

## Introduction

L'objectif de cette partie est de réaliser une analyse physico-chimique du diclofénac de sodium « **matière première** » et cela par le biais d'un ensemble de tests recommandés par la pharmacopée européenne, dans le but de s'assurer de sa conformité aux recommandations exigées par les textes réglementaires.

Une fois fait et jugée conforme, cette matière première sera utilisée à son tour comme référence, pour réaliser une analyse physico-chimique du diclofénac « **produit fini** », à savoir les suppositoires « **CLOFENAL 100 mg** » afin de vérifier sa conformité aux normes de la pharmacopée britannique (british pharmacopia).

## Matériels et Méthodes

### 1 Analyses sur matière première

L'objectif de ces tests est de confirmer l'identité d'une substance par comparaison avec les normes, selon la pharmacopée européenne 2008.

#### 1.1 Caractères Organoleptiques

Ce test consiste à déterminer : la forme, l'aspect, la consistance, la couleur, ainsi que la solubilité de la substance à examiner dans les différents solvants.

##### 1.1.1 Aspect

Consiste à vérifier visuellement la couleur ainsi que la consistance de la substance à examiner.

##### 1.1.2 Solubilité

C'est la quantité maximale de matière qui peut être dissoute dans un volume bien défini de solvant, exprimé en g/l ou en mol/l.

- **Réactifs utilisés :**

- ✓ Matière première : diclofénac de sodium
- ✓ Méthanol
- ✓ Ethanol
- ✓ Acétone
- ✓ Eau

- **Verrerie :**
  - ✓ Quatre fioles
- **Appareillage :**
  - ✓ Bain à Ultra Son (Advantage-Lab)



**Figure 9:** Bain à Ultrason

- **Mode opératoire :**
  - Mettre une petite quantité de diclofénac de sodium dans 4 fioles contenant respectivement l'éthanol, méthanol, l'eau et l'acétone.
  - Puis mettre les fioles dans l'ultrason (afin de dissoudre le principe actif).
  - Retirer les fioles et effectuer un simple examen visuel.



**Figure 20:** Test de solubilité du diclofénac de sodium.

## 1.2 Identification par infrarouge IR

C'est une technique d'analyse permettant la détermination structurale de la molécule en comparant le spectre de la molécule étudiée à celui de la SCR correspondant.

- **Réactifs utilisés :**
  - ✓ Principe actif : diclofénac sodique
  - ✓ KBr
- **Matériels utilisés :**
  - ✓ Mortier
  - ✓ Pince
  - ✓ Moule à pastiller (Matrice spéciale)
  - ✓ Une spatule



**Figure 31:** Matériels pour préparation de pastilles

- ✓ Presse Hydraulique : Modèle Specac®

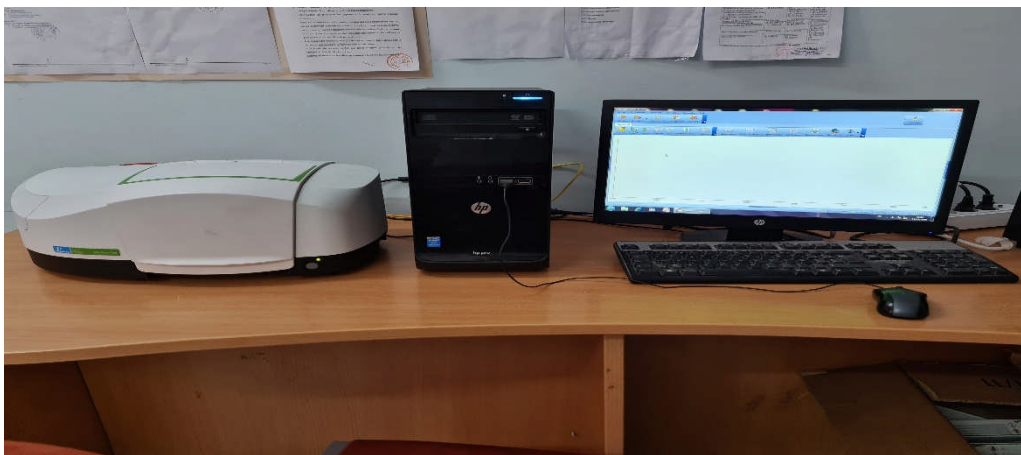


**Figure 42:** Presse hydraulique Modèle Specac®

- **Appareillage :**

- ✓ Appareils Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier Modèle PerkinElmer®

Gamme spectrale :  $4000-400\text{cm}^{-1}$



**Figure 53 :** Spectrophotomètre IR relié à un ordinateur

- **Mode opératoire :**

- ❖ **Préparation de la pastille :**

-Triturer 5mg de diclofénac de sodium avec 300-400 mg, de bromure de potassium KBr à 1% finement pulvérisé et desséché (Ces quantités suffisent pour préparer une pastille d'un diamètre de 10-15 mm et obtenir un spectre d'intensité satisfaisante.)

