

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE**
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**
UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA - BOUMERDES



Faculté de Technologie

Mémoire En vue de l'obtention du diplôme **MASTER**

Département : GENIE DES PROCÉDES

Option : Génie chimique

Thème

***Fabrication et Contrôle qualité d'un médicament
sous forme suppositoire «CLOFENAL® 100mg »***

Réalisé par :

REZZAG LEBZA NOUR EZZAHRA

RACHEDI CHAIMA

Promotrice : M^{me} AISSAT.F

Année universitaire : 2021/2022



Remerciements

Nous remercions le bon **Dieu**, tout puissant, qui nous a donné la force et la patience pour dépasser toutes les difficultés et terminer ce modeste travail.

Nous tenons compte à remercier tout particulièrement :

Notre promotrice Madame **AISSAT .F** d'avoir accepté de nous encadrer sans la moindre hésitation aussi pour le temps qu'elle nous a consacré et pour l'aide et les conseils qu'elle nous a apporté pour rédiger ce mémoire.

Monsieur **AKSAS** chef département Génie des procédés et tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation tout au long de notre cursus universitaire.

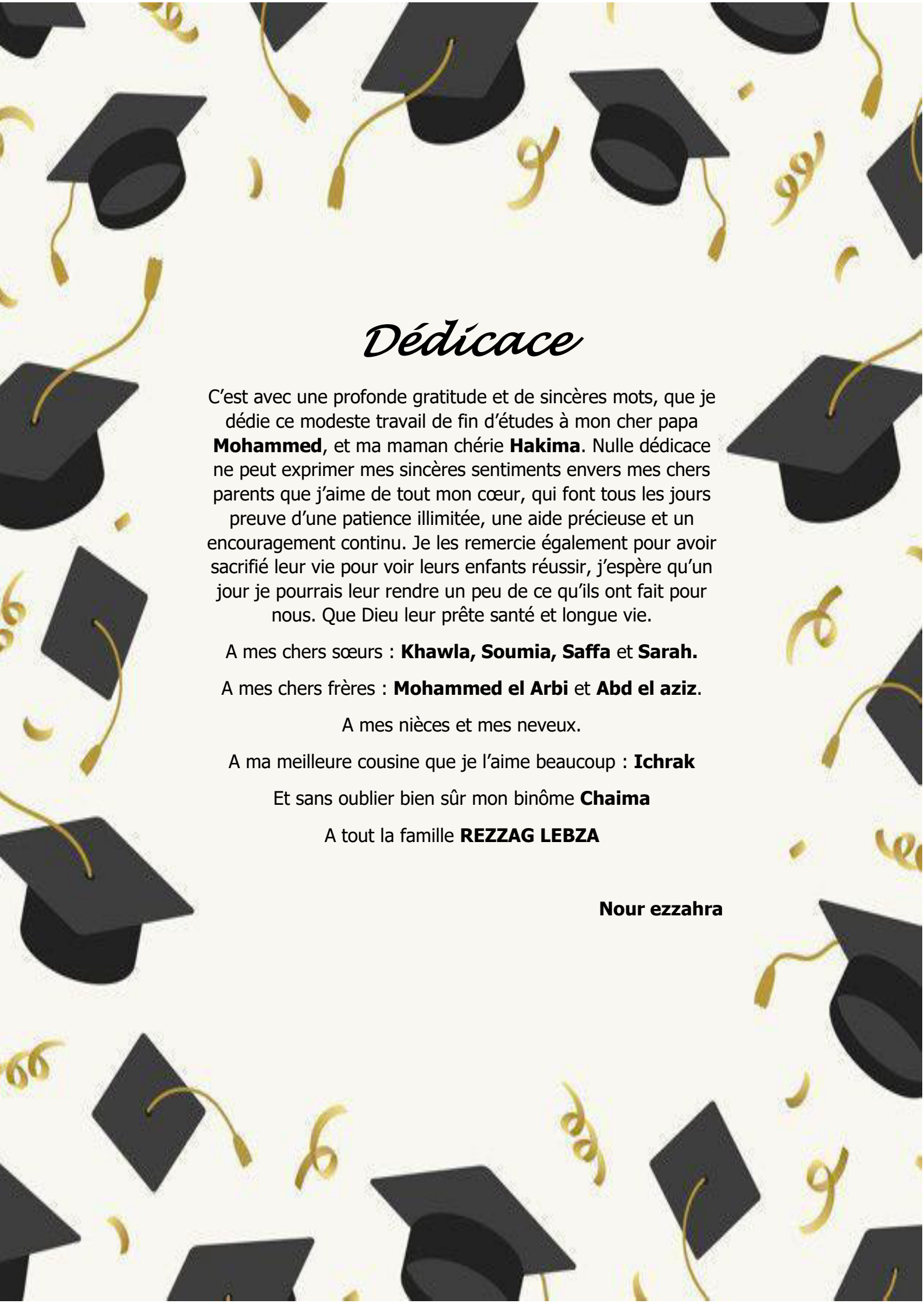
Nous voudrions remercier du fond du cœur Madame **KAID** qui a été gentille avec nous, qui nous a soutenu et encouragé, aidé à tenir le coup dans les moments les plus difficiles.

Nous tenons également à remercier Monsieur **BEY AMINE** directeur de site de production GDC pour nous avoir accueillies et nous avoir permis d'accomplir notre stage au sein de SAIDAL.

Nos remerciements s'adressent à Monsieur **NOUAS** sous-directeur contrôle qualité, madame **Wafa** chef département physico-chimie.

Ainsi que l'ensemble du personnel du laboratoire Djalil, Rezki, Yousef, Fadoua. Le chef de l'atelier suppositoires et Madame **CHADER** chef service de stérilité.

Nos **remerciements** les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'élaboration de ce mémoire.



Dédicace

C'est avec une profonde gratitude et de sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'études à mon cher papa **Mohammed**, et ma maman chérie **Hakima**. Nulle dédicace ne peut exprimer mes sincères sentiments envers mes chers parents que j'aime de tout mon cœur, qui font tous les jours preuve d'une patience illimitée, une aide précieuse et un encouragement continu. Je les remercie également pour avoir sacrifié leur vie pour voir leurs enfants réussir, j'espère qu'un jour je pourrais leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour nous. Que Dieu leur prête santé et longue vie.

A mes chers sœurs : **Khawla, Soumia, Saffa** et **Sarah**.

A mes chers frères : **Mohammed el Arbi** et **Abd el aziz**.

A mes nièces et mes neveux.

A ma meilleure cousine que je l'aime beaucoup : **Ichrak**

Et sans oublier bien sûr mon binôme **Chaima**

A tout la famille **REZZAG LEBZA**

Nour ezzahra



Dédicace

C'est avec grand amour et profonde gratitude que je dédie ce mémoire de fin d'études à :
La plus belle créature que Dieu a créée sur terre,

À ma chère maman Salima!

La source de tendresse, de patience et de générosité qui m'a entouré d'amour et qui fait
tout pour ma réussite, que dieu la garde

À mon cher papa Hamid !

Qui m'a aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui, que dieu le garde et le protège

Ce travail est le fruit de vos sacrifices votre soutien inconditionnel et vos précieux
conseils je prie DIEU le bon de veiller sur vous en espérant que vous serez toujours fiers
de moi.

Merci d'être mes parents.

Une dédicace spéciale à mes chères frères Abdenour et Abdellatif et ma sœur Abir à qui
je souhaite un avenir radieux plein de réussite

A mes grands-parents Houria et Ahmed que Dieu vous donne bonne santé et
Longue vie parmi nous

A ma tante Soumia et son mari Djalal et ses filles : Nouha, Katr Ennada, Hiba

A ma chère binôme Zahra pour tous les souvenirs, et tous les moments que nous avons
passés ensemble

Je ne peux clôturer la page des dédicaces sans évoquer mes chères amies intimes :

Ilhem, Khaoula, Wafa, Dalal, Youssa

Avec qui j'ai partagé des moments inoubliables à qui je souhaite la réussite dans leurs
vies professionnelle et privée.

A tous ceux qui me sont chers

Chaima

Résumé

Pour obtenir toujours le même effet thérapeutique avec le même médicament, celui-ci doit avoir des caractéristiques constantes et bien définies. La stabilité des propriétés est obtenue grâce au contrôle qualité du médicament à tous les stades de sa fabrication et au contrôle des matières premières utilisées dans sa fabrication.

Afin de garantir la qualité et la quantité de cet objectif de la fabrication à la vente, SAIDAL Industries est soumis à un haut niveau d'assurance qualité conformément à l'application des règles de bonnes pratiques de fabrication, et de bonnes pratiques de laboratoire.

L'objectif de notre étude est de suivre des étapes de production et le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique du suppositoire «CLOFENAL 100mg», fabriqué par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL de Gué de Constantine. Ce contrôle a pour rôle de vérifier la bonne qualité du produit.

Les résultats de cette étude sont totalement conformes aux normes décrites par la pharmacopée européenne 2017 et le dossier pharmaceutique interne et traduisent une bonne qualité physico-chimique des matières premières et du produit fini et une qualité microbiologique parfaite pour le produit fini.

Mots clés : bonnes pratiques de fabrication, bonnes pratiques de laboratoire, contrôle qualité, physico-chimique, microbiologique.

Abstract

Always obtain the same therapeutic effect with the same drug , it must have constant and well-defined characteristics. The stability of the properties is obtained thanks to the quality control of the drug at all stages of its manufacture and the control of the raw materials used in its manufacture.

In order to guarantee the quality and quantity of this objective from manufacture to sale, SAIDAL Industries is subject to a high level of quality assurance in accordance with the application of the rules of good manufacturing practices, and good laboratory practices.

The objective of our study is to follow the stages of production and the physico-chemical and microbiological quality control of the suppository "CLOFENAL 100mg", manufactured by the pharmaceutical company SAIDAL of Gué de Constantine. The role of this control is to verify the good quality of the product.

The results of this study are fully compliant with the standards described by the European Pharmacopoeia 2017 and the internal pharmaceutical file and reflect a good physico-chemical quality of the raw materials and finished product and a perfect microbiological quality for the finished product.

Key words : good manufacturing practices, good laboratory practices, quality control, physico-chemical, microbiological

الملخص

للحصول دائمًا على نفس التأثير العلاجي باستخدام نفس الدواء، يجب أن يكون له خصائص ثابتة ومحددة جيدًا. يتم الحصول على ثبات الخصائص بفضل مراقبة جودة الدواء في جميع مراحل تصنيعه والتحكم في المواد الخام المستخدمة في تصنيعه. من أجل ضمان جودة وكمية هذا الهدف من التصنيع إلى البيع، تخضع هذه الصناعات لمستوى عالٍ من ضمان الجودة وفقًا لتطبيق قواعد ممارسات التصنيع الجيدة والممارسات المختبرية الجيدة.

الهدف من دراستنا هو متابعة مراحل الإنتاج ومراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية للتحاميل "كلوفينال 100 مغ"، المصنعة من قبل شركة الأدوية صيدال (جسر قسنطينة) في يتمثل دور عنصر التحكم هذا في التحقق من الجودة الجيدة للمنتج.

نتائج هذه الدراسة متوافقة تمامًا مع المعايير الموصوفة في دستور الأدوية الأوروبي 2017 والملف الصيدلاني الداخلي وتعكس جودة فيزيائية-كيميائية جيدة للمواد الخام والمنتج النهائي وجودة ميكروبيولوجية مثالية للمنتج النهائي.

الكلمات المفتاحية: ممارسات التصنيع الجيدة، والممارسات المختبرية الجيدة، مراقبة الجودة، الفيزيائية الكيميائية، المكروبيولوجية.

Sommaire

Remerciement

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....1

Partie théorique

Présentation de l'unité BIOTIC du groupe SAIDAL

I. Présentation du groupe SAIDAL.....	2
I.1 Filiales BIOTIC.....	2
I.2 Filiale BIOTIC de Gué de Constantine.....	2
I.2.1Présentation.....	2
I.2.2 Situation géographique	3
I.2.3 Infrastructure de l'usine.....	3

Chapitre I : Généralités sur le médicament et contrôle de qualité

I. Le Médicament.....	4
I.1Définition de médicament.....	4
I.2 Source des médicaments.....	4
I.2.1 Médicaments d'origine minérale.....	4
I.2.2Médicaments d'origine biotechnologique.....	4
I.2.3Médicaments d'origine microbiologique.....	4
I.2.4 Médicament d'origine synthétique.....	4
I.3 Composition de Médicament.....	5
I.3.1 Principe actif	5
I.3.2 Excipient.....	5
I.4 Dénomination	6
I.4.1 Dénomination scientifique ou chimique.....	6
I.4.2 La dénomination commerciale ou spéciale	6
I.4.3 La dénomination commune internationale (DCI)	6
I.5 Classification des médicaments.....	7
I.6 les voies d'administration des médicaments.....	8
I.7 Les formes pharmaceutiques.....	8
I.7.1 Les formes liquides.....	9
I.7.2. Les formes solides.....	10
I.7.3 Les formes semi solides.....	10
I.7.3.3 Les suppositoires.....	11
I.7.3.3.1 Définition.....	11
I.7.3.3.2 Les avantages et les inconvénients des suppositoires.....	12

I.7.3.3.3 la voie rectale.....	12
I.7.3.3.4 Excipients utilisées pour la fabrication de suppo.....	13
I.7.3.3.5 Les propriétés des excipients.....	13
I.7.3.3.6 Mode d'action des suppositoires.....	14
II. Contrôle de qualité d'un médicament	15
II.1 définition d'une qualité.....	15
II.2 définition de contrôle de qualité d'un médicament.....	15
II.3 Le but du contrôle de qualité	15
II.4 Principes du contrôle de qualité	15
II.5 Contrôle physicochimique	15
II.6 Contrôle microbiologique	16
II.7 Assurance qualité	16
II.8 La pharmacopée	16
II.9 Les bonnes pratiques de fabrication BPF.....	17
II.10 Les bonnes pratiques de laboratoire BPL	17

Chapitre II : présentation de CLOFENAL ®100mg

II. Introduction.....	18
II.1 Inflammation et réaction inflammatoire.....	18
II.1.1 Inflammation.....	18
II.1.2 Définition de réaction inflammatoire	18
II.2 Définition des anti-inflammatoires.....	19
II.2.1 But de l'utilisation des anti-inflammatoires.....	19
II.2.2 types d'anti-inflammatoires	19
II.2.2.1 Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes (AIS)	19
II.2.2.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	19
II.3 Métabolisme et élimination.....	19
II.4. Pharmacodynamique des AINS.....	20
II.4.1 Action antipyrétique.....	20
II.4.2 Action antalgique.....	20
II.4.3 Action anti- inflammatoire.....	20
II.5 Mécanisme d'action.....	20
II.6 Risques lié à la consommation des AINS.....	20
II.7 CLOFENAL ®100mg.....	21
II.7.1 Définition.....	21
II.7.2 forme et présentation.....	21
II.7.3 Composition du CLOFENAL ®100mg.....	21
II.7.4 Les propriétés physicochi20miques de diclofénac sodique	22
II.7.4.1 Propriétés.....	22
II.8 Toxicité de diclofénac sodique.....	22
II.9 Indication de CLOENAL.....	23
II.10 Contre-indications de CLOFENAL.....	23
II.11 Posologie et mode d'administration.....	23

Partie pratique

Chapitre I : Matériels et méthodes

I. Procédé de fabrication de CLOFENAL ® 100 mg	24
II. Matériels et méthodes de contrôle	27
II.1 Matériaux.....	27
II.2 Méthodes	27
II.2.1 Echantillonnage et prélèvement	27
II.2.1.1 Matières premières	27
II.2.2.2 Produit fini	27
III. Contrôle physico-chimique.....	27
III.1 Contrôle des matières premières.....	27
III.1.1 Excipient « Glycérides hémi synthétiques ou SUPPOCIRE®AM.....	28
Caractères organoleptique	29
a) impuretés à réaction alcaline.....	30
b) Indice d'acide.....	30
c) indice de peroxyde.....	31
d) indice d'iode.....	31
e) indice de saponification.....	32
f) indice d'hydroxyle.....	34
g) point de fusion.....	35
h) cendres sulfurique.....	35
III.1.2 principe actif (diclofénac sodique)	37
Caractères organoleptique	37
Identification par Spectrophotométrie infrarouge (IR)	39
a. Mesure de la perte à la dessiccation.....	40
b. Dosage de principe actif.....	41
c. Aspect de la solution.....	43
III.2 Contrôle de produit fini CLOFENAL 100mg	44
III.2.1 Caractères organoleptiques.....	44
III.2.2 Masse moyenne.....	44
III.2.3 Uniformité de masse.....	45
III.2.4 Dosage de suppositoire par titrimétrie.....	45
III.2.5 Liquéfaction des suppositoires.....	46
III.2.6 Désagrégation des suppositoires.....	46
IV. Contrôle microbiologie.....	48
IV.1 Contrôle microbiologie de produit fini.....	48