-Broyer soigneusement le mélange.

-Etendre uniformément le mélange dans une matrice spéciale et le soumettre à une pression jusqu'à obtention d'une pastille.



**Figure 64 :** Préparation d'une pastille.



**Figure 75 :** Appareil à pression pour pastille.

❖ **Spectre Infrarouge :**

- Une fois la pastille est réalisée, elle sera placée sur le lecteur de l'appareil IR qui est relié à un Ordinateur dans lequel s'affiche le spectre IR de notre principe actif.
- Le spectre obtenu est comparé au spectre SCR (Substance Chimique Référence).



**Figure 86 :** Pastille de diclofénac sodique.



**Figure 97 :** Lecteur de l'appareil IR pour pastille.

### **1.3 Essais limites**

#### **1.3.1 Dosage du principe actif**

Le dosage du principe actif est une technique qui permet de s'assurer de la présence de la matière active en quantité similaire aux normes.

- **Réactifs utilisés :**
  - ✓ Méthanol.
- **Verreries utilisés :**
  - ✓ Fiole 25ml
- **Appareillage :**
  - ✓ Balance de précision
  - ✓ Cuve en Quartz
  - ✓ Spectrophotométrie Ultra-violet/Visible



**Figure 108:** Spectrophotomètre UV/Visible PerkinElmer®

- **Mode opératoire :**

- Peser 1,25g de diclofénac de sodium l'aide d'une balance de précision.
- Dans une fiole de 25ml, dissoudre le diclofénac de sodium dans du méthanol, et compléter jusqu'au trait de jauge du même solvant.
- Remplir la cuve en Quartz de la solution limpide obtenue.
- La cuve est placée dans un spectrophotomètre UV/Visible.
- La solution est analysée à une longueur d'onde  $\lambda=440\text{nm}$ .

### 1.3.2 Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est la différence de masse constatée après dessiccation de la matière première exprimée en pourcentage m/m.

- **Produit utilisé :**

- ✓ Matière première : Diclofénac de sodium

- **Matériel utilisés :**

- ✓ Verre de montre
- ✓ Spatule métallique

- **Appareillage :**

- ✓ Etuve
- ✓ Balance analytique

- **Mode opératoire :**

-Mettre un verre de montre bien nettoyé dans une Etuve pendant 15 minutes, puis prendre son poids ( $P_v$ ).

-Mettre 1g de diclofénac de sodium à l'aide d'une spatule métallique dans le verre de montre ( $P_e=1g$ ).

-Le verre de montre de masse ( $P_1=P_v+P_e$ ) est placé dans une Etuve entre 100 à 105°C.

-Après 3h de temps, une deuxième pesée est effectuée ( $P_2$ ).

La perte à la dessiccation est calculée par la relation suivante :

$$\text{Perte} = [(P_1 - P_2) / P_e] * 100$$

$P_v$  : Poids du verre de montre vide (g).

$P_e$  : Poids du Diclofénac Sodique (g).

$P_1$  : Poids du verre de montre vide + poids du diclofénac sodique (g).

$P_2$  : poids du verre de montre vide + poids du diclofénac sodique (Après 3h dans l'étuve) (g).

## 2 Analyse sur produit fini : Clofénal® 100mg suppositoire

### 2.1 Caractères organoleptique

Ce test consiste à déterminer : la forme, l'aspect, la consistance ainsi que la couleur.

### 2.2 Masse moyenne

Consiste à peser 10 suppositoires à l'aide d'une balance analytique. Le poids moyen ( $P_m$ ) doit appartenir à l'intervalle :

$$P_m \in [2,033-2,247] \text{ g}$$

### 2.3 Uniformité de masse

Consiste à peser 20 suppositoires individuellement à l'aide d'une balance analytique.

Le test est conforme s'il y a deux unités ou plus qui s'écarte de 5% et aucune qui s'écarte de 10%.

### 2.4 Détermination de la teneur en diclofénac sodique par spectrophotométrie UV/Visible

L'essai consiste à déterminer la teneur individuelle en diclofénac de sodium dans les suppositoires <<CLOFENAL® 100mg>> par spectrophotométrie UV/Visible.

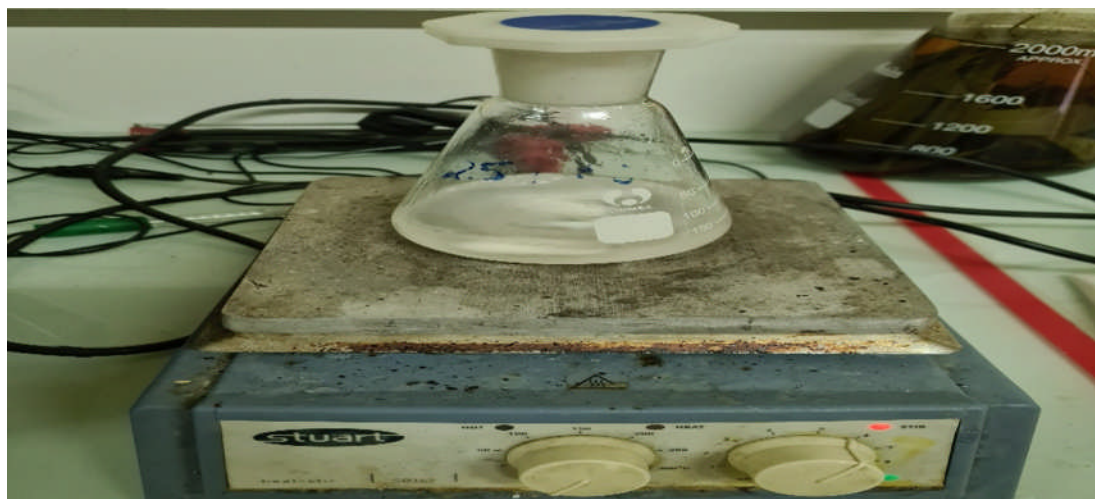
- **Réactifs utilisés.**
  - ✓ Matière première : diclofénac sodique.
  - ✓ Suppositoires de CLOFENAL 100 mg.
  - ✓ Pastilles de NaOH.
  - ✓ Eau.
  - ✓ N-hexane.
- **Verrerie utilisée.**
  - ✓ Verre de montre
  - ✓ Fiole de 50,1000ml
  - ✓ Entonnoir.
  - ✓ Erlenmeyer à col rodé
  - ✓ Becher de 50ml
  - ✓ Pipette de 25ml
  - ✓ Ampoule à décantée.
- **Appareillage.**
  - ✓ Balance analytique.
  - ✓ Agitateur magnétique.
  - ✓ Barreau magnétique.
  - ✓ Spectrophotomètre UV/Visible marque PerkinElmer®
- **Mode opératoire**
  - **Préparation du solvant de dilution (NaOH 0.1M).**
    - Peser 4g de NaOH à l'aide d'une balance analytique
    - Dissoudre dans une fiole de 1000ml le NaOH pesé avec l'eau puis compléter jusqu'au trait de jauge.
  - **Solution standard à 0,06mg/ml**
    - Dans une fiole de 50ml, peser 60mg de diclofénac de sodium standards à l'aide d'une balance analytique.
    - Dissoudre le diclofénac sodique avec un volume suffisant de NaOH 0,1M et compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.
    - Faire une dilution de 5/100 dans la soude 0,1M.



**Figure 19:** Solution standard

➤ **Dosage proprement dit (Solution échantillon)**

- Introduire 3 suppositoires de diclofénac de sodium dans un erlenmeyer à col rodé.
- Remplir le bécher de 50ml avec du NaOH 0,1M puis le verser dans l'erlenmeyer.
- Pipeter 25ml de n-hexane à l'aide d'une pipete puis le verser aussi dans l'erlenmeyer.
- Fermer l'erlenmeyer hermétiquement avec un bouchon, puis le mettre sur un agitateur mécanique (barreau magnétique), jusqu'à dispersion totale des suppositoires. La phase aqueuse doit être claire.



**Figure 110:** Dissolution des suppositoires sous agitation magnétique.

- Puis verser le contenu de l'erlenmeyer dans une ampoule à décanter et laisser séparer les deux phases.

- Soutirer environ 20ml de la phase aqueuse et faire une dilution de 2/100 dans la soude 0,1M.



**Figure 121** : Séparation de phase (Ampoule à décanter).



**Figure 132** : Solution à analyser.

- **Condition d'analyse :**
  - ✓ Longueurs d'onde d'absorption 295nm

- ✓ Longueur de trajet optique
- ✓ Cuve en Quartz de 1cm d'épaisseur
- **Séquence d'analyse :**
  - Remplir la cuve de la solution de NaOH 0,1M
  - Régler le zéro du spectrophotomètre (Blanc) avec la solution de NaOH 0,1M
  - Ensuite remplir la cuve avec la solution standard puis mesurer l'absorbance de la solution standard (6 lectures), soit  $A_{\text{standard}}$  la moyenne.
  - Le système n'est conforme que si le coefficient de variation CV (RSD en anglais, qui signifie **R**elatif **S**tandard **D**eviation) des 6 lectures d'absorbance de la solution standard est  $< 2.0\%$
  - Mesurer l'absorbance de la solution échantillon (3 lectures), soit  $A_{\text{Echantillon}}$  la moyenne

## 2.5 Etude de stabilité

L'étude de stabilité a pour but d'investiguer si les suppositoires **CLOFENAL® 100 mg** restent toujours stables en les exposants à la lumière et à des conditions extrêmes de température (chaude et froide).