IV.1.2 Méthode.....	48
IV.1.2.1 Dénombrement des germes viables totaux.....	48
IV.1.2.1.1 Préparation de l'échantillon.....	48
IV.1.2.1.2 Dénombrement sur plaques.....	48
IV.1.2.1.3 Lecture.....	49
IV.1.2.2 Recherche de micro-organismes spécifiés, Escherichia coli.....	49

Chapitre II : Résultats et interprétation

I. Résultats et discussions.....	50
I.1. Contrôle physico chimique.....	50
I.1.1 Matières premières.....	50
I.1.1.1 Excipient (suppo cire AM).....	50
I.1.1.2 Principe actif (diclofénac sodique).....	53
I.1.2 Produit fini CLOFENAL 100 mg.....	56
I.2 Contrôle microbiologique de produit fini.....	57
Conclusion générale	58

Références bibliographiques

Annexe 1

Annexe 2

Annexe 3

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Principaux segments pour la DCI et leurs significations.....	6
Tableau II.1 : Résultats des caractères organoleptique de l'excipient (suppo cire AM).....	50
Tableau II.2 : Résultats des essais limites de l'excipient.....	51
Tableau II.3 : Résultats des caractères organoleptiques de PA.....	53
Tableau II.4 : Résultats d'identification de PA.....	54
Tableau II.5 : Résultats des essais limites du PA.....	54
Tableau II.6 : Résultats d'analyse de produit fini.....	56
Tableau II.7 : Résultats de test microbiologique de suppositoire CLOFENAL 100mg.....	57

Liste des figures

Figure I : Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique (Google Maps par satellite).....	3
Figure I.1 : Mise en forme d'un médicament.....	5
Figure I.2 : voies d'administrations.....	8
Figure I.3 : Absorption des suppositoires par voie rectale.....	13
Figure I.4 : Le diagramme d'Ishikawa (règle des 5M).....	16
Figure I.5 : Boîte de suppositoire CLOFENAL.....	21
Figure I.6 : formule chimique semi développée de diclofénac sodique.....	22
Figure II.1 : Schéma général de la ligne de production de suppositoire.....	24
Figure II.2 : PLC (programmable logic Controller).....	25
Figure II.3 : SARONG SAAS 15 machine automatique pour la production des suppositoires dans des cavités en aluminium thermo formable.....	26
Figure II.4 : l'excipient SUPPOCIRE®AM.....	29
Figure II.5 : solubilité du suppo cire AM.....	29
Figure II.6 : le suppo cire AM fondu sur la plaque chauffante.....	30
Figure II.7 : Solution essai.....	32
Figure II.8 : Solution témoin.....	32
Figure II.9 : solution témoin et essai après titrage et disparation de couleur.....	32
Figure II.10 : les billes de verres.....	33
Figure II.11 : solution essai avant titrage.....	33
Figure II.12 : solution essai après titrage et disparation de couleur.....	34
Figure II.13 : Le creuset dans le dessiccateur.....	36
Figure II.14 : Le creuset contenu le suppo cire et l'acide sulfurique dans le minéralisateur....	36
Figure II.15 : principe actif (diclofénac sodique).....	38
Figure II.16 : la solubilité de principe actif (diclofénac sodique).....	38
Figure II.17 : IR de la marque PerkinElmer.....	39
Figure II.18 : spectre d'infrarouge de la solution essai du principe actif (diclofénac sodique)..	40
Figure II.19 : le cristallisateur contenant le PA sur la balance de précision	41
Figure II.20 : le cristallisateur dans l'étuve de paillasse.....	41
Figure II.21 : solution essai avant titrage.....	42

Figure II.22 : solution essai après titrage.....	42
Figure II.23 : spectrophotomètre UV de la marque SHIMADZU.....	43
Figure II.24 : le produit fini.....	44
Figure II.25 : Dosage de produit fini par titrimétrie.....	45
Figure II.26 : Appareil de liquéfaction des suppositoires.....	46
Figure II.27 : Appareil de désagrégation des suppositoires.....	47
Figure II.28 : incubation des échantillons.....	49
Figure II.29 : Les boîtes des pétris contenu la dilution de l'échantillon :	
1. pour le milieu gélosé aux peptones de caséine ; 2. pour le milieu gélosé sabouraud-glucosé.....	49
Figure 1 : Bain marie.....	(Annexe1)
Figure 2 : four à moufle.....	(Annexe1)
Figure 3 : étuve.....	(Annexe1)
Figure 4 : plaque chauffante.....	(Annexe1)
Figure 5 : balance électrique.....	(Annexe1)
Figure 6 : point de fusion.....	(Annexe1)
Figure 7 : minéralisateur.....	(Annexe1)
Figure 8 : spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R	(Annexe1)

Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché.

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien.

AIS : anti inflammatoire stéroïdien.

BPF : bonnes pratiques de fabrication.

BPL : bonnes pratiques de laboratoire.

C° : degré Celsius.

CQ : control qualité.

DCI : dénomination commune internationale.

DGAT : dénombrement des germes aérobies totaux.

DMLT : dénombrement de moisissures et levures totales.

EDQM : la direction européenne de la qualité du médicament.

IR : infra rouge

ISO : Organisation International de normalisation.

IUPAC : union internationale de chimie pure et appliquée.

GDC : gué de Constantine.

I_A : indice d'acide.

I_P : indice de peroxyde.

I_I : indice d'iode.

I_S : indice de saponification.

I_H : indice d'hydroxyle.

OMS : organisation mondial de la santé.

PA : principe actif.

PH : Potentiel Hydrogène.

Ph. EUR : pharmacopée européenne.

PLC : programmable logic Controller.

SCR : substance chimique de référence.

UFC : Unité Formant Colonie.

UV : ultra-violet.

VIS : visible

Introduction générale

La santé est notre hérédité, notre droit, c'est une union globale et profonde de l'âme, de l'esprit et du corps, et nous devons la protéger.

De ce fait, les médicaments ont fait l'objet de nombreuses recherches pour améliorer la santé et le bien-être humains. Ces médicaments doivent être dosés très précisément et contrôlés en permanence à chaque étape de leur production, afin d'obtenir un produit efficace de qualité.

Un médicament est une substance possédant des propriétés curatives ou préventives destinées à guérir, soulager ou prévenir les maladies. Il contient à la fois la notion de guérison et de prévention. [1]

Le contrôle de la qualité pharmaceutique est une partie importante de l'assurance qualité et repose sur une compréhension approfondie des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique.

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui gère l'élaboration, la production et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques bien surveillés, bien contrôlés et conformes aux normes nationaux et internationales. [2]

En Algérie, comme partout dans le monde, l'industrie pharmaceutique est un secteur économique particulièrement sensible. De profonds changements sont actuellement en cours. On pense que le premier fabricant « SAIDAL » a conquis le marché Algérien avec ses médicaments sous différentes formes pharmaceutiques (solide, semi-solide et liquide).

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à compléter ce travail au laboratoire de contrôle qualité de l'unité SAIDAL BIOTIC (Gué de Constantine), sur un médicament anti inflammatoire « CLOFENAL 100 mg » sous forme d'un suppositoire (DCI : diclofénac sodique), dont le but est :

- D'effectuer un contrôle physicochimique de la matière première et du produit fin.
- De contrôler la qualité microbiologique du produit fini, afin d'estimer la bonne qualité de ce médicament relativement aux besoins décrits par la pharmacopée Européenne 2017.

Ce travail s'organise en deux parties :

- La première c'est une revue bibliographique qui comprend deux chapitres, le premier représente les généralités et contrôle de qualité des médicaments, le deuxième représente la présentation de CLOFENAL 100mg.
- Une deuxième partie expérimentale qui comprend le premier chapitre, représente les méthodes et les analyses effectuées pour contrôler notre médicament, le deuxième est le dernier chapitre explique les résultats et la discussion des analyses. Et nous terminons ce travail par une conclusion

***Présentation de l'unité BIOTIC du
groupe SAIDAL***

I. Présentation du groupe SAIDAL

SAIDAL est un groupe pharmaceutique généraliste algérien dont la mission principale est de produire, développer et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

L'Entreprise nationale de production pharmaceutique est créée en avril 1982 suite de la restructuration de la Pharmacie centrale algérienne. En 1985, elle change de dénomination pour devenir SIADAL.

En 1989, SAIDAL devient une entreprise publique économique, l'une des premières entreprises nationales à acquérir le statut de société par actions en 1993. En 1997, SAIDAL est transformée en groupe industriel auquel sont rattachés Biotic, Pharmal et Antibiotical. [3]

I.1 Filiales BIOTIC

Elle dispose de quatre (04) usines de production :

Usine Gué de Constantine : Elle a été mise en service en 1958 avec une surface de stockage de 3800 m et un potentiel humain de 595 employés. Elle se compose de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de la qualité.

Usine El Harrach : Fondée en 1972, avec une surface de stockage de 3026 m et un potentiel humain de 511 employés. Elle dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et dragées, pommades.

Usine Cherrhell : avec une surface de stockage de 3800 m et un potentiel humain de 73 employés. Elle dispose de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

Usine Batna : Elle est consacrée à la production des suppositoires. [3]

I.2 Filiale BIOTIC de Gué de Constantine :

I.2.1 Présentation

Elle est située à une douzaine de kilomètre au sud-ouest d'Alger. Créée par le décret n°82161 du 24.04.1982, elle a été exploitée à 100% le 01.01.1997, elle est considérée comme la première des trois filiales BIOTIC d'une capacité de 20 millions unités vente.

L'usine G.D.C, qui est considérée comme la seule productrice des solutés massifs sur le territoire Algérien, se répartie en deux blocs ; le 1er bloc est spécialisé dans la fabrication des formes sèches (comprimés, gélules, ..) et le second, spécialisé dans la fabrication des formes liquides (ampoules, soluté massifs poches et flacons).

I.2.2 Situation géographique

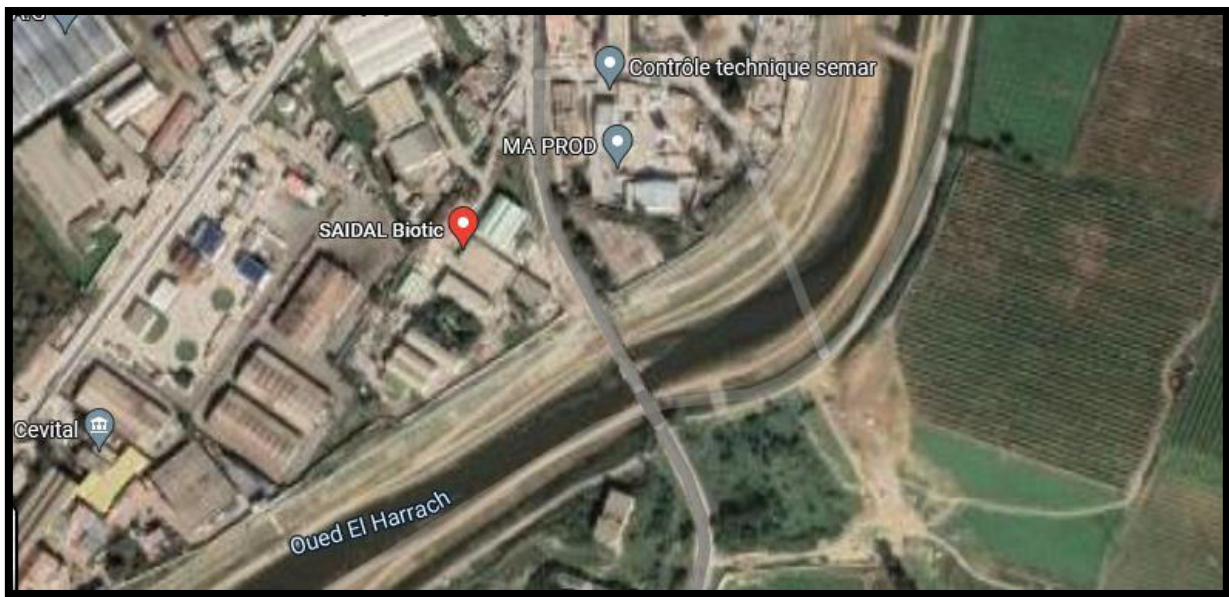


Figure I : Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique (Google Maps par satellite).

I.2.3 Infrastructure de l'usine :

L'usine possède 5 ateliers de production répartis comme suit :

- 3 ateliers de production de différents produits (atelier suppositoires, atelier comprimés, atelier ampoules buvables).
- 2 ateliers pour les solutés massifs (atelier de solutés massifs poches, atelier de soluté massif flacons).

En plus d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physicochimique, microbiologique, toxicologique et de la gestion technique et documentaire. [3]

Partie Théorique

Chapitre I :
Généralités et contrôle de qualité
des médicaments

I. Le Médicament

I.1 Définition de médicament

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » [4]

I.2 Source des médicaments

I.2.1 Médicaments d'origine minérale

Plusieurs minéraux ont été, tels que les plantes, longuement employés avant la progression de la chimie organique. Exemple : eau, argiles, talc, sulfate de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de calcium, bicarbonate de sodium... [5]

I.2.2 Médicaments d'origine biotechnologique

Il s'agit de procédures synthétiques de haute technicité, impliquant principalement des techniques de génie génétique. L'objectif est d'isoler des cellules vivantes (microbes) afin qu'elles produisent des produits thérapeutiquement significatifs qui ne sont normalement pas synthétisés. Par exemple : insuline humaine, interféron. [5]

I.2.3 Médicaments d'origine microbiologique

Certains micro-organismes, utilisés de manière appropriée, sécrètent plusieurs substances qui sont utilisées en thérapie. Il s'agit principalement d'antibiotiques, une découverte majeure dans le traitement des virus et des maladies infectieuses. [5]

I.2.4 Médicament d'origine synthétique

La chimie organique est de loin une source indispensable pour la production des médicaments actuels. La synthèse de molécules complexes nécessite souvent une recherche et un développement approfondis par étapes successives pour obtenir la structure souhaitée. [5]

I.3 Composition de médicament

Un médicament est une composition d'une molécule biologiquement active dite « principe actif » avec d'autres substances appelées « excipients » qui permettent l'obtention de sa forme finale, diffusion dans l'organisme et sa conservation. [6]

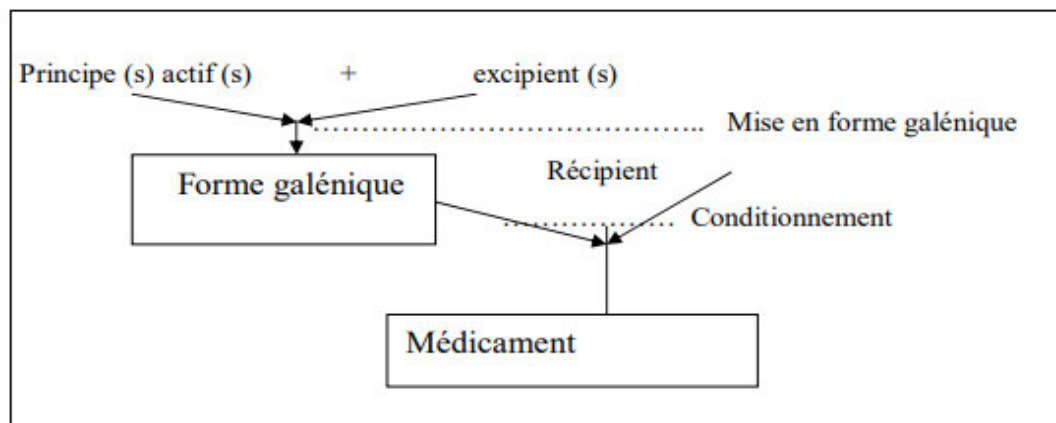


Figure I.1 : Mise en forme d'un médicament [6]

I.3.1 Principe actif

Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies se présentent sous forme de poudres ou, plus rarement, de solutions. Le problème fondamental de leur fabrication est leur purification chimique et biologique. Ils sont très standardisés. Les ingrédients actifs traditionnels se présentent sous plusieurs formes, anciennement appelées « formes de médicaments essentiels ». Leur pureté est très variable, allant de poudres presque pures à des mélanges complexes dans lesquels elles sont accompagnées de multiples substances dont certaines, les adjuvants, ne sont pas totalement inactives. Cependant, ces formes sont standardisées pour avoir une activité reproductible et identique pour une même quantité ; dans le pire des cas, cette activité est exprimée en unités biologiques, et la quantité utilisée varie d'un lot à l'autre. Ces préparations sont généralement indiquées par le nom officiel suivi du nom du médicament. Les principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolats, les sirops, les teintures et les arômes, les essences et farines, les aérosols et aérosols, les hydrolats, les alcoolates et alcoolates, les huiles médicinales sont désormais peu utilisées. [7]