### • Mode opératoire :

Construire des séries de suppositoires composées de 3 unités chaque une (3 suppositoire) puis les incuber pendant 7 jours dans des conditions de conservation divers selon le plan d'expérience suivant :

- *Série 1* : à température ambiante à l'abri de la lumière
  - Mettre 3 suppositoires dans du film aluminium bien couvert (absence de lumière) et laisser sur le bureau.
- *Série 2* : à température ambiante, exposé à la lumière
  - Mettre 3 suppositoires sur du papier aluminium et laisser à l'air libre (présence de lumière) sur le bureau
- *Série 3* : à froid et à l'abri de la lumière.
  - Mettre 3 suppositoires dans du papier aluminium bien couvert (absence de lumière), et mettre le tout dans un réfrigérateur à  $+6^{\circ}\text{C}$ .
- *Série 4* : à froid, exposé à la lumière
  - Mettre 3 suppositoires sur du papier aluminium et laisser non couvert.



**Figure 143:** Série exposé à la T<sup>re</sup> ambiante.



**Figure 144:** Série exposé au froid.

Après 7 jours, on fait une analyse spectrophotométrie pour les quatre séries afin de déterminer pour chaque série, la teneur en diclofénac sodique et cela par spectrophotométrie UV/Visible, selon le même Protocole décrit dans la rubrique dosage (vu ci-dessus).

# **Chapitre V : Résultats et discussion**

## Résultat et discussion

### 1 Analyse sur matière première (Diclofénac de sodium)

#### 1.1 Caractères organoleptique

##### 1.1.1 Aspect

**Tableau IV:** Résultat de l'aspect du diclofénac de sodium.

| Test   | Résultats   | Norme                                      | Conformité |
|--------|---|--|------------|
| Aspect | <ul style="list-style-type: none"> <li>Poudre cristalline blanche légèrement hygroscopique</li> </ul> | Poudre hygroscopique, Cristalline, blanche | Conforme   |

##### 1.1.2 Solubilité

**Tableau V:** Résultat du test de solubilité du diclofénac dans différent solvant.

| Test       | Résultats   | Norme   | conformité |
|------------|---|---|------------|
| Solubilité | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dans l'acétone : légèrement soluble</li> <li>Dans le méthanol : facilement soluble</li> <li>Dans l'éthanol : très soluble</li> <li>Dans l'eau distillé : faiblement soluble</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Acétone : légèrement soluble</li> <li>Méthanol : facilement soluble</li> <li>Ethanol : soluble</li> <li>eau : peu soluble</li> </ul> | Conforme   |

D'après les résultats obtenus (Aspect et solubilité), on déduit que notre matière première est conforme aux normes énoncées dans la pharmacopée européenne.

#### 1.2 Identification par infrarouge

Après l'analyse par infrarouge, on a obtenu un spectre de la matière première (Diclofénac de sodium) qu'on va comparer avec le spectre SCR et déduire la conformité de la substance active.

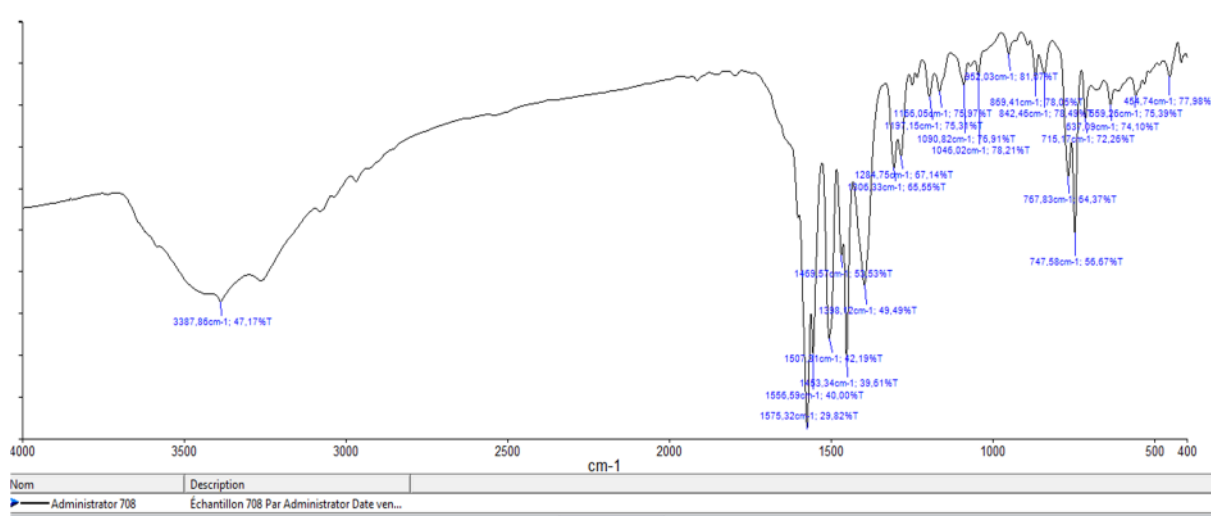


Figure 165: Spectre Infrarouge du diclofénac de sodium analysé.

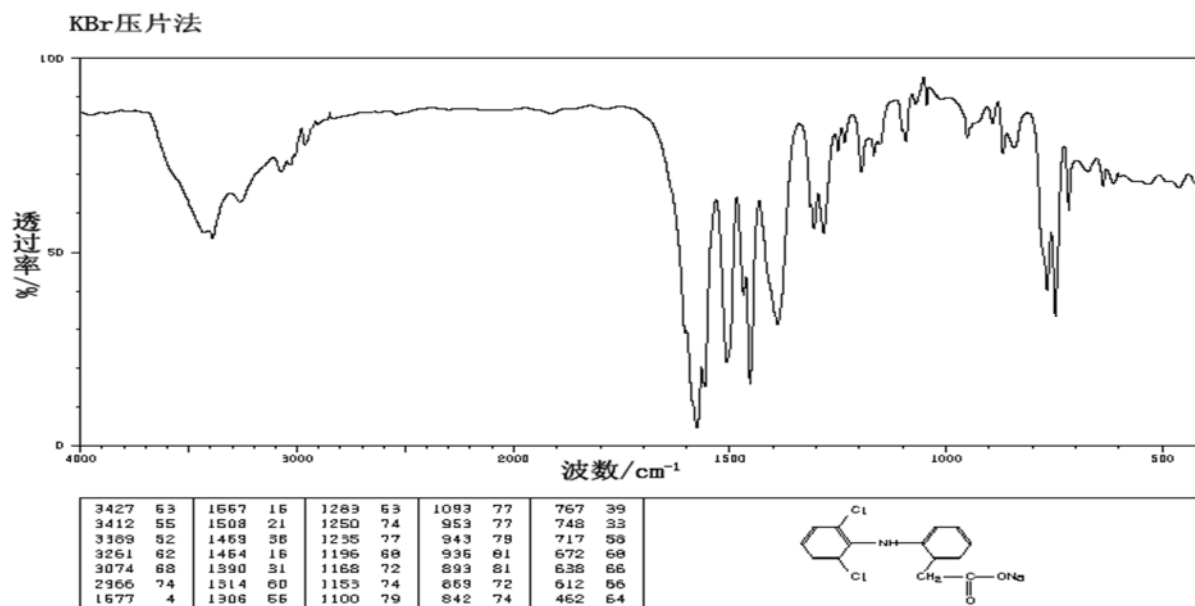


Figure 176: Spectre Infrarouge SCR du diclofénac de sodium.

Les résultats du spectre obtenu montrent une concordance avec le spectre SCR dans les bandes observées en largeur et en nombre d'onde, ce qui confirme bien que la matière première analysée correspond au diclofénac sodique.

### 1.3 Les essais limites

#### ➤ Dosage de la matière première

**Tableau VI:** Résultat de l'analyse par spectrophotométrie UV/Visible.

| Analyse                                    | Résultat | Norme                      | Conformité |
|--|----------|----------------------------|------------|
| Dosage<br>spectrophotométrie<br>UV/visible | A=0,05   | Absorbance a<br>440nm<0,05 | conforme   |

L'analyse par spectrophotométrie UV/Vis a permis d'obtenir une absorbance  $A = 0,05 \leq 0,05$  (à une longueur d'onde  $\lambda = 440$  nm) ce qui est à la limite supérieure de la norme. Donc notre échantillon est conforme aux normes.

#### ➤ Perte a la dessiccation

La loi qui nous permet de calculer le pourcentage de la perte à la dessiccation est la suivante :

$$\text{Perte} = [(P_1 - P_2) / P_e] * 100$$

$P_v$  : Poids du verre de montre vide (g).

$P_e$  : Poids du Diclofénac Sodique (g).

$P_1$  : Poids du verre de montre vide + poids du diclofénac sodique (g).

$P_2$  : poids du verre de montre vide + poids du diclofénac sodique (Après 3h dans l'étuve)  
(g).

Les valeurs obtenues :

$P_v$  : 32,670g

$P_e$  : 1g

$P_1$  : 33,670g

$P_2$  : 33,574g

Calculs :

$$\text{Perte} = [(P_1 - P_2) / P_e] * 100 = 9,6\%$$

**Tableau VII:** Résultat de la perte à la dessiccation.

| test                    | Résultat | Norme          | conformité   |
|-------------------------|----------|----------------|--------------|
| Perte a la dessiccation | P= 9,6%  | $P \leq 0,5\%$ | Non conforme |

Les résultats obtenus pour ce test de perte à la dessiccation sont non conformes aux normes données par la pharmacopée britannique 2009, ceci est dû à l'humidité de l'environnement de stockage (mal conservée)

## 2 Analyse du produit fini (CLOFENAL<sup>®</sup> suppositoire 100mg)

### 2.1 Caractères organoleptiques :

#### ➤ Aspect

**Tableau VIII:** Résultats de l'aspect des suppositoires

| Test   | Résultat  | Norme   | Conformité |
|--------|---|---|------------|
| Aspect | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suppositoire blanc, lisse</li> <li>• Forme conique (torpille)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suppositoire blanc lisse légèrement brillant de forme torpille.</li> </ul> | Conforme   |

L'aspect des suppositoires est conforme aux normes énoncées dans la pharmacopée britannique.