I.3.2 Excipient

La présence d'excipients est essentielle pour assurer la conservation du produit médicamenteux, lui donner un volume et un aspect utilisables par le patient et permettant son identification ; comme nous le verrons, ils jouent également un rôle important dans la vitesse à laquelle la substance active ingrédient pénètre dans le corps. Malgré leur intérêt thérapeutique inactif, ils peuvent tout de même provoquer des effets néfastes. Tout doit être autorisé par la réglementation.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- agrégants : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant
- intermédiaires : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)

- colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini
- édulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif
- conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament. [7]

I.4 Dénomination

Tout médicament est présenté sous une appellation spéciale. Il a un nom chimique, une dénomination commune internationale et un nom de spécialité. [8]

I.4.1 Dénomination scientifique ou chimique

Les substances chimiques définies doivent suivre les règles de nomenclature fixées par (IUPAC), l'union internationale de chimie pure et appliquée mais elles sont trop compliquées pour être utilisables par les médecins ou les non chimistes. [8]

I.4.2 La dénomination commerciale ou spéciale

Nom de marque déposé par le fabricant, elle est mise en évidence par une étoile(*) ou par(®), Exemple : ASPEGIQUE®, ASPIRINE 500®, CATALGINE® : Ce sont des noms déposés de l'ASPIRINE. [8]

I.4.3 La dénomination commune internationale (DCI)

Dans le but de lever tous les inconvénients respectifs des dénominations scientifiques, commerciales, l'OMS (organisation mondiale de la santé) a proposé de donner nom simple, attribué à chaque principe actif, utilisé en thérapeutique et utilisable dans tous les pays du monde. [8]

Exemples : Paracétamol, Ibuprofène, Omeprazol

Tableau I.1 : Principaux segments pour la DCI et leurs significations

Syllabe	Signification pharmacologique	Exemple de DCI
Andr ou stan	Stéroïdes androgènes	Androstanolone Stanozolol
Arol	Anticoagulant dérivés de la coumarine	Acénocoumarol
Caïne	Anesthésiques locaux	Lidocaïne
Cef	Antibiotiques possédant un noyau acide céphalosporanique	Céfalexine
Cilline	Antibiotiques possédant un noyau dérivé de l'acide amino-6 pénicillanique	Cloxacilline
Cycline	Antibiotiques dérivés des Tétracyclines	Doxycycline
Est	Estrogènes	Benzestrol
Gest	Stéroïdes progestatifs	Norgestrel
Ium	Ammoniums quaternaires	Benzalkonium
Sulfa	Sulfamides antibactériens	Sulfadiazine

Exemple de dénominations pour un même médicament (Principe Actif) :

Dénomination scientifique	(Diméthyl amino-3 propyl)-10 phénothiazinyl-3)-1 éthanone-1
Dénomination commune	Acépromazine
Dénomination spéciale	CALMIVET®, VETRANQUIL®

➤ **Un médicament princeps**

Un princeps est un médicament ayant incorporé pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il est en quelque sorte le médicament « original ». Il est donc protégé par un brevet d'une durée de 20 ans, assurant au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation (il est le seul à pouvoir vendre un médicament avec ce principe actif durant cette durée). [9]

Exemples : Doliprane, Sapofen, Mopral

➤ **Un médicament générique**

Une fois la levée du brevet d'invention du princeps a lieu, on peut fabriquer des médicaments génériques, qui sont des copies de médicaments originaux ne bénéficiant plus de l'exclusivité commerciale. [9]

- Ils sont destinés à se substituer au médicament original. [9]

Exemples : Expanadol, Xydol, Antag

I.5 Classification des médicaments

Parce qu'il existe un nombre incalculable de médicaments, et pour ne pas s'y prendre, une classification des médicaments a été établie. Ces médicaments peuvent être classés selon divers critères et donc diverses classifications ont vu le jour.

Parmi toutes celles existantes, citons la classification des médicaments selon :

- Les familles chimiques par exemple : sulfamide, imidazoles, stéroïdes....etc.
- Selon l'action thérapeutique : antibiotique, AINS, antihistaminique.....etc.
- Nous avons choisi la classification selon l'action thérapeutique pour au moins trois raisons principales.

*Leur nombre est limité à 10 ou à 15 (gastro, Cardio , antifongiques, antibiotiques, AINS, endocrine, antihistaminiques, corticoïdes, antidépresseurs, anticoagulants, ophtalmo, orl.....etc.), alors qu'il y a plus de 50 familles chimiques.

*Aussi cette classification donne directement une indication sur l'utilité du médicament. Par exemple contre un agent infectieux spécifique : antibiotique (contre les bactéries), antifongique (contre les champignons), antiviraux (contre les virus)...

*Cette classification est celle qui est utilisée dans les officines de pharmacie.

Donc, On a classé les médicaments selon ce critère (par familles thérapeutiques) dans de grandes classes :

- *Les antibiotiques.
- *Les antalgiques.
- *Les anti- inflammatoires.
- *Les antihistaminiques.
- *Médicament de Cardiologie.
- *Médicament de Gastrologie.
- *Médicament de Psychologie.
- *Médicament de Gynécologie.
- *Médicament de Diabétologie.
- *Médicament d'Ophtalmologie.
- *Médicament d'ORL. [10]

I.6 les voies d'administration des médicaments

L'administration des médicaments permet d'acheminer le principe actif à son site d'action. Il existe plusieurs voies d'administrations des médicaments. [11]

- ✓ Voie cutanée appliquée sur la peau à titre d'exemple les pommades.
- ✓ Voie orale administrée par la bouche par exemple les comprimés.
- ✓ Voie transmuqueuse comme les suppositoires introduits par le rectum.
- ✓ Voie parentérale exemple des produits injectables administrés par injection.

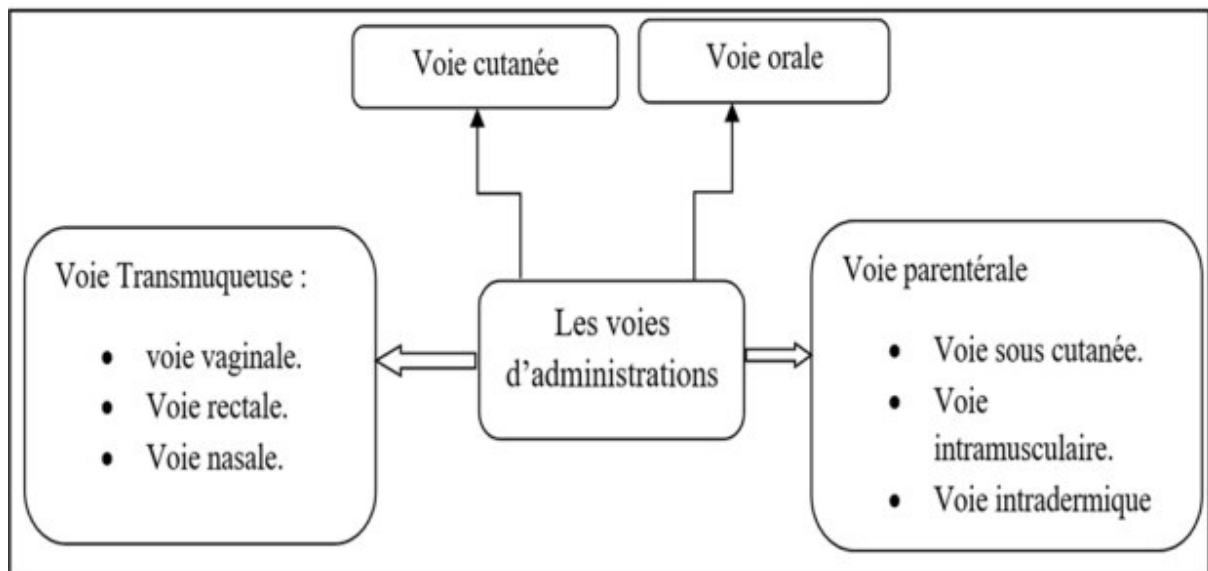


Figure I.2 : vois d'administrations

I.7 Les formes pharmaceutiques

On appelle forme médicamenteuse ou forme galénique, l'état dans lequel se trouve la substance. Les médicaments sont apportés par les sociétés pharmaceutiques pour assurer leur gestion et assurer sa stabilité. Il est obtenu en choisissant des excipients appropriés. Ces formes médicamenteuses peuvent être classées selon deux critères : le premier est la voie d'administration deuxièmement, l'aspect physique : forme solide, liquide, pâteuse ou gazeuse. Aucune forme physique n'est destinée à suivre un chemin donné. Nous avons sélectionné en fonction du classement forme posologique.

I.7.1 Les formes liquides

❖ Définition

« Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié : certains liquides pour administration orale peuvent consister en des principes actifs utilisés tels quels. » [13]

Les liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antis oxydants et d'autres substances auxiliaires telles que :

- ✓ Des agents de dispersion.
- ✓ De suspension.
- ✓ Des substances épaississantes.
- ✓ Emulsionnantes.
- ✓ Des tampons.
- ✓ Des mouillants.
- ✓ Des solubilisant.
- ✓ Des stabilisants.
- ✓ Des aromatisants.
- ✓ Des édulcorants.
- ✓ Des matières colorantes autorisées

Les liquides pour usage oral sont conditionnés en récipients multidoses ou unidoses. Ils sont administrés soit en volumes (par exemple 5 mL ou ses multiples), soit en petits volumes (gouttes). Chaque dose d'une préparation multidose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. [12]

- La Pharmacopée européenne classe dans les préparations liquides pour usage oral :
 - les solutions, émulsions et suspensions buvables ;
 - les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables ;
 - les gouttes buvables ;
 - les poudres pour gouttes buvables ;
 - les sirops ;
 - les poudres et granulés pour sirops.

I.7.2. Les formes solides**a) Les capsules**

« Sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Les capsules sont le plus souvent destinées à l'administration par voie orale. ». [13]

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

- les capsules à enveloppe dure ou gélules.
- les capsules à enveloppe molle.
- les capsules gastro résistantes.
- les capsules à libération modifiée.
- les cachets.

b) Les poudres

Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et si nécessaire de matières colorantes autorisées et d'aromatisants. [13]

c) Les sachets

Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie. [13]

d) Les comprimés

« Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils ont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ». [13]

Formes pharmaceutique la plus répandue, uniquement industrielle.

- Comprimés non enrobés.
- Comprimés effervescents.
- Comprimés solubles ou dispersibles.
- Comprimés enrobés.
- Comprimés gastorésistants.
- Comprimés à libération modifiée.
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

I.7.3 Les formes semi solides**I.7.3.1.Pommade**

Les pommades se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides.

On distingue :

- **Les pommades hydrophobes** : Les pommades hydrophobes (lipophiles) ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.
- **Les pommades absorbant l'eau** : Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont incorporés des émulsifiants du type eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitanne, des monoglycérides, des alcools gras.
- **Les pommades hydrophiles** : Les pommades hydrophiles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ces derniers sont constitués habituellement par des mélanges de polyéthylèneglycols (macrogols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau. [12]

I.7.3.2 Crèmes

Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse.

On distingue :

- **Les crèmes hydrophobes** : Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des esters de sorbitanne, des mono glycérides.
- **Les crèmes hydrophiles** : Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile dans l'eau tels que des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau-dans-huile. [12]

I.7.3.3 Les suppositoires**I.7.3.3.1 Définition**

« Les suppositoires sont des préparations médicamenteuses leurs formes coniques. Leurs consistances solides ainsi que leurs petits volumes sont adaptés à l'administration par voie rectale où ils fondent et se liquéfient à la température du corps. Ils sont utilisés en vue d'une action locale ou systémique. Ils contiennent un principe actif dispersé ou dissout dans un

excipient simple ou composé qui est suivant le cas, soluble ou dispensable dans l'eau ou qui fond à la température du corps ».

Selon les principes actifs, les excipients des suppositoires sont classés en deux catégories :

Excipient lipophiles : beurre de cacao, glycérides hémi synthétique et glycérides saturés.

Excipients hydrophiles : le mélange gélatine-glycérine. [14]

I.7.3.3.2 Les avantages et les inconvénients des suppositoires

Les avantages

- L'absorption rapide de certains principes actifs, car le tube digestif est très vascularisé.
- La facilité d'administration chez les malades alités et les enfants, les nourrissons en particulier.
- Les suppositoires permettent d'éviter les vomissements.
- Masquage des caractères organoleptique désagréables.
- Permet l'administration des médicaments irritants pour le tube digestif ou altérés par les sucs digestifs.
- Libération lente du principe actif et action durable.

Les inconvénients

- C'est une forme qui est peu favorable.
 - Conservation au frais.
 - Transport et prise difficiles dans la journée.
 - Irritation de la muqueuse en cas de traitement prolongé.
 - Absorption incomplète de PA : il subsiste la possibilité d'un effet de premier passage.
- [15]

I.7.3.3.3 la voie rectale

D'un point de vue général, les préparations rectales sont celles destinées à une administration rectale pour des effets locaux, systémiques ou à des fins de diagnostic, qui peuvent être obtenues par vascularisation de la muqueuse rectale. Il s'agit d'une voie qui facilite l'administration du médicament par le rectum (dernière partie de l'intestin, menant à l'anus) ; suppositoire. La muqueuse du rectum est très riche en vaisseaux sanguins, qui peuvent absorber directement les médicaments et contribuer rapidement à la circulation sanguine. [16]

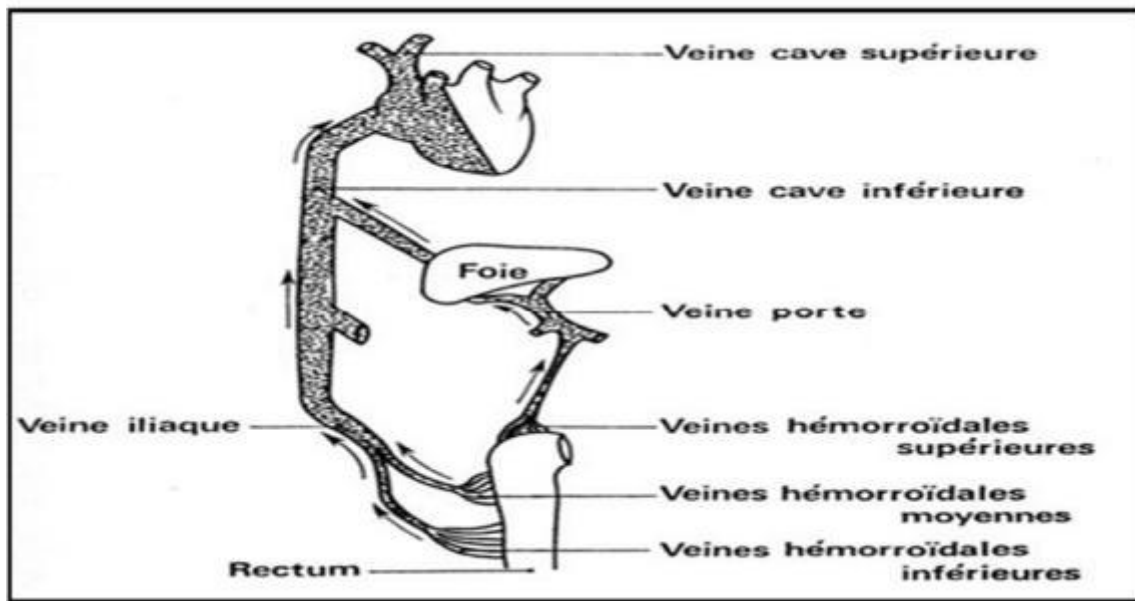


Figure I.3 : Absorption des suppositoires par voie rectale

I.7.3.3.4 Excipients utilisés pour la fabrication de suppositoires

Les suppositoires peuvent contenir un ou plusieurs dispersés ou dissous dans un excipient simple ou complexe, selon le cas, soluble ou dispensable dans l'eau ou fond à température corporelle. D'autres excipients tels que des charges, absorbants, tensioactifs, lubrifiants, conservateurs et matériaux antimicrobiens peut utiliser des colorants autorisés. [17]

I.7.3.3.5 Les propriétés des excipients

Les caractéristiques des excipients nécessaires à la fabrication des suppositoires doivent être S'adapter à l'ampoule rectale :

- Température de fusion proche de 37 °C et la capacité de se dissoudre ou se disperser dans les fluides de l'ampoule rectale pour une libération rapide et totale du principe actif dans le rectum.
- Innocuité et bonne tolérance vis-à-vis de la muqueuse rectale ;
- Inertie vis-à-vis des médicaments incorporés. Certaines incompatibilités avec les principes actifs peuvent être dues aux impuretés des excipients ;
- Consistance convenable : il ne doit être ni trop mou, ni trop cassant. Pour la fabrication, la zone de solidification doit être aussi réduite que possible pour assurer une prise en masse rapide et il doit se rétracter au refroidissement pour faciliter le démoulage ;
- Capacité d'étalement sur la muqueuse pour favoriser l'absorption du principe actif ;
- Bonne conservation. [17]

I.7.3.3.6 Mode d'action des suppositoires

Les suppositoires peuvent avoir une action mécanique, locale ou systémique.

L'action mécanique : est présente en raison de l'éveil du réflexe de défécation Il y a un corps étranger dans le rectum. Dans le cas des suppositoires à la glycérine, cela se fait par sa nature hydrophile attire l'eau dans l'ampoule rectale et déclenche le mouvement péristaltisme, afin d'obtenir l'effet laxatif idéal.

L'action locale : peut-être une action anti hémorroïdale ou encore une action antiparasitaire, contre les oxyures par exemple.

L'action systémique : est la plus recherchée, le principe actif doit alors passer dans la circulation générale.

La muqueuse rectale a un pouvoir d'absorption semblable à celui de la muqueuse de l'intestin grêle mais la surface absorbante est limitée. Les principes actifs administrés par cette voie passent très rapidement dans la circulation sanguine par les veines hémorroïdales et aussi, mais en plus faible proportion dans la circulation lymphatique. [17]

II. Contrôle de qualité d'un médicament :

II.1 définition d'une qualité :

Selon l'ISO (Organisation internationale de normalisation), le mot « qualité » peut être définie comme : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». D'après les BPF (bonnes pratiques de fabrication) européennes, lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM (autorisation de mise sur le marché). [18]

II.2 définition de contrôle de qualité d'un médicament :

Le contrôle de la qualité pharmaceutique fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il implique l'échantillonnage, les spécifications, les contrôles et les procédures organisation, documentation et libération des lots pour analyse d'assurance le nécessaire et l'approprié ont effectivement été réalisés, et les matières premières, les articles et produits emballés ne peuvent être utilisés, vendus ou fourniture non considérée comme de qualité satisfaisante. [18]

II.3 Le but du contrôle de qualité :

L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. C'est ainsi qu'il a été établi (et cela a été confirmé dans la réglementation de l'OMS) que, pour garantir l'objectivité, le personnel doit travailler de façon indépendante. Ainsi pour des raisons d'organisation les fabricants ont séparés le contrôle des autres départements. [19]

II.4 Principes du contrôle de qualité :

Le contrôle qualité s'effectue sur plusieurs paramètres du médicament qui sont :

- l'aspect (contrôles organoleptiques) ;
- l'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (réactions colorées) ;
- les paramètres galéniques (dissolution, désintégration, etc.) ;
- le dosage du principe actif ;
- la recherche, l'identification et le dosage d'impuretés ;
- le conditionnement et l'étiquetage (DCI, numéro de lot, date de péremption). [20]

II.5 Contrôle physicochimique :

Il est d'une grande importance de connaître les propriétés physico-chimiques des produits pharmaceutiques, qui permettront de déterminer la qualité des produits, dont les principaux caractères sont les suivants :

- Caractères organoleptiques : le goût, l'odeur...
- Vérification visuelle de l'aspect du contenu : couleur, consistance...
- Connaissance de la solubilité du principe actif dans l'eau à différents pH ;
- Dosage du principe actif et des autres ingrédients ;

- Stabilité, qui est la connaissance du degré de la résistance du principe actif et d'autres constituants du médicament aux variations de la température et d'humidité, en fonction du temps. [21]

II.6 Contrôle microbiologique :

Lors de la fabrication, du conditionnement, de la conservation et de la distribution, des préparations pharmaceutiques, des mesures appropriées doivent être prises pour assurer la qualité microbiologique du produit. Les exigences proposées varient selon les catégories des médicaments. Les espèces microbiennes recherchées sont les suivantes : les bactéries aérobies viables totales, les levures et les moisissures. [22]

II.7 Assurance qualité :

L'assurance qualité est considérée comme un concept large qui couvre tout peut affecter individuellement ou collectivement la qualité du produit. Cela représente toutes les mesures prises pour s'assurer que le produit médicamenteux est produit comme prévu [18]. Chaque industrie pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Afin d'atteindre cet objectif, la maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit : [23]

- Main-d'œuvre : ensemble du personnel qualifié et formé de façon appropriée.
- Matériel : équipements et les locaux convenables et suffisamment spacieux.
- Milieu : environnement intérieur et extérieur.
- Méthode : procédés et procédures approuvés.
- Matière : matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures.

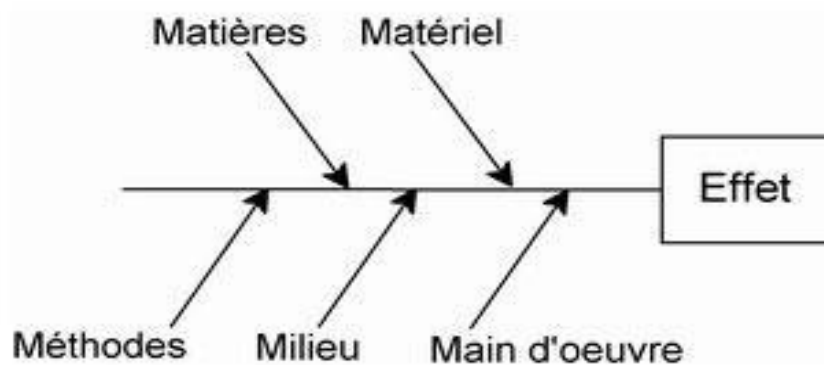


Figure I.4 : Le diagramme d'Ishikawa (règle des 5M) [24]

II.8 La pharmacopée :

Une pharmacopée est une norme pharmaceutique qui normalise les composants qualitatifs et quantitatifs d'un médicament à travers une série de monographies. La conformité du produit à la monographie définit le niveau de qualité. Selon l'article R5001 du code de la santé publique, la collecte comprend :

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.
- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification.
- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle.

La pharmacopée européenne est rédigée par le comité de la pharmacopée européenne, composé de délégations nationales sous les auspices de la direction européenne de la qualité du médicament (EDQM). La première édition de la pharmacopée européenne a été créée en 1964 et a permis de standardiser la qualité des médicaments au niveau communautaire. La pharmacopée européenne est largement utilisée au niveau international. Le comité souhaite travailler en étroite collaboration avec tous les usagers pour mieux répondre à leurs besoins et faciliter leur collaboration. A cette fin, il s'engage à développer des procédures plus appropriées pour organiser des consultations sur les priorités d'élaboration de nouvelles monographies et d'amélioration de la qualité de la pharmacopée européenne. [25]

II.9 Les bonnes pratiques de fabrication BPF

Les bonnes pratiques de fabrication sont un élément de l'assurance qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de manière uniforme et selon des normes de qualité appropriées à leur utilisation et spécifiées dans les autorisations de mise sur le marché, les autorisations d'essais cliniques ou la documentation interne du produit. L'objectif principal des BPF est de réduire les risques inhérents à la fabrication de tous les produits pharmaceutiques et d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. La conformité aux BPF signifie :

- Toute procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ;
- Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style claire et sans ambiguïté, et sont bien adaptées aux installations fournis ;
- Les opérateurs sont formés pour mettre correctement en œuvre les procédures ;
- Les dossiers de fabrication et de distribution qui permette de retracer l'historique complet d'un lot, sont établis de façon claire et sont disponibles pour consultation ; [26]

II.10 Les bonnes pratiques de laboratoire BPL :

Les bonnes pratiques de laboratoire BPL constituent un système d'assurance qualité qui couvre les modalités d'organisation des études de sécurité non cliniques liées à la santé et à l'environnement et les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, documentées, archivées et diffusées.

En raison du comportement laxiste et/ou frauduleux de nombreux scientifiques, en réponse à la création du Trust, les États-Unis ont créé la première réglementation de bonnes pratiques de laboratoire avec champ d'application. Ces principes du règlement BPL sont clairs : établir des règles de base pour la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement, le suivi et la diffusion des résultats de la recherche. Il s'agit d'une série de mesures réglementaires en matière de santé reproductive adoptées dans tous les pays industrialisés conformément à la législation américaine. [27]

Chapitre II :
Présentation de CLOFENAL ®100mg

II. Introduction

Pour comprendre le mécanisme d'action des divers AINS, il est important de connaître les différents éléments intervenant dans le phénomène de l'inflammation. C'est pourquoi, dans un premier temps, nous ferons un rappel sur le mécanisme inflammatoire, puis dans un second temps, nous évoquerons la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, éléments entrant dans le phénomène inflammatoire.

II.1 Inflammation et réaction inflammatoire

II.1.1 Inflammation

L'inflammation est une réaction de défense naturelle déclenchée lorsque le corps est menacé par des agents pathogènes, des cellules endommagées ou des irritants. Cette réponse est essentielle pour l'être humain afin de combattre les différentes infections, pour favoriser la cicatrisation et le rétablissement de la fonction normale du tissu endommagé.

Elle est caractérisée par 4 signes : une rougeur, un gonflement avec chaleur et douleur.

❖ Rôle de l'inflammation

Son rôle bénéfique est dû au fait que la réaction inflammatoire agit comme un signal d'alerte permettant à l'organisme de mobiliser très rapidement les cellules Phagocytaires.

Elles détruisent rapidement les bactéries éventuellement présentes au niveau de la lésion

Empêchent ainsi leur dissémination et l'extension de l'infection. Elles éliminent également les Cellules lésées et préparent le processus de cicatrisation. [37]

Son rôle néfaste se traduit par une destruction tissulaire locale.

II.1.2 Définition de réaction inflammatoire

« La réaction inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire, elle consiste à éliminer ou à isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et à permettre la réparation des tissus et le retour à l'état normal ». [28]

« L'organisme réagit en laissant migrer à travers les cellules de l'endothélium des mastocytes, des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des monocytes. Ces molécules migrent vers le site de l'inflammation grâce à la présence de facteurs chimiotactiques.

Cette réaction inflammatoire conduit à la formation d'un œdème, responsable d'une vasodilatation de l'endothélium, et de l'apparition d'une rougeur ayant pour origine la présence de radicaux libres, de l'oxyde d'azote et des métabolites de l'acide arachidonique.

Après ce début de réaction inflammatoire, une fièvre peut apparaître liée à la présence de cytokines telles que l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF α et de prostaglandines E2 (PGE2) qui vont agir au niveau du centre hypothalamique ». [29]

II.2 Définition des anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments symptomatiques destinés à traiter une réaction inflammatoire. Ces médicaments se regroupent en deux catégories principales : des médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens AIS et non-stéroïdiens AINS.

II.2.1 But de l'utilisation des anti-inflammatoires :

« C'est de suspendre ou de ralentir la réaction inflammatoire. Ils sont utilisés lorsque la réaction inflammatoire est exagérée et chronique ou associée à des phénomènes immunologiques ». [30]

II.2.2 Types d'anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoire se subdivisent en deux grandes familles :

II.2.2.1 Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes (AIS)

« Les anti-inflammatoires hormonaux, couramment appelés « corticoïdes », sont des dérivés des corticostéroïdes naturels, hormones secrétées par les glandes surrénales. Ils sont très puissants et permettent de contrôler l'inflammation quand elle devient sévère ou qu'elle se déclenche sans raison apparente, comme dans le cas des maladies dites inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, allergie sévère...). L'altération de la peau, la fragilité osseuse, l'apparition d'un état diabétique fait partie des effets indésirables des AIS) ». [31]

II.2.2.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des médicaments les plus fréquemment prescrits dans le monde.

Les AINS sont des médicaments symptomatiques destinés à traiter la réaction inflammatoire et les maladies rhumatismales, quelle qu'en soit la cause (physique, chimique, infectieuse, tumorale...etc.). Ils agissent sur les signes locaux de l'inflammation (rougeurs, chaleur, douleur et œdème). [32]

Certains AINS (aspirine, paracétamol, ibuprofène) sont fréquemment achetés pour l'automédication des maux de tête, de dents et de divers troubles musculo-squelettiques, ils sont efficaces dans certains types de douleurs sévères (le cancer des os). [33]

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens représentent une classe thérapeutique très largement utilisée en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques. [34]

II.3 Métabolisme et élimination

La plupart des AINS sont métabolisés par le foie et certains, qualifiés de pro médicaments ou prodrogues (fenbufène, sulindac) ne sont actifs qu'après cette transformation hépatique. Les AINS sont éliminés de l'organisme par biotransformation au niveau hépatique, le plus souvent consécutivement à une oxydation par les cytochromes.

L'élimination des AINS peut entraîner certaines interactions avec d'autres médicaments lors de cette étape pharmacocinétique.

II.4. Pharmacodynamique des AINS

II.4.1 Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique.

II.4.2 Action antalgique

Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception :

- aigus : douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL, etc.
- chroniques : affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques où ils forment avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS.

II.4.3 Action anti- inflammatoire

Cette action porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur. Elle est mise à profit au cours des accès aigus microcristallins (goutte, chondrocalcinose) et des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies surtout).

NB : L'action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre. Aussi certaines spécialités d'AINS sont-elles commercialisées à faible dose en tant qu'antalgique et/ou antipyrétique (certaines formes d'aspirine, l'ibuprofène 200 mg, le kétoprofène 25 m. [35]

II.5 Mécanisme d'action

Les AINS forment un groupe de médicaments destinés à trier la réaction inflammatoire et les maladies rhumatismales. Tous les AINS possèdent à des degrés divers les propriétés anti inflammatoires ; analgésiques et antipyrétique- quelle que soit la voie d'administration.

Les AINS bloquent la biosynthèse des prostaglandines par inhibition de l'enzyme cyclooxygénase.

Les AINS sont utilisés que lorsque la réaction inflammatoire devient chronique (la fièvre...), exagérée ou associée à des phénomènes immuno- logiques. [36]

II.6 Risques lié à la consommation des AINS

- Troubles digestifs : inconfort gastro intestinal, ulcères.
- Troubles rénaux .les AINS aggravent les insuffisances rénales fonctionnelles
- Troubles cardiovasculaires
- Troubles neuropsychiques : céphalées, insomnies, troubles visuels... [39]

II.7 CLOFENAL ®100mg

II.7.1 Définition

CLOFENAL 100mg est un médicament générique fabriqué par le groupe SAIDAL, c'est-à-dire qu'il répond aux mêmes critères de qualité, d'efficacité, de sécurité et d'innocuité que le produit de référence (princeps).

Le suppositoire est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé dans le traitement local des douleurs des petites articulations dues à l'arthrose, des tendinites, des entorses et contusions, des lombalgies aiguës. Il est réservé à l'adulte (plus de 15 ans) et destiné à une application locale par voie cutanée sur la région douloureuse ou inflammatoire.

- La notice est donnée (**annexe 3**)



Figure I.5 : Boite de suppositoire CLOFENAL

II.7.2 forme et présentation

Suppositoire 100 mg pour application local, boîte de 30g.

II.7.3 Composition du CLOFENAL ®100mg

CLOFENAL ®100 mg est sous forme de suppositoires, se compose selon la pharmacopée européenne, d'un principe actif ainsi que d'un excipient qui sont :

- **Principe actif** : Diclofénac Sodique dont la dose est 100 mg/suppositoire.
- **Excipient** : Glycérides Héli Synthétique (Suppo cire® AM).

II.7.4 Les propriétés physicochimiques de diclofénac sodique

II.7.4.1 Propriétés

Nom latin : Diclofenacum natricum.

Formule chimique brute : $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$.

Dénomination chimique : 2-[(2,6-dichlorophenyl) amino phenyl acetate de sodium.

Masse molaire : 318,1 g/mol.

Nom commercial : CLOFENAL ®100mg boîte de 10 suppositoires.

Ph : entre 7 et 8 dans une solution à 1 %.

Densité : ~0,63 g/cm³.

Température de fusion : environ 280 ° avec décomposition. [38]

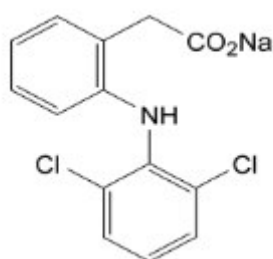


Figure I.6 : formule chimique semi développée de diclofénac sodique.