### 2.2 Masse moyenne

Les masses des 10 suppositoires sont citées ci-dessous :

**Tableau IX:** Masses des suppositoires

|                             |       |       |       |       |       |       |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Masse des suppositoires (g) | 2,123 | 2,130 | 2,128 | 2,147 | 2,158 | 2,116 |
|                             | 2,121 | 2,150 | 2,090 | 2,071 |       |       |

Le poids moyen (Pm) doit appartenir à l'intervalle :

$$Pm \in [2,033-2,247] \text{ g}$$

$$Pm = \sum \text{Masse} / \text{nbre de suppositoires}$$

$$Pm = 2,123 \text{ g}$$

D'après les résultats on constate que le poids moyen appartient à l'intervalle donné, donc la masse des suppositoires pesés sont dans les normes.

### 2.3 Uniformité de masse

**Tableau X:** Les intervalles de conformité de l'uniformité de masse.

| Poids moyen (g) | Intervalle de 5% | Intervalle de 10% |
|-----------------|------------------|-------------------|
| 2,123           | [2,017- 2,229]   | [1,911- 2,335]    |

**Tableau XI:** Résultats de l'uniformité de masse des suppositoires.

| Masse des suppositoires (g)   | Résultats  | Normes   | conformité |
|---|--|--|------------|
| 2,085 2,083 2,085<br>2,085 2,092 2,098<br>2,108 2,103 2,097<br>2,107 2,106 2,113<br>2,123 2,132 2,107<br>2,123 2,127 2,136<br>2,100 2,102 | Aucun suppositoire ne sort de l'intervalle $\pm 5\%$ du poids moyen et aucun ne sort de l'intervalle de $\pm 10\%$ . | Deux unités ou plus peuvent s'écarter de $\pm 5\%$ et aucune qui s'écarter de $\pm 10\%$ . | Conforme   |

Les résultats obtenus sont conformes aux normes

### 2.4 Uniformité de teneur en diclofénac de sodium par spectrophotométrie UV/Visible

Résultat de l'analyse :

- Poids de la préparation standard  $PE_{\text{stand}}$ : 59mg
- Absorbance moyenne de la solution standard  $Sol_{\text{stand}}$  : 0,983
- Absorbance de la solution échantillon : 0,6888

Le système n'est conforme que si le coefficient CV (**RSD** en anglais, qui signifie **Relatif Standard Deviation**) des 6 lectures d'absorbance de la solution standard est  $< 2.0\%$ .

➤ Calcul du coefficient de variation dans le tableau ci-dessous A

Sachant que :

$$A_{moy} = \sum A_i / n$$

$$\text{Ecart type} : \sigma = \sqrt{\vartheta}$$

$$\text{La variance} : \vartheta = 1/n - 1 \sum (A_{moy} - A_i)^2$$

$$\text{Coefficient de variation} : C\vartheta = (\sigma / A_{moy}) \times 100$$

**Tableau XII:** Calcul du coefficient de variation avec le logiciel EXCEL.

| Lecture | Absorbance | (A <sub>moy</sub> -A <sub>i</sub> ) | (A <sub>moy</sub> -A <sub>i</sub> ) <sup>2</sup> |  |  |  |
|---------|------------|-------------------------------------|--|--|--|--|
| 1       | 0,982      | 0,001                               | 0,00000  |  |  |  |
| 2       | 0,984      | -0,001                              | 0,00000  |  |  |  |
| 3       | 0,983      | 0,000                               | 0,00000  |  |  |  |
| 4       | 0,980      | 0,003                               | 0,00001  |  |  |  |
| 5       | 0,987      | -0,004                              | 0,00001  |  |  |  |
| 6       | 0,983      | 0,000                               | 0,00000  |  |  |  |
| A moyen | 0,983      | $\sum(A_{moy}-A_i)^2$               | 0,00003  |  |  |  |
|         |            | Variance                            | 0,00001  |  |  |  |
|         |            | Ecart type                          | 0,00232  |  |  |  |
|         |            | coeff de var                        | 0,00236  |  |  |  |
|         |            | Cv                                  | 0,23563  |  |  |  |

**Résultat :**

$$C\vartheta = (\sigma / A_{moy}) \times 100 = 0,23\%$$

Le coefficient CV des 6 lectures d'absorbances de la solution échantillon est < 2% donc la condition est satisfaite.

➤ **Calcul de la teneur en diclofénac par suppositoire :**

Selon la loi de Beer Lambert ( $A = \epsilon \cdot C \cdot l$ ), les absorbances de la solution échantillon et la préparation standard respectives sont :

$$A_{ech} = \epsilon \cdot C_{ech} \cdot l$$

$$A_{stand} = \epsilon \cdot C_{stand} \cdot L$$

$$\text{Donc} : (A_{ech} / A_{stand}) = (C_{ech} / C_{stand}) \rightarrow \text{d'ou} : C_{ech} = C_{stand} \times (A_{ech} / A_{stand}) \dots \dots \dots (1)$$

D'autres part on a :

$$C_{ech} = (Tn/50) \times (2/100) \text{ et } C_{stand} = (PE_{stand}/50) \times (5/100) \dots \dots \dots (2)$$

On remplace (2) dans (1), on obtient :

$$(T_n/50) \times (2/100) = (PE_{\text{stand}}/50) \times (5/100) \times (A_{\text{ech}}/A_{\text{stand}})$$

D'où :  $T_n = 5/2 \times PE_{\text{stand}} \times (A_{\text{ech}}/A_{\text{stand}}) = 5/2 \times 59 \times (0,688/0,983) = 103,23 \text{ mg/suppositoire}$

$$T_n = 5/2 \times PE_{\text{stand}} \times (A_{\text{ech}}/A_{\text{stand}})$$

$T_n = 103,23 \text{ mg/suppositoire}$

**Tableau XIII:** Résultat du test de teneur en diclofénac de sodium par suppositoire

| Test                      | Résultat (mg) | Norme (mg) | conformité |
|---------------------------|---------------|------------|------------|
| Uniformité de teneur (mg) | 103,23        | [95-105]   | conforme   |

La pharmacopée britannique définit un intervalle de conformité de 100mg +/- 5%, soit un intervalle de (95-105) mg

D'après les résultats obtenus, on déduit que la teneur en diclofénac de sodium dans les suppositoires de CLOFENAL 100mg est conforme aux normes de la pharmacopée britannique.

## 2.5 Etudes de stabilité des suppositoires

**Tableau XIV:** Résultat des absorbances du test de stabilité.

| Condition              | Température ambiante | Température du frigidaire |
|------------------------|----------------------|---------------------------|
| A l'abri de la lumière | A1= -1,938           | A3= -1,970                |
| Exposé à la lumière    | A2= -2,245           | A4=-1,919                 |

-On constate que les absorbances obtenues (valeurs négatives) avec les quatre séries sont toutes inférieures à l'absorbance mesurée sur les suppositoires frais (rubrique dosage) ( $A=0,688$ ) ce qui indique que le diclofénac est très peu stable et se décompose très rapidement avec le temps.

-Les valeurs négatives sont dues aux concentrations de diclofénac sodique dans les suppositoires qui est extrêmement faibles ce qui donne des transmittances supérieures à 100%.

-A température ambiante, on constate que l'absorbance de la série exposée à la lumière (-2,245) est inférieure à celle de la série conservée à l'abri de la lumière (-1,938).

Cela prouve que la lumière dégrade le diclofénac sodique d'où la différence d'absorbance entre ces deux séries → Les suppositoires CLOFENAL 100mg sont sensibles à la lumière et perdent leurs stabilité en lui étant exposés.

-A température réfrigérée, la série exposée à la lumière et celle abritée donnent des absorbances suffisamment proche ((-1,919) et (-1,970) respectivement), cela est dû au fait que la lumière est trop faible à l'intérieur du réfrigérateur (lampe ne s'allumant qu'au moment de l'ouverture de la porte du réfrigérateur) → similitude des conditions opératoires impliquent valeurs d'absorbances suffisamment proches.

# **CONCLUSION**

## Conclusion

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments très répandus sur le marché mondial en général, et algérien en particulier.

Ils existent sous différentes formes pharmaceutiques : comprimés, gélules, patchs, suppositoires...

Dans ce travail, on a procédé à l'analyse physico-chimique d'un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en premier lieu sous forme de matière première « DICLOFENAC SODIQUE » puis en second lieu sous forme de produit fini, « CLOFENAL<sup>®</sup> 100mg » sous forme de suppositoires.

L'analyse physico-chimique de la matière première a porté sur : le control des caractères organoleptiques (aspect, solubilité), l'identification par infrarouge, le dosage par spectrophotométrie UV/Visible ainsi que la perte à la dessiccation.

Mise à part la perte à la dessiccation qui est sur-normée en raison du taux d'humidité du lieu de conservation de la matière première qui est élevée, le reste des essais est conformes aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

L'analyse physico-chimique du produit fini a porté sur : le control des caractères organoleptiques (aspect, solubilité), l'uniformité de masse, le dosage par spectrophotométrie UV/Visible ainsi que l'étude de stabilité à deux facteurs (température, lumière).

L'ensemble des tests a donné des résultats conformes aux normes de la pharmacopée britannique.