II.8 Toxicité de diclofénac sodique

Comme tous les médicaments, le diclofénac de sodium peut provoquer des effets secondaires et peut être à l'origine d'intoxications, notamment par surdosage ou par interaction avec d'autres médicaments, ainsi que d'allergies. Les effets indésirables les plus couramment observés du diclofénac de sodium sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères, des perforations ou hémorragies gastro-intestinales sont en particulier prévisibles chez les personnes âgées. Comme tout AINS, le diclofénac de sodium peut être responsable de gastrites, de nausées et de vomissements, il peut également provoquer des douleurs abdominales sévères. Le diclofénac de sodium a été lié à des crises cardiaques, accidents vasculaires cérébraux et des caillots de sang pouvant être mortels. [40]

II.9 Indication de CLOENAL

Elles procèdent 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.

Elles sont limitées chez l'adulte et l'enfant plus de 15 ans au :

- Traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques, Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, ou syndromes apparentés, tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy
 - reiter, et rhumatisme psoriasique.
 - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuse aiguës, tendinites ...), arthrites microcristallines, arthroses, lombalgies, radiculalgies sévères. [41]

II.10 Contre-indications de CLOFENAL

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des composants ;
- Ulcère gastrique ou duodéal en évolution ;
- A partir du 6- mois de grossesse ;
- Maladie grave du foie, du rein, du cœur ;
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de ce médicament ou un autre médicament apparenté (autres Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de anti-Inflammatoires non stéroïdiens, aspirine).
- Antécédents récents de rectites ou de rectorragies ;
- La forme adulte est contre indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans ;
- La forme enfant est contre indiquée chez l'enfant de moins fi de 16 kg (environ 04 ans). [41]

II.11 Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte :

- En traitement d'attaque : 150mg/jours en 2 prises :
 - 1 suppositoire à 100mg à compléter par une forme orale.
 - En traitement d'entretien : un suppositoire à 100mg le soir au coucher. [41]

Chez l'enfant de 16 à 35kg :

- 1 suppositoire à 25mg 2 à 3 fois par jour.

Partie pratique

Chapitre I :
Matériels et méthodes

Objective de l'étude

Notre travail a été effectué au sein de l'unité BIOTIC de SAIDAL (Gué de Constantine-ALGER) durant une période de deux mois et dont l'objectif :

Consiste à contrôler la conformité d'un suppositoire CLOFENAL 100 mg du point de vue physico-chimique et microbiologique.

Notre partie expérimentale est devisée en trois parties :

- Procédé de fabrication de CLOFENAL.
- Analyse des matières premières (le principe actif et les excipients) utilisés dans la formulation en suivant les réglementations internationales de conformité.
- Contrôle physicochimique et microbiologique du produit fini, tout en suivant les étapes nécessaires de contrôle d'un médicament au cours de sa synthèse.

I. Procédé de fabrication de CLOFENAL ® 100mg

Cette chaîne de production est un atelier de fabrication de suppositoires. Elle comprend 3 machines Sarong Gam travaillant en parallèle mais qui sont indépendantes l'un de l'autre.

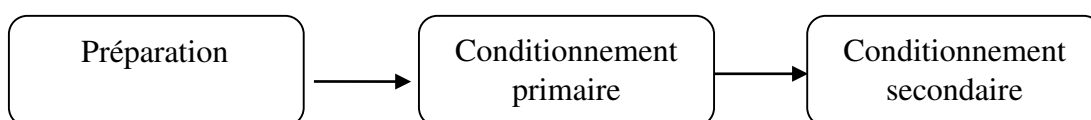


Figure II.1 : Schéma général de la ligne de production de suppositoire

➤ préparation :

Le processus de préparation du produit est divisé en quatre étapes :

Étape 1 : Pesée des matières premières

- 408 kg d'excipient (glycérides hémi synthétique ou Suppo cire® AM) fournie par Gattefossé.
- 20 kg de principe actif (poudre de diclofénac de sodium) fournie par EAST pharmaceutical.

Étape 2 : Fusion de suppo cire

Après avoir chauffé le Fondeur le rincer en premier lieu avec le suppo cire ensuite l'alimenté avec la quantité complète de Suppo cire® AM, faire fondre les glycérides solides hémi synthétiques dans la Cuve 1 (fondeur) sous agitation mécanique et à une température de 45°C à 50°C, durant 3 heures.

Étape 3 : Préparation du mélange « Excipient + PA »

Transférez la Suppo cire ® AM liquéfiée de la cuve 1 fondeur vers la cuve 2 (cuve de préparation) à 4 étapes puis ajouter le principe actif sous agitation mécanique (80 tours/ min) à 40°C pendant 20 minutes.

Étape 4 : Homogénéisation du mélange

Le mélange « Suppo cire® AM + Diclofénac de sodium » est transféré dans la cuve d'homogénéisation. L'homogénéisation du mélange est réalisée par agitation mécanique à une vitesse de 1400/minutes pendant 30 minutes à une température de 40°C.

Le produit obtenu sera envoyé dans la cuve d'alimentation pour le conditionnement

➤ **Conditionnement du produit fini :**

• **Conditionnement primaire**

Dans cette partie le mélange alimente les alvéoles qui sont préchauffés, soudées soufflées formées puis les alvéoles étant remplies. Elles sont fermées puis refroidies dans le groupe de refroidissement, enfin leurs longueurs sont ajustées puis elles sont acheminées vers le conditionnement secondaire.

La machine est munie d'un PLC



Figure II.2 : PLC (programmable logic Controller)

- Mise en forme des alvéoles par thermoformage.
- Formage à la forme du suppositoire sur déroulement du 2 film aluminium de bobines.
- Remplissage des alvéoles par le mélange.
- Scellage de l'orifice supérieur du remplissage.
- Le refroidissement et solidification des suppositoires :

Après remplissage et contrôle du niveau des alvéoles ces dernières se dirigent vers la partie B ou il y'a deux étages pour la solidification des alvéoles.

Dans l'étage 01 les alvéoles circulent en continu pour être refroidie une première fois à $T_1 = 12\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Le refroidissement primaire étant terminé les alvéoles sont refroidies une deuxième fois dans l'étage 02 à une température $T_2 = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- **Conditionnement secondaire**

C'est la dernière étape où les alvéoles sont coupées, mises en étui qui est vignetté et stocké dans des cartons.

- Alimentation de l'encartonneuse en étuis, en notices et en vignettes.
- Découpage des plaquettes de 5 suppositoires.
- Impression du numéro de lot et date péremption.
- Introduction de chaque plaquette de 10 suppositoires avec une notice dans la boîte.
- Collage d'une vignette sur chaque boîte.
- Mise en cartons en vue d'une commercialisation.



Figure II.3 : SARONG SAAS 15 machine automatique pour la production de suppositoires dans des cavités en aluminium thermo formable.

II. Matériels et méthodes de contrôle**II.1 Matériaux**

- Diclofénac sodique : principe actif fourni par le laboratoire pharmaceutique SAIDAL.
- Glycéride hémi synthétique solide ou « suppo cire AM » : excipient fourni par le laboratoire pharmaceutique SAIDAL.

II.2 Méthodes

Toutes les méthodes d'analyses utilisées au cours de notre travail sont décrites par la Pharmacopée britannique 2017 et la Pharmacopée européenne 2017 « 9ème édition » pour l'analyse Physico-chimique.

II.2.1 Echantillonnage et prélèvement

Le préleveur doit prélever la quantité suffisante à l'analyse comme suit :

II.2.1.1 Matières premières

Dans nos conditions expérimentales, nous avons prélevé les échantillons à analyser de la manière suivante :

- les milieux de stockage des matières premières doivent être conçues et adaptées dans l'intention d'assurer de bonnes conditions de stockage. Notamment, elles doivent être propres et sèches ;
- Laver plusieurs fois le matériel de prélèvement (sondes pour prélèvement solides et pipettes pour les liquides) avec l'eau, rincer avec l'éthanol et sécher à l'autoclave ;
- Ouvrir l'emballage de la matière à prélever et faire une évaluation visuelle préliminaire de la matière (aspect, couleur et odeur) pour s'assurer de l'homogénéité du produit ;
- Le prélèvement est effectué grâce à une cuillère stérile à partir de sacs en plastiques propres comportant 100g de matière, et étiquetés avec la notion de la date, le nom de la matière ainsi que le numéro du lot et le nom du fournisseur ;
- Bien fermer l'emballage après avoir terminé le prélèvement des échantillons.

II.2.2.2 Produit fini

Nous avons prélevé les échantillons du produit fini à partir de la ligne de production de «CLOFENAL 100mg », à des intervalles de temps au fur à mesure de la chaîne de production (du début-milieu-fin de la production).

III. Contrôle physico-chimique**III.1 Contrôle des matières premières**

Les suppositoires CLOFENAL 100 mg sont fabriqués à partir de deux matières premières à savoir : le diclofénac sodique comme principe actif et les glycérides hémi synthétiques solides (Suppo cire AM) comme excipient.

III.1.1 Excipient « Glycérides hémi synthétiques ou SUPPOCIRE®AM »**Réactifs utilisées**

- Ethanol 96% ;
- Méthanol ;
- Acétone ;
- Chlorure de méthylène ;
- Bleu de bromophénol ;
- Acide chlorhydrique ;
- Acide sulfurique ;
- Hydroxyde de sodium ;
- Hydroxyde de potassium ;
- Ether de pétrole ;
- Phénolphtaléine ;
- Anhydride acétique ;
- Acide acétique ;
- Chloroforme ;
- Bromure d'iode ;
- Iodure de potassium ;
- Thiosulfate de sodium ;
- Amidon ;
- Billes de verres.

Matériels utilisées

- Béchers ;
- Tubes ;
- Fiole jaugée 250 ml ;
- Erlenmeyer ;
- Ballon ;
- Pipette ;
- Creuset ;
- Une balance électrique ;
- Une étuve ;
- Plaque chauffante ;
- Four à moufle ;
- Point de fusion ;
- Un réfrigérant à reflux ;
- Agitateur magnétique ;
- Dessiccateur ;
- Minéralisateur ;
- Thermomètre.

❖ Caractères organoleptiques

a) Aspect

Analyser à l'œil nu la matière en tenant compte de la couleur et la consistance. (masse cassante, de consistance cireuse, blanche ou sensiblement blanche).



Figure II.4 : l'excipient SUPPOCIRE®AM

b) Solubilité

La solubilité est la capacité d'une substance à se dissoudre en solution obtenir un liquide homogène.

Mode opératoire

Introduire une petite quantité de suppo cire dans chacun des trois tubes à essai, puis on ajoute dans le premier tube 10 ml de l'eau, le deuxième tube 10 ml d'éthanol et le troisième tube 10 ml d'éther. Secouer Suivez chacun des trois tubes et lisez par une simple inspection visuelle.



Figure II.5 : solubilité du suppo cire AM

❖ Essai

a) impuretés à réaction alcaline

Mode opératoire

A l'aide d'une balance précision, on pèse une quantité de suppo cire qui est 10g on introduit dans un erlenmeyer et on laisse fondre dans une plaque chauffante. Dans un mélange de 40ml de l'éthanol et 0.05 ml de bleu de bromophénol on ajoute le suppo cire et titré avec l'acide chlorhydrique jusqu'à virage jaune.



Figure II.6 : le suppo cire AM fondu sur la plaque chauffante

b) Indice d'acide

L'indice d'acide I_A est le nombre de la quantité d'hydroxyde de sodium nécessaire à la neutralisation des acides libres présents dans un gramme de substance.

Mode opératoire

Dans une fiole jaugée de 250 ml, on dissous 5g de suppo cire dans 50ml d'un mélange à volume égaux d'éthanol 96% et d'éther. Le solvant est neutralisé par l'hydroxyde sodium 0.1 M en présence de 0.5 ml de solution de phénolphaléine. Après dissolution, nous avons titré par l'hydroxyde de sodium 0.1M. Le titrage est terminé lorsque la couleur rose persiste pendant 15 sec au moins (n ml volume de réactif titrant).

$$\text{Indice d'acide} = \frac{5.611n}{m}$$

Sachant que :

n : le volume utilisé d'hydroxyde de sodium 0.1M.

m : la masse pesée de suppo cire en g.

c) indice de peroxyde

L'indice de peroxyde sert à caractériser une huile végétale. Cet indice s'intéresse au nombre d'oxygène actif. Cet oxygène actif peut être sous d'époxyde. Cet indice permet d'évaluer le degré d'oxydation des acides gras insaturés de la matière grasse.

Mode opératoire

- Dans une fiole de 250 ml introduire 5g de suppo cire.
- Ajouter 30 ml d'un mélange de 20 ml de chloroforme 10 ml d'acide acétique.
- Agiter jusqu'à la dissolution de l'échantillon puis ajouter 0,5 ml d'iodure de potassium.
- Agiter pendant exactement 1 minute, puis ajouter 30 ml d'eau.
- Titrer par le thiosulfate de sodium 0,1M, ajouter lentement sans cesser d'agiter énergétiquement, jusqu'à ce que la coloration jaune soit presque disparue.
- Ajouter 5 ml de solution d'amidon continuer le titrage en agitant énergétiquement jusqu'à disparition de la coloration (n_1 de thiosulfate de sodium 0,01M)
- Effectuez un essai blanc dans les mêmes conditions (n_2 ml de thiosulfate de sodium 0,01M). Le titrage de l'essai à blanc ne doit pas consommer plus de 0,1ml de thiosulfate de sodium 0,01M

$$\text{Indice de peroxyde} = \frac{10(n_1 - n_2)}{m}$$

n_1 : volume de thiosulfate de sodium nécessaire à l'essai en ml.

n_2 : volume de thiosulfate de sodium nécessaire au témoin en ml.

m : la masse pesée de suppo cire AM en g.

d) indice d'iode

L'indice d'iode I_i est le nombre qui exprime en grammes la quantité d'halogène, calculée en iode, susceptible d'être fixée, dans les conditions précisées, par 100g de substance.

Mode opératoire

- Dans un récipient de 250 ml, dissoudre 2g de suppo cire dans 15 ml de chloroforme.
- Ajouter très lentement 25 ml de solution de bromure d'iode.
- Boucher le récipient et placer-le à l'obscurité pendant 30 minutes.
- Après l'addition de 10 ml d'une solution d'iodure de potassium à 100g/L et de 100 ml d'eau, titrez par le thiosulfate de sodium 0,1M en agitant énergétiquement jusqu'à ce que la coloration jaune presque disparu.
- Ajouter 5 ml de solution d'amidon et continuer le titrage en agitant énergétiquement et on ajoutant goutte à goutte le thiosulfate de sodium 0,1M jusqu'à disparition de la coloration (n_1 de thiosulfate de sodium 0,1M).
- Effectuer un essai à blanc dans les mêmes conditions (n_2 ml thiosulfate de sodium 0,1M).

$$I_i = \frac{1.269(n_2 - n_1)}{m}$$

m : la masse de suppo cire AM en g

n_1 : volume de thiosulfate de sodium nécessaire à l'essai en ml.

n_2 : volume de thiosulfate de sodium nécessaire au témoin en ml.

1,269 : constante établie par la pharmacopée Européenne, 2014.

Avant titrage :



Figure II.7 : Solution essai

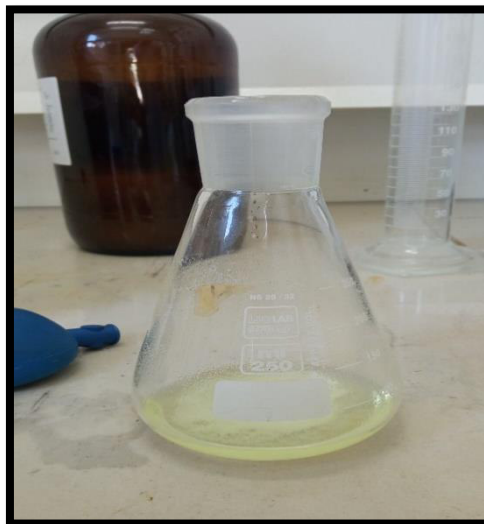


Figure II.8 : Solution témoin

Après titrage :



Figure II.9 : solution témoin et essai après titrage et disparation de couleur

e) indice de saponification

L'indice de saponification I_s est le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de nécessaire à la neutralisation des acides libres et à la saponification des esters présents dans 1g de substance.

Mode opératoire

- Dans une fiole de 250 ml de verre borosilicaté et munie d'un réfrigérant à reflux.
- On introduit 2 g du suppo cire, 25 ml d'hydroxyle de potassium alcoolique 0.5 Met quelque billes de verre.
- Après avoir adapté le réfrigérant et chauffé à reflux pendant 30 min, nous avons ajouté 1 ml de solution de phénolphtaléine en titrant immédiatement (alors que la solution et encoure chaude) par l'acide chlorhydrique 0.5M. On effectue un essai à blanc (solution témoin) est préparé dans les mêmes conditions.

$$I_s = \frac{28.5(n_1 - n_2)}{m}$$

m : la masse de suppo cire AM en g.

n₁ : volume de thiosulfate de sodium nécessaire à l'essai en ml.

n₂ : volume de thiosulfate de sodium nécessaire au témoin en ml.