L'étude de stabilité a révélé que le diclofénac sodique est photosensible et se dégrade rapidement sous l'effet de la lumière, ce qui justifie l'emploi des feuilles d'aluminium comme article de conditionnement primaire des suppositoires « CLOFENAL 100mg » afin d'assurer une bonne opacité et ainsi une meilleure conservation du médicament.

## Références Bibliographiques

- [1] **GOIRAND F., BARDON. (2011).** Cahier des sciences infirmière. Pharmacologie et thérapeutique.
- [2] **BUXERAUD J. (2008).** Actualité pharmaceutique. Cahier scientifique de substitution.
- [3] **British Pharmacopia (2009).** Diclofénac de sodium. P-1893.
- [4] **Base de données publique des médicaments.** Résumé des caractéristiques du produit : voltarène 100 mg, suppositoire. Consulté le 28/06/2021.Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- [5] **JAUIN V., RODDIER J.D.** Mise en forme des médicaments : formulation et fabrication des suppositoires.2<sup>ème</sup> éd. p77-9.
- [6] **HIR A, CHAUNEIL J.C., BROUSSARD D. (2011).** Pharmacie galénique : Bonne pratique de fabrication des médicaments .9<sup>ème</sup> éd. p329-318.
- [7] **Equipe Magazine Science. (2018).** Science humaine et médicales. Excipients pour pommade et suppositoire. Consulté le 05/05/2021.disponible sur [www.magazines science.com](http://www.magazines science.com).
- [8] **MONTAGNAC E. (2010).** Galénique. Formes pharmaceutiques : avantages et inconvénients des suppositoires.
- [9] **BENEDETTO D., BREUIL P.** Techniques d'analyse : spectrophotométrie d'absorption dans l'UV et le visible.
- [10] **TOLEDO M. (2016).** UV/VIS Spectrophotometry. Fundamental and application.
- [11] **ROUESSAC F., ROUESSAC A.** Analyse chimique. Méthodes et techniques instrumentales DUNOD.7<sup>ème</sup> éd.
- [12] **CHERIFI C., OULD MOHAMED A. (2014).** Mise au point et validation d'une méthode de dosage du lactose dans un produit fini sirop par spectrophotométrie UV/Visible. Mémoire. Université Mouloud Mammeri.

**[13] BOUHADOUN A., BOUMRAR N. (2017).** Identification des différents types de calcul urinaire par spectrophotométrie infrarouge dans le cadre de l'exploration de la lithiase urinaire. Thèse. Université Mouloud Mammeri.

**[14]** Comprendre la spectroscopie infrarouge. Consulté le 02/06/2021. Disponible sur [www.photonique.com](http://www.photonique.com)

**[15] AYATI F., TOUZOURT S. (2020).** Cours Master chimie pharmaceutique : équipement de production et contrôle de qualité Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.

**[16] ROUESSAC F., ROUESSAC A., CRUCHE D. (2001).** Analyse chimique : Méthodes et techniques instrumentales modernes Masson 2<sup>ème</sup> éd.

## Résumé

Le CLOFENAL<sup>®</sup> est un anti-inflammatoire non stéroïdien de forme suppositoire pour une utilisation par voie rectale. Le Diclofénac de sodium est la substance active de ce médicament largement utilisé dans le monde pour son effet anti-inflammatoire mais aussi pour son effet antalgique et antipyrétique.

L'objectif de ce travail est d'effectuer des analyses physico-chimiques sur la matière première Diclofénac de sodium et sur le produit fini Suppositoire CLOFENAL<sup>®</sup> 100mg, et les comparer aux normes exigées par la pharmacopée.

Les résultats obtenus sur la matière première sont satisfaisants mise à part la perte à la dessiccation qui montre une teneur importante en eau dû à la conservation du Diclofénac de sodium dans un milieu humide. Quant au produit fini, l'analyse a prouvé sa forte photosensibilité, d'où l'intérêt de le garder à l'abri de la lumière.

**Mots clé :** Anti-inflammatoire, Diclofénac de sodium, spectrophotométrie UV/Visible et Infrarouge, Analyses physico-chimiques, Contrôle qualité.

## Abstract

CLOFANAL is a nonsteroidal anti-inflammatory drug in suppository form for rectal use. Diclofenac sodium is the active substance of this drug widely used in the world for its anti-inflammatory effect but also for its analgesic and antipyretic effect.

The objective of this work is to perform physicochemical analyzes on the raw material Diclofenac sodium and on the finished product Suppository CLOFENAL 100mg, and compare them with standards required by the pharmacopoeia.

The results obtained on the raw material are satisfactory apart from the loss on drying which shows a high water content due to the storage of sodium diclofenac in a humid environment. As for the finished product, the analysis proved its strong photosensitivity, hence the interest of keeping it away from light.

**Keywords:** Anti-inflammatory, Sodium diclofenac UV/Visible and Infrared, Spectrophotometry, Physico-chemical analyzes, Quality control.