28.05 : constante établie par la pharmacopée Européenne, 2014.



Figure II.10 : les billes de verres



Figure II.11 : solution essai avant



Figure II.12 : solution essai après titrage et disparation de couleur

f) indice d'hydroxyle

L'indice d'hydroxyde c'est le nombre de milligrammes d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation de l'acide acétique nécessaire pour acétyler 1g du composé à fonction hydroxyle, ou nombre de milligrammes d'hydroxyde de potassium correspondant aux radicaux hydroxy dans 1g du composé.

Mode opératoire

Dans une fiole de 250 ml, introduire 2g de suppo cire et 5 ml d'anhydre acétique. Chauffer la fiole pendant 1h, puis ajouter 5ml d'eau sous agitation à chaud pendant 10 minutes. Après refroidissement ajouté 5ml d'alcool (éthanol) en présence de phénolphtaléine. Par la suite, Titrer cette solution par l'hydroxyde de potassium alcoolique 0,5M en présence de 0,2 ml de phénolphtaléine jusqu' à l'apparition de la couleur rose. Dans les mêmes conditions, préparer une solution témoin (sans suppo cire).

$$I_{OH} = \left[\frac{28.05(n_2 - n_1)}{m} \right] + I_A$$

I_A : Indice d'acide.

m : pesée de suppo cire en g.

n_1 : volume en ml d'hydroxyde de potassium nécessaire à l'essai.

n_2 : volume en ml d'hydroxyde de potassium nécessaire au témoin.

28,05 : constante établie par la pharmacopée Européenne, 2014.

g) point de fusion

Ce terme fait référence au changement d'état d'un matériau lorsqu'il passe d'un état solide à l'état liquide. Le point de fusion est la température exacte requise pour cette transformation.

Mode opératoire

- Dans 5 tubes capillaires, nous avons introduit suffisamment de glycérides semi-synthétiques solides fondus (suppo cire) pour former des colonnes d'environ 10 mm de haut dans chaque tube, qui ont ensuite été maintenues à des températures inférieures à 10 ° C pendant 24 h.
- Nous avons attaché l'un des tubes à un thermomètre calibré à 0,2°C pour rapprocher la substance du réservoir de mercure.
- Nous plaçons le thermomètre et le capillaire dans un large vase cylindrique de manière à ce que la distance entre le fond du récipient et l'extrémité du réservoir soit de 1 cm et que l'eau du vase coule du fond à Sem. Nous réduisons progressivement la température de l'eau à raison de 1°C par minute.
- La température à laquelle une substance commence à monter dans un capillaire est considérée comme le point de fusion. Le reste des 4 tubes sont les mêmes pour la chaussure. Nous calculons le résultat en prenant la moyenne de 5 lectures.

h) cendres sulfurique

Ce test permet de mettre en évidence la présence d'impuretés minérales, les cendres peuvent être obtenues par simple calcination au four à moufle jusqu'à poids constant.

Mode opératoire

- Chauffer un creuset approprié de silice à $600 \pm 50^\circ\text{C}$ pendant 30 min ;
- Laisser refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice approprié puis peser ;
- Dans le creuset, introduire 1 g de suppo cire puis peser ;
- Humecter la substance à examiner avec un peu d'acide sulfurique ;
- Placer le creuset dans un minéralisateur pour éliminer toute les vapeurs total ;
- On le mettre dans un four à moufle pendant 2h jusqu'à incinération complète du résidu ;
- Laisser refroidir le creuset dans un dessiccateur sur du gel de silice approprié, puis pesez à nouveau et calculez le pourcentage de résidu.

$$\text{Cendres sulfurique \%} = \left[\frac{pf - pv}{pe} \right] \times 100$$

Pv : poids vide du creuset.

Pe : prise d'essai de suppo cire en g.

Pf : poids vide du creuset + prise d'essai de suppo cire après 2h dans le four à moufle.



Figure II.13 : Le creuset dans le dessiccateur



Figure II.14 : Le creuset contenu le supp
cire et l'acide sulfurique dans le minéralisateur

III.1.2 principe actif (diclofénac sodique) :**Réactifs utilisés :**

- Ethanol ;
- Méthanol ;
- Acétone ;
- Eau distillé ;
- Acide perchlorique ;
- Acide acétique glacial ;
- Indicateur (violet cristallisé).

Matériels utilisés :

- Dessiccateur et gel de silice ;
- Pro pipette ;
- Gant ;
- Pince à creuset ;
- Cuillère de prélèvement.

Verrerie utilisés :

- Verre de montre ;
- Cristalliseur ;
- Entonnoir ;
- Tube à essai + support ;
- Burette + support ;
- Pipette graduée.

Appareillages :

- Agitateur magnétique ;
- Balance analytique ;
- Etuve de séchage ;
- Spectrophotomètre UV – visible ;
- Spectrophotomètre IR.

❖ Caractères organoleptique**a)Aspect**

L'aspect du principe actif (diclofénac sodique) est examiné visuellement pour confirmer que c'est une poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Mettre une petite quantité de diclofénac sodique dans un verre de montre et observez.

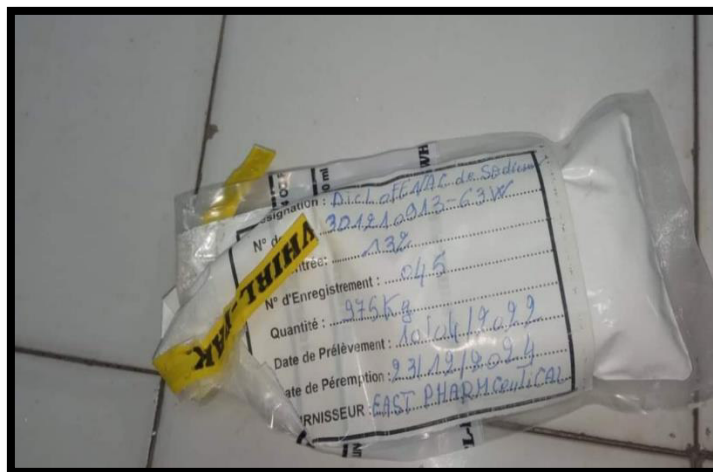


Figure II.15 : principe actif (diclofénac sodique)

b) Test de solubilité

Principe : La solubilité d'un composé à température donnée, est sa capacité à se dissoudre dans différents solvants organiques.

Mode opératoire

Nous avons déterminé la solubilité de toutes les matières premières à l'aide d'une balance de Précision, on pèse des petites quantités et on les introduit dans les quatre tubes à essai.

- Mettre dans :
 - Le tube 1 : 1g du principe actif dans 15 ml de méthanol ;
 - Le tube 2 : 1g du principe actif dans 15 ml d'eau ;
 - Le tube 3 : 1g du principe actif dans 15 ml d'éthanol 96 ° ;
 - Le tube 4 : 1g du principe actif dans 15 ml d'acétone.
- Agiter rigoureusement chaque tube pendant deux à trois min ;

Lecture : Par une évaluation visuelle, nous déterminant la solubilité de chacun des quatre tubes.



Figure II.16 : la solubilité de principe actif (diclofénac sodique)

❖ Identification

Le test d'identification de la substance est effectué par des techniques d'analyse spectrales (spectrophotométrie infrarouge IR) afin de confirmer l'identité de diclofénac sodique.

✓ Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (IR) :

Principe : C'est une technique d'analyse qualitative permettant de révéler les groupes fonctionnels présents dans les molécules par rayonnement infrarouge.

Mode opératoire :

- Nous avons effectué la spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge (IR) sur le diclofénac sodique ;
- faire auto (background) pour éliminer la matière précédente ;
- Mettre Une quantité suffisante du principe actif dans le compartiment d'échantillon ; (diamant cellulaire) sur lequel une pression est exercée ;
- attendre un moment afin d'enregistrer les spectres infrarouges.

Lecture : Comparer le spectre obtenu avec un spectre étalon (diclofénac sodique SCR) pour l'identification des pic.

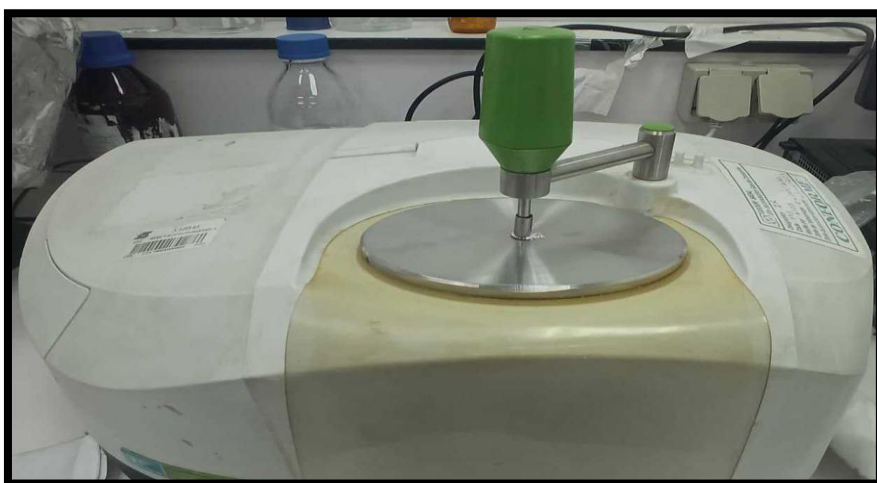


Figure II.17 : IR de la marque PerkinElmer

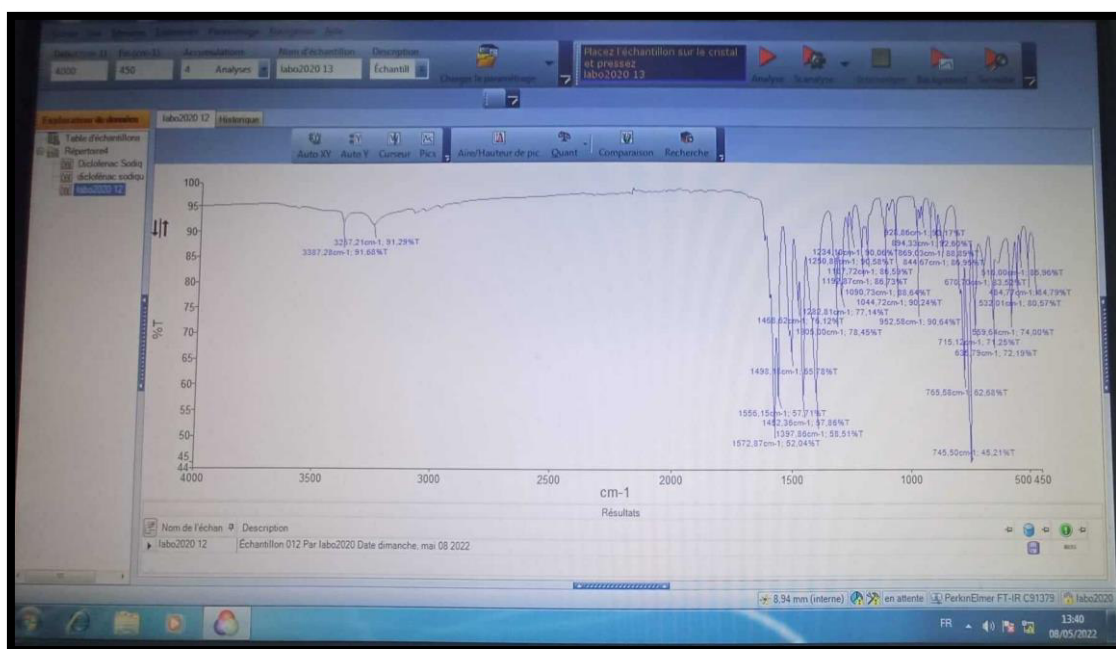


Figure II.18 : spectre d'infrarouge de la solution essai du principe actif (diclofénac sodique)

❖ Essai

a) Mesure de la perte à la dessiccation

C'est la perte de masse après évaporation de l'eau libre contenue dans le produit. Elle est exprimée en pourcentage, elle permet de déterminer la quantité ou le taux d'humidité que la substance possède.

Mode opératoire

- On met un cristallisateur vide bien nettoyé dans une étuve pour le sécher, on le ressortit avec une pince en bois et un gant au-dessous après on le met dans le dessiccateur pendant 15 minutes, et on pèse, Son poids est déterminé P1 ;
- Mettre une quantité de 1 g de PA dans le cristallisateur P2 ;
- Le cristallisateur de masse P=P1+P2 est placé dans une étuve pendant 3h à une température de 100°C à 105°C ;
- Une deuxième pesée de masse est effectuée après qu'il sort de l'étuve P3 ;

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

$$\text{Perte} = \frac{(p1+p2)-p3}{p2} \times 100$$

Sachant que :

P1 : poids du cristallisateur vide en g.

P2 : poids de la matière première (Diclofénac Sodique) en g.

P : poids du cristallisateur contenant l'échantillon en g.

P3 : poids d'essai (après 3h dans l'étuve) en g.



Figure II.19 : le cristallisateur contenant le PA sur la balance de précision



Figure II.20 : le cristallisateur dans l'étuve de paillasse

b) Dosage de principe actif

✓ Par titrimétrie

Le dosage du principe actif permet de s'assurer de la présence du médicament en concentration similaire aux normes du produit.

Mode opératoire

Sous la hotte de laboratoire et dans un erlenmeyer dissolvez 0.250 g de diclofénac sodique dans 60 ml d'acide acétique glacial, ajouter quelques goutte d'indicateur coloré (violet cristallisé) jusqu'à l'obtention de couleur violet.

Titrer par l'acide perchlorique 0,1M jusqu'au virage au vert franc.

Soit V le volume d'acide perchlorique versé.

La teneur en diclofénac sodique est donnée par la relation suivante :

$$\text{Dosage} = \frac{v \times 0.1 \times 31.18 \times 100}{m \times (100 - p)}$$

m : masse de diclofénac en mg.

V : volume en ml d'acide perchlorique nécessaire au titrage.

P : perte à la dessiccation.

1 ml d'acide perchlorique 0.1 M correspond à 31.18 mg de $C_{14}H_{10}C_{12}NNaO_2$.

Avant titrage :

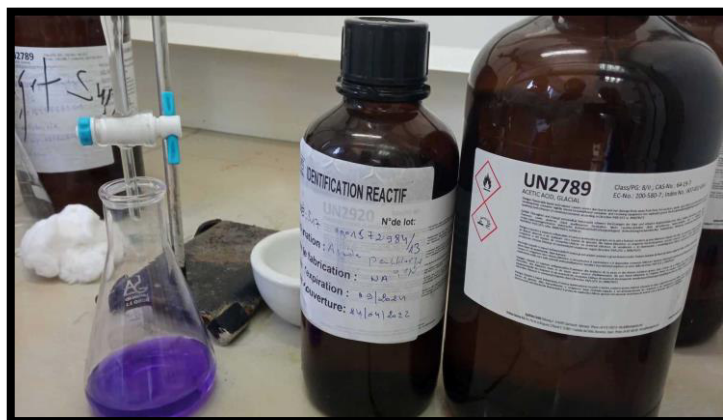


Figure II.21 : solution essai avant titrage

Après titrage :

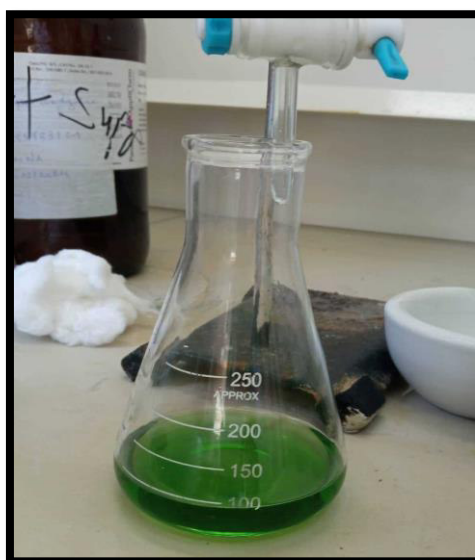


Figure II.22 : solution essai après titrage

c) Aspect de la solution

✓ par spectrophotométrie UV-Visible

La spectrométrie d'absorption moléculaire dans le domaine ultraviolet (UV), de 185 à 380 nm environ, et visible (VIS), de 380 à 800 nm, est une technique courante de contrôle et d'analyse de composés chimiques.

Elle s'applique à des groupements d'atomes (ex : molécules, ions, polymères) qui absorbent le rayonnement électromagnétique dans le domaine UV-VIS, cette technique est basée sur la loi de Beer-Lambert



Figure II.23 : spectrophotomètre UV de la marque SHIMADZU.

Mode opératoire

• Solution à examiner

Dans une fiole de 25 ml dissoudre 1.25g de diclofénac sodique dans du méthanol R compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec le même solvant ;

Filtrer ensuite par le spectrophotomètre, lire l'absorbance de la solution à $\lambda = 440$ nm.

III.2 Contrôle de produit fini CLOFENAL 100mg

❖ Réactifs utilisés

- Acide acétique glacial.
- Acide perchlorique 0,1N.
- Indicateur : violet cristallisé.

❖ Matériels

- Fiole de 250 ml.
- Tube.
- Agitateur.
- Pipette.
- Balance analytique.
- Une étuve.
- Appareille de désagrégation des suppositoires.
- Appareille de ramollissement des suppositoires.

III.2.1 Caractères organoleptiques

Nous avons effectué un constat visuel sur l'aspect, couleur et forme des suppositoires.

- ❖ **Aspect** : suppositoire blancs, lisse légèrement brillant, de forme torpille.



Figure II.24 : le produit fini

III.2.2 Masse moyenne

Effectuer la moyenne des pesées de 10 suppositoires.

Théorie : $2,140\text{g} \pm 5\%$.

Limites : 2,033 à 2,247g.

III.2.3 Uniformité de masse

Nous avons pesé 10 suppositoires séparément, puis nous avons déterminé leur poids moyens.

III.2.4 Dosage de suppositoire par titrimétrie

Ce test permet de déterminer la quantité de diclofénac sodique pure dans la matière.

Mode opératoire

Nous avons dissous 3 suppositoires, préalablement pesés, de poids P dans 50 ml d'acide acétique glacial, puis nous avons ajouté quelques gouttes d'indicateur (violet cristallisé) en titrant par l'acide perchlorique 0,1 N jusqu'au virage au vert franc.

Soit V le volume d'acide perchlorique versé.

La teneur en diclofénac par suppositoire est donnée par la relation suivante :

$$\text{Dosage} = \frac{v \times 318,13 \times 0,1 \times \theta \times MM}{M}$$

V : volume d'acide perchlorique 0,1 N versé.

θ : Facteur de correction de l'acide perchlorique sans unité.

MM : masse moyenne d'un suppositoire en g.

M : masse de 3 suppositoires en g.



Figure II.25 : Dosage de produit fini par titrimétrie

III.2.5 Liquéfaction des suppositoires

Le temps de liquéfaction est un élément important du comportement physique du suppositoire soumis à sa température maximale d'utilisation 37°C.

Mode opératoire

- Nous avons conservé les suppositoires destinés à cette analyse dans une étuve à 25 °C pendant 24h.
- Après avoir mis l'appareil sous tension et s'assuré que la température du bain-marie est de l'ordre de 37°C, nous avons commencé à mettre dans chaque tube de l'appareil 5 ml de l'eau à température du test de façon à ce que l'eau affleure la partie supérieure du rétrécissement
- Nous avons introduit dans chaque tube un suppositoire à contrôler (tête vers le bas) en les maintenant par un tube de guidage de façon à ce qu'il repose sans pression sur le rétrécissement inférieur du tube à essai.
- Nous avons fait introduire avec précaution la tige de pénétration dans le tube de guidage, jusqu'à ce que sa pointe repose sur le suppositoire puis nous avons mis en marche le chronomètre.
- Une fois que la tige de pénétration a traversé de part en part l'échantillon et sa pointe est visible dans l'étranglement inférieur du tube à essai, nous avons inscrit le temps de transpercions.



Figure II.26 : Appareil de liquéfaction des suppositoires

III.2.6 Désagrégation des suppositoires**Préparation avant mise en marche**

Nous avons remplis le bain-marie et les 3 béchers avec de l'eau distillée en s'assurant que la température de l'essai est de 37 °C, puis nous avons réglé les conditions opératoires.

Mode opératoires

- Déposer le suppositoire à analyser dans le récipient et le coincer dans le cylindre ;
- Mettre le dispositif de retournement dans les bécards de verres de matière indiquée dans le montage de l'appareil et relier le dispositif à l'arbre d'entraînement (chaque poste de test peut être retiré séparément) ;
- Démarrer le test en appuyant sur START ;
- Appuyer sur la touche STOP une fois le test terminé.



Figure II.27 : Appareil de désagrégation des suppositoires

IV. Contrôle microbiologie**IV.1 Contrôle microbiologie de produit fini****IV.1.1 But**

S'assurer que le produit fini suppositoires est conforme aux normes sur le plan microbiologique.

IV.1.2 Méthode

Nous avons réalisé un contrôle de pureté microbienne des suppositoires par :

- un dénombrement des germes aérobies viables totaux.
- la recherche de micro-organismes spécifiés : Escherichia coli.

❖ Réactives utilisées

- Solution peptone au chlorure de sodium pH 7.
- Un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfié.
- Un milieu liquide aux peptones de caséine et de soja liquéfié.
- Un milieu gélosé Sabouraud-glucosé avec antibiotiques liquéfié.
- Un milieu gélosé de Mac Conkey
- Un milieu liquide de Mac Conkey.

❖ Matériels

- bain-marie.
- Boîtes de pétri.

IV.1.2.1 Dénombrement des germes viables totaux**IV.1.2.1.1 Préparation de l'échantillon**

A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, nous avons pesé 10g et les dilués dans 90 ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7 contenant le tween 80.

Nous les avons homogénéisés et fondus au bain-marie, à une température ne dépassant pas 40°C pour une durée de 30 min au maximum pour obtenir l'homogénéisé A.

Nous avons effectué deux autres dilutions au 1/10, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon.

IV.1.2.1.2 Dénombrement sur plaques

- Utiliser des boîtes de pétri d'un diamètre de 90 mm
- Introduire dans chacune d'elles 1 ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler.
- Ajouter 15 à 20 ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfié pour les bactéries et 15 à 20 ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé Sabouraud-glucosé avec antibiotiques liquéfié pour les levures et moisissures.
- Préparer au moins deux boîtes de pétri par dilution et par milieu.
- Incuber à 30-35°C pour les bactéries, et à 20-25°C pour les levures et moisissures, pendant 5 jours.

IV.1.2.1.3 Lecture

Sélectionner les boîtes correspondant à une dilution et présentant le plus grand nombre de colonies inférieur à 300 (100 pour les moisissures et levures).

- Faire la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boîtes de la dilution sélectionnée.
- calculer le nombre d'unités formant colonie par gramme de produit en multipliant par l'inverse de la dilution sélectionnée.

IV.1.2.2 Recherche de micro-organismes spécifiés, *Escherichia coli*

- A partir de «l'homogénéisât A» prélever 10ml d'échantillon qui correspond à 1 g du produit et ensemencé 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Homogénéiser et incuber à 35-37°C pendant 18 à 48 h.
- Agiter le récipient, puis prélevé 1ml et ensemencé 100ml du milieu liquide de Mac Conkey.
- Incuber à 43-45 °C pendant 18 à 24 h.
- Effectuer des subcultures sur milieu gélosé de Mac Conkey.
- Incuber à 35-37 °C pendant 18 à 72 h.



Figure II.28 : incubation des échantillons.

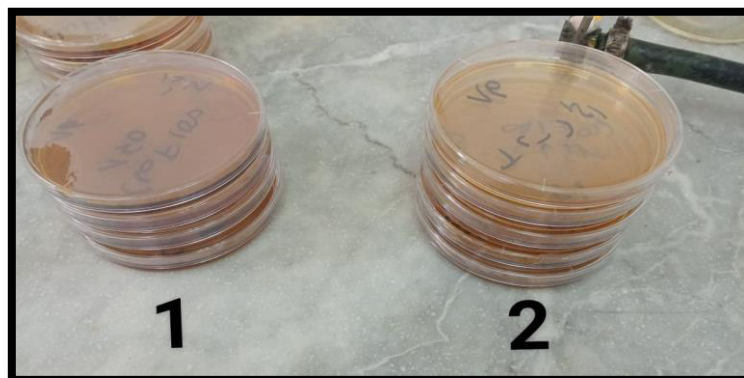


Figure II.29 : Les boîtes des pétris contenu la dilution de l'échantillon :

- 1 .pour le milieu gélosé aux peptones de caséine ;
- 2 .pour le milieu gélosé sabouraud-glucosé.

Chapitre II :

Résultats et interprétation

I. Résultats et discussions

Le présent travail porte sur le contrôle physico-chimique et microbiologique de CLOFENAL 100 mg afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. **Norme (monographie interne de SAIDAL 2017).**

Le but de ce chapitre est de présenter les résultats des travaux expérimentaux qui ont été réalisés dans le cadre de notre projet de fin d'études et de donner des interprétations à ces résultats.

I.1. Contrôle physico chimique

I.1.1 Matières premières

I.1.1.1 Excipient (suppo cire AM)

❖ Caractères organoleptique

Les résultats de test de caractères organoleptique sont présentés dans le tableau II.1

Tableau II.1 : Résultats des caractères organoleptique de l'excipient (suppo cire AM)

Analyse effectuée	Résultats	Norme	Conformité
caractères organoleptique :	Masse cassante, de consistance cireuse, blanche ou sensiblement blanche.	Masse cassante, de consistance cireuse, blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
Aspect			
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther et peu soluble dans l'éthanol.	Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther et peu soluble dans l'éthanol.	Conforme

On constate d'après le tableau II.1 que l'aspect de l'excipient suppo cire AM représente une masse cassante, de consistance cireuse, blanche ou sensiblement blanche. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther et peu soluble dans l'éthanol, donc ces résultats sont conformes aux normes de la pharmacopée 2017.

❖ Essais limites

Les résultats des essais limites de l'excipient sont obtenus dans le tableau suivant :

Tableau II.2 : Résultats des essais limites de l'excipient.

Test	Résultats	Normes	Conformité
impuretés à réaction alcaline	0,02	Le volume d'acide chlorhydrique 0.01M $\leq 0,15$ $0.02 \leq 0.15$	Conforme
indice d'acide	0,44	$\leq 0,5$	Conforme
Indice de peroxyde	0,68	≤ 3	Conforme
Indice d'iode	2,02	≤ 3	Conforme
Indice de saponification	246,84	228 à 252	Conforme
Indice d'hydroxyle	7,28	0 à 10	Conforme
Point de fusion (°C)	36,9	34 à 38	Conforme
Cendres sulfurique (%)	0,029	≤ 0.05	Conforme

Calculs :

Indice d'acide :

$$I_A = \frac{5.611 \, n}{m}$$

$$I_A = \frac{5.611 \times 0.4}{5}$$

$$I_A = 0,44$$

n c'est le volume de hydroxyde de sodium titré = 0.4 ml

m c'est la masse de suppo cire = 5g

Indice de peroxyde :

$$I_P = \frac{10 (n_1 - n_2)}{m}$$

$$I_P = \frac{10 (0.44 - 0.1)}{10}$$

$$I_P = 0.68$$

n_1 et n_2 sont les volume de thiosulfate de sodium nécessaire à l'essai et de témoin

Indice d'iode :

$$I_I = \frac{1.269(n_2 - n_1)}{m}$$

$$I_1 = \frac{1.269(47.3 - 45.7)}{1.0033}$$

$$I_1 = 2.02$$

Indice de saponification :

$$I_s = \frac{28.5(n_2 - n_1)}{m}$$

$$I_s = \frac{28.5(25 - 7.4)}{2}$$

$$I_s = 246.84$$

Indice d'hydroxyle :

$$I_{OH} = \left[\frac{28.05(n_2 - n_1)}{m} \right] + I_A$$

$$I_{OH} = \left[\frac{28.05(56.5 - 56)}{2.0482} \right] + 0.44$$

$$I_{OH} = 7.28$$

I_A : c'est l'indice d'acide.

Cendres sulfurique :

$$\text{Cendres sulfurique \%} = \left[\frac{pf - pv}{pe} \right] \times 100$$

$$\text{Cendres sulfurique \%} = \left[\frac{27.7327 - 27.7324}{1.0079} \right] \times 100$$

$$\text{Cendres sulfuriques} = 0.029\%$$

Pv : poids vide du creuset.

Pe : prise d'essai de suppo cire en g.

Pf : poids vide du creuset + prise d'essai de suppo cire après 2h dans le four à moufle

Discussion :

Pour les impuretés à réaction alcalin, on trouve que le volume d'HCl est de 0.02 ml, cette valeur est inférieure à celle établie par la pharmacopée européenne 2017 (≤ 0.05 ml). Donc elle est conforme.

Pour l'indice d'acide on trouve $I_A = 0.44$ qui est inférieure à celle établie par la pharmacopée européenne 2017 (≤ 0.5). Donc il est conforme.

Pour l'indice de peroxyde on trouve $I_p = 0.68$ est dans les normes qui sont établie par la pharmacopée européenne 2017 (≤ 3) il est conforme.

Pour l'indice d'iode on trouve $I_i = 2.02$ est inférieure à celle établie par la pharmacopée européenne 2017 (≤ 3) il est conforme.

La valeur de l'indice saponification est 246.84, elle est dans l'intervalle fixé par la pharmacopée européenne 2017, cette valeur est conforme à la norme.

Le résultat obtenu de l'indice d'hydroxyle est 7.28. Cette valeur entre dans l'intervalle de spécification [0-10] donc il est conforme.

L'excipient doit fondre à 37°C, selon la température du corps humain, le point de fusion de suppo cire obtenu est conforme à la norme

Le pourcentage de cendres sulfurique est 0.029% , cette valeur est inférieur à 0.05 % ce qui indique la conformité du produit testé.

I.1.1.2 Principe actif (diclofénac sodique)

❖ Caractères organoleptique

Les résultats obtenus du contrôle organoleptique des matières premières sont présentés dans le tableau II.3

Tableau II.3 : Résultats des caractères organoleptiques de PA.

Analyse effectuée	Résultats	Norme	Conformité
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.	Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.	Conforme
Solubilité	Pratiquement assez soluble dans l'eau peu soluble dans l'acétone, facilement Soluble dans l'éthanol et dans le méthanol.	Pratiquement assez soluble dans l'eau peu soluble dans l'acétone, facilement Soluble dans l'éthanol et dans le méthanol.	Conforme

Aspect et solubilité

On constate d'après le tableau II.3 que les caractéristiques macroscopiques, dont l'aspect et la solubilité de la matière première (PA) correspondent aux normes de la Pharmacopée Européenne 2017 et confirment la pureté de chaque matière étudiée.

Ces résultats nous permettent de déduire que les différentes matières analysées sont de bonnes qualités organoleptiques et que leurs conditions de conservations, de transport et de stockage ont été bien respectés.

❖ Identification

Tableau II.4 : Résultats d'identification de PA.

Test	Résultats	Norme	Conformité
Infrarouge	Les deux spectres sont identiques	Le spectre obtenu avec Diclofénac sodique est comparé avec celui du diclofénac sodique SCR	Conforme

Identification par IR

Selon la pharmacopée européenne 2017, pour pouvoir identifier un échantillon donné (diclofénac sodique), les transmutants de ce dernier doivent être identiques à la référence. Nous constatons que le spectre de l'échantillon du diclofénac sodique (FigII.18) présente une allure similaires à celui de la substance chimique de référence *SCR* respective.

❖ Essais limites

Les résultats des essais limites de principe actif obtenu dans le tableau suivant :

Tableau II.5 : Résultats des essais limites du PA.

Test	Résultats	Norme	Conformité
Perte à la dessiccation	P=0,21%	$P \leq 0,5\%$	Conforme
Dosage de produit	100.57%	99.01% à 101.0%	Conforme
Aspect de la solution Par Spectrophotomètre UV-VIS	Absorbance à 440 nm A=0.017	la solution est limpide et son absorbance à 440 nm $\leq 0,05$	Conforme

La méthode UV-VIS permis d'obtenir une absorbance de A= 0,017, inférieure à 0,05 (à une longueur d'onde $\lambda = 440$ nm) donc notre échantillon est conforme aux normes.

Calculs

Dosage

$$\text{Dosage} = \frac{v \times 0.1 \times 31.18 \times 100}{m \times (100 - p)}$$

m : masse de diclofénac.

V : volume d'acide perchlorique nécessaire au titrage.

P : perte à la dessiccation.

$$\text{Dosage} = \frac{7.9 \times 0.1 \times 31.18}{0.2504 \times (100 - 0.21)} \times 100$$

$$\text{Dosage} = 100.57 \%$$

La perte à la dessiccation

$$\text{Perte} = \frac{(p_1 + p_2) - p_3}{p_2} \times 100$$

P1 : poids du cristalliseur vide.

P2 : poids de la matière première (diclofénac Sodique) en g.

P : poids du cristalliseur contenant l'échantillon en g.

P3 : poids d'essai (après 3h dans l'étuve) en g.

$$\text{Perte} = \frac{(99.4129 + 1.0291) - 100.4398}{1.0291} \times 100$$

$$\text{Perte} = 0.21 \%$$

Discussion

- **Perte à la dessiccation**

Nos résultats obtenus pour le PA sont inférieurs aux limites recommandées par la Ph. Eur 2017 et témoignent d'une bonne déshydratation, donc elle est conforme.

- **Dosage par titrimétrie**

Le pourcentage du principe actif se trouve dans l'intervalle exigé, ce qui indique que le dosage est conforme et n'affecte pas le produit fini. Les résultats du dosage de diclofénac sodique prouvent la bonne maîtrise du processus de fabrication.

- **Aspect de la solution**

Identification par UV

En calculant l'absorbance (A) nous pouvons conclure qu'elle se trouve dans les intervalles exigés. Donc l'absorbance est nettement acceptable.

I.1.2 Produit fini CLOFENAL 100 mg

Le produit fini passe par contrôle physicochimique s'appuie sur 5 paramètres sont : l'aspect, masse moyenne, uniformité de masse, dosage, temps de ramollissement et temps de désagrégation.

Les résultats physico-chimiques de CLOFENAL sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau II.6 : Résultats d'analyse de produit fini.

Test	résultats	Normes	Conformité
Aspect	suppositoire blancs, lisse légèrement brillant, de forme torpille	suppositoire blancs, lisse légèrement brillant, de forme torpille	Conforme
Masse moyenne (mg)	2.111mg	[2,033 à 2,247] mg	Conforme
Uniformité de masse	2.145 2.106 2.148 2.166 2.144 2.062 2.137 2.144 2.134 2.151	Pas plus de 02 suppositoires à $\pm 5\%$ et aucun suppositoire à $\pm 10\%$. Limites : 2,033 à 2,247g.	Conforme
Dosage de produit	98.70 mg/suppo	[95 - 105] mg/ suppo	Conforme
Temps de ramollissement (min)	3min 39sec	≤ 30	Conforme
Temps de désagrégation (min)	12min	≤ 30	Conforme

D'après le tableau II.6, les résultats de contrôle montrent que l'aspect des suppositoires est de couleur blanc lisse légèrement brillant, de forme torpille respectueux aux normes de la pharmacopée européenne 2017.

En comparant nos résultats d'uniformité de masse aux normes, nous constatons que la masse individuelle de 10 suppositoires varie de 2.062 mg/suppo à 2.166 mg/suppo est donc aucun des suppositoires de CLOFENAL contrôlée ne s'écarte de $\pm 10\%$ de la masse moyenne les suppos de CLOFENAL. Donc ces résultats sont conformes.

Le dosage du produit au cours de fabrication est aussi fondamental, car il permet d'assurer la présence de la quantité moyenne du PA dans le médicament. Cette valeur de dosage entre dans l'intervalle fixé par la pharmacopée 2017, donc elle est conforme.

L'analyse effectuée de la masse moyenne, temps de ramollissement et temps de désagrégation ont donné des résultats conformes aux normes exigées par la pharmacopée Européenne 2017 et les monographies internes de SAIDAL.

I.2 Contrôle microbiologique de produit fini

Tableau II .7 : Résultats de test microbiologique de suppositoire CLOFENAL 100mg.

Tests	Résultats	Normes	Conformité
Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) (ufc/g)	00	≤ 1000	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures (DMLT) (ufc/g)	00	≤ 100	Conforme
Recherche d'Escherichia coli	Absence	Absence	Conforme

D'après le tableau II.7, les résultats de contrôle microbiologique du produit fini montrent une absence totale de bactéries aérobies viables totaux, des levures et moisissures ainsi que l'absence d'Escherichia coli ce qui indique que le médicament est conforme et présente une très bonne qualité au niveau microbiologique et répond aux normes exigées par la pharmacopée européenne 2017.

Conclusion générale

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

Notre étude a porté sur la fabrication et le contrôle physico-chimique, microbiologique d'un produit pharmaceutique, c'est un anti inflammatoire non obligatoirement stérile sous forme de suppositoire «CLOFENAL 100mg ». Cette étude a permis de déterminer la qualité de ce médicament fabriqué par l'industrie pharmaceutique Algérienne au niveau de SAIDAL, filial Biotic (Gué de constantine) selon les méthodes de la pharmacopée européenne 2017.

Dans la production, on a constaté que toutes les étapes du procédé de fabrication de CLOFENAL ont respect les exigences du dossier technique notamment la qualification de matériel et les paramètres critiques du protocole de fabrication.

Les analyses effectuées sur le principe actif, l'excipient ainsi que le produit fini, concernant aussi bien la pureté des matières premières que la quantité du principe actif dans le produit, traduisent une parfaite conformité des paramètres physicochimiques testés, les principaux étant les caractères organoleptiques, l'identification et les essais.

Pour notre étude nous pouvons conclure que :

- La qualité physico-chimique de la matière première (principe actif, excipient), et du produit fini correspondent parfaitement aux normes pharmacopée européenne.
- Le contrôle microbiologique du produit fini s'est avéré très intéressant avec des résultats satisfaisants qui montrent une absence totale de contamination bactérienne et les germes fongique et pathogène. Ces résultats sont largement conformes aux normes de la pharmacopée européenne.

On a constaté au cours de notre stage que le respect des bonnes pratique de fabrication est décelée dans :

- ✓ Le respect des conditions d'hygiène et le maintien d'un nettoyage rigoureux de tout l'appareillage et les locaux ;
- ✓ La qualification du personnel et du matériel utilisé ;
- ✓ La validation de toutes les méthodes d'analyse ainsi que le procédé de fabrication

Ces résultats confirment que « CLOFENAL 100mg » est sans risque pour la santé du consommateur.

Références bibliographiques

- [1] : **Vandamme, Rival, Pabst, Heitz, 2010.**"Initiation à la connaissance du médicament", Lavoisier.
- [2] : **Gennaro, A., 1990** : Remington's Pharmaceutical Sciences, 18e édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company).
- [3] : Archive SAIDAL.
- [4] : Définition du Code de la Santé Publique (art. L 5111-1 actualisé JO du 27/02/07).
- [5] : **Talbert M., Willoquet G et Gervais R., 2009** : Le guide pharmaco clinique. Wolters Kluwer France., p1043.
- [6] : **Talbert M., Willoquet G et labayle D.2001.**guide pharmaco, Edition lamare, France, pp : 25-44.
- [7] : **Jacques DANGOUMAU EDITION 2006** : cours de pharmacologie générale université VICTOR SEGALEN –BORDEAUX 2.
- [8] : **P. Lechat** « Abrégé de pharmacologie médicale » 5 ème Edition : Masson.
- [9] :**A.V FAURE .M . FONTAINE .P. JOUI ET, 2007.** « Pharmacologie soins infirmières » Nouvelle Edition.
- [10] : **AENIS, STORA, 2008 5ème Edition** « Pharmacie et surveillance infirmière ».
- [11] : **A. Le Hir, 1974** « Abrégé de pharmacie galénique excipients, opérations et formes pharmaceutiques », édition Masson et Cie.
- [12] : **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, pp : 4-8.
- [13] : Pharmacopée Européen édition 5.5.
- [14] : **Leclercq, A. Lombard, B Mosel, DA,** "Normaliser les méthodes d'analyse dans le cadre de la maîtrise de la sécurité microbiologique française des aliments : atout ou contrainte".
- [15] : **Ramtani, S., C. Madi, et al. 2014.** Elaboration d'un suppositoire à base PCL/PEG chargé d'ibuprofène, université Bejaia.
- [16] : **l'Europe, C. d. (2008).** Pharmacopée européenne 6ème édition, Conseil de l'Europe.
- [17] : **A. Le Hir. Abrégé de Pharmacie Galénique 1973-2001.** Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments. 8ème édition. Paris.
- [18] : **Guide de Bonnes Pratiques de Fabrication, 2011,** chapitre I, p : 15-19.
- [19] : **Ousmane Issa SIDIBE 2011,** contrôle de qualité des médicaments antipaludiques sans sept (07) régions administratives du Mali et le district de Bamako : opérationnalisation des kits minilabs. En vue de l'obtention du grade de Docteur en pharmacie Université de Bamako Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
-

- [20] : **Lanet J 1985**. Système d'assurance de qualité dans l'industrie des médicaments. Contribution à leur conception, organisation, vérification. Université de Lille II, Faculté de pharmacie, département galénique, thèse de doctorat des sciences.
- [21] : **Bouchard J.2009**. Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, Enjeux, défis et applications. Les presses de l'Université Laval, p : 313.
- [22] : **A Le Hir., J-C Chaumeil., D Brossard. 2001**. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8ème édition. Paris. Elsevier-Masson.
- [23] : Pharmacopée européenne. 6ème édition. Publiée en 2007.
- [24]:<https://www.webmarketing-com.com/2013/02/19/19367-e-reputation-diagramme-dishikawa-et-analyse-de-crise>
- [25] : bonnes-pratiques-de-fabrication-des-produits-pharmaceutiques-original-version, 2014, p : 13-14
- [26] : **OCDE. 2006** : les bonnes pratiques de laboratoire : principe de l'OCDE et directives pour évaluer leur respect.
- [27] : **Withers P., Long D. (1996)**. Perspectives des bonnes pratiques de laboratoire à l'horizon 2000 S.T.P Pharma Pratiques 6(5), 366- 366.
- [28] : **Gazengel (J.- M) et arecchioni (A.-M.), (2009)**. Le préparateur en pharmacie. 2ème édition, Paris
- [29] : **Raymondjean.M, 2007** ; Les mécanismes de l'inflammation périphérique, Revue Francophone des Laboratoires, n° 389, 21-28
- [30] : **Gazengel (J.- M) et arecchioni (A.-M.), (2009)**. Le préparateur en pharmacie. 2ème édition, Paris
- [31] : **Caron, A (2006)**. Larousse médical. Larousse, Paris.
- [32] : **Bannwarth B, (1992)**. Anti-inflammatoire non stéroïdiens. Principe et règles d'utilisation. La revue du praticien, pp : 1165-1170.
- [33] : **Neal M 1999** ; « pharmacologie médicale » 2ème édition française ; P 70-71.
- [34] : **Jean Luc Bourran (2005)**, Progrès en dermato-allergologie : Grenoble, édition John Libbey Euronext, paris, ISBN : 2-7420-0588-9.
- [35] : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS), COFFER, 2011 Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, Université Médicale Virtuelle Francophone.
- [36] : **Schorderet M. 1989** ? Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, Genève, pp : 20-537.
- [37]: **Lees P, May SA, McKellar QA; 1991** « Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat»; J Small Anim Prac; P183-193.
- [38] : pharmacopée européenne 2017 9ème édition.
-

Références bibliographiques

[39] : le préparateur en pharmacie sous la direction de jean- marie gazengel et anne – marie oreachini page 51.

[40]: Vidal Group. Voltarène 25mg cp gastroresis. Monographie.

[41] : la notice de médicament suppositoire CLOFENAL 100mg.

Annexes

Annexe 1 : Matériels



Figure 1 : Bain marie



Figure 2 : four à moufle



Figure 3 : étuve



Figure 4 : plaque chauffante



Figure 5 : balance électrique



Figure 6 : point de fusion



Figure 7 : minéralisateur

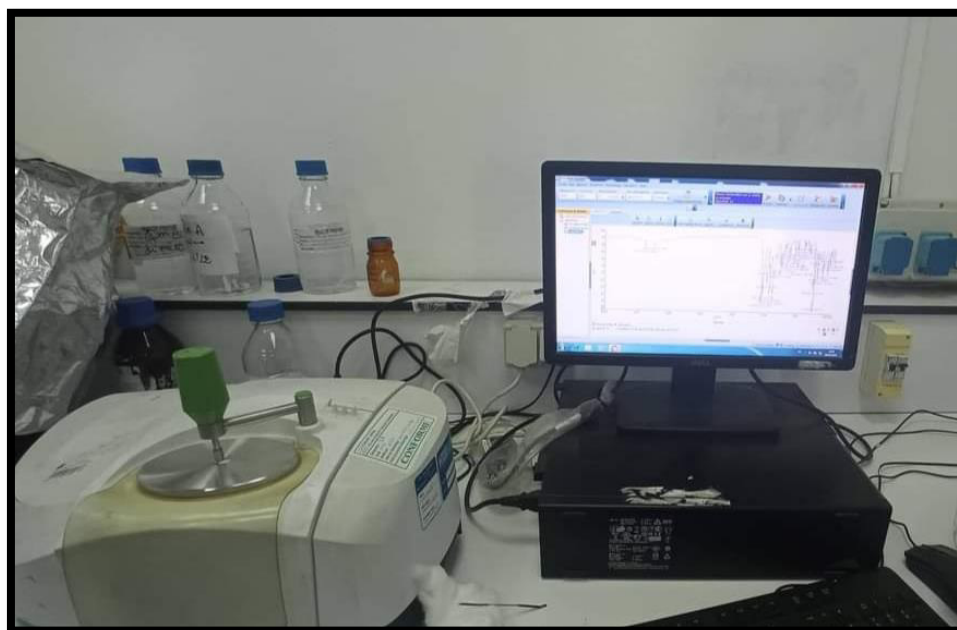


Figure 8 : spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R

Annexe 2 : composition des milieux de cultures**❖ Milieu sabouraud**

Peptone de viande et de caséine	10g
Glucose monohydrate	40g
Gélose	15g
Eau distillée	1000ml
pH= 5,6 ±0,2	

❖ Milieu gélose aux peptones de caséine et de soja

Peptone pancréatique de caséine	15g
Peptone papaïnique de soja	5g
Chlorure de sodium	5g
Gélose	15g
Eau distillé	1000ml
pH= 7,3 ± 0,2	

❖ Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja

Peptone pancréatique de caséine	17g
Peptone papaïnique de soja	3g
Chlorure de sodium	5g
Glucose mono-hydraté	2,5g
Phosphate di-potassique	2,5g
Eau distillé	1000ml
pH= 7,3 ± 0,2	

❖ Milieu Gélosé de Mac Conkey

Hydrolysats pancréatiques de gélatine	17g
Peptones de viande et de caséine	3g
Lactose mono-hydraté	10g
Chlorure de sodium	5g
Sels biliaires	1,5g
Gélose	13,5g
Rouge neutre	30mg
Violet cristallisé	1mg
Eau distillé	1000ml
pH= 7,1	

❖ Milieu liquide de Mac Conkey

Hydroslysats pancréatiques de gélatine	20g
Lactose mono-hydraté	10g
Bille de bœuf déshydratée	5g
Pourpre de bromocrésol	10mg
Eau distillée	1000ml
pH= 7,3±0,2	

❖ Milieu peptone tamponnée au chlorure de sodium

Phosphate mono potassique	3,6g
Phosphate di sodique dihydraté	7,2g
Chlorure de sodium	4,3g
Peptone de viande ou de caséine	1g
Eau distillée	1000ml
pH= 7	

Annexe 3

CLOFENAL®

SUPPOSITOIRES

DICLOFENAC SODIQUE

FORMES ET PRÉSENTATIONS :

Suppositoires enfants à 25 mg : Boîte de 10.

Suppositoires adultes à 100 mg : Boîte de 10.

COMPOSITION :

Diclofénac (DCI) sel de sodium 100 mg 25 mg

Excipients: Glycérides hémi-synthétiques solides .

PROPRIETES :

Le CLOFENAL® est un anti-inflammatoire non stéroïdien.

INDICATIONS :

Suppositoire à 100 mg

Elles sont limitées chez l'adulte et l'enfant plus de 15 ans au :

- * Traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, ou syndromes apparentés, tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, et rhumatisme psoriasique .
 - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes .
- * Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites...), arthrites microcristallines, arthroses, lombalgies, radiculalgies sévères.

Suppositoire à 25 mg :

Elles sont limitées chez l'enfant à partir de 16 kg (environ 4 ans):

- * Rhumatismes inflammatoires infantiles .

CONTRE-INDICATIONS :

Ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :

- * Hypersensibilité à l'un des composants ;
- * Ulcère gastrique ou duodénal en évolution ;
- * A partir du 6^{ème} mois de grossesse ;
- * Maladie grave du foie, du rein, du cœur ;
- * Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de ce médicament ou un autre médicament apparenté (autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine).
- * Antécédents récents de rectites ou de rectorragies ;
- * La forme adulte est contre indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans ;
- * La forme enfant est contre indiquée chez l'enfant de moins de 16 kg (environ 04 ans).

MISES EN GARDE :

- Prévenir votre médecin en cas: d'antécédent d'asthme, de prise d'un traitement anticoagulant, d'antécédents digestifs (hernie hiatale, hémorragie digestive, ulcère gastrique ou duodénal ancien) ou de maladie du foie, du cœur, du rein.

- Arrêtez le traitement et contactez immédiatement votre médecin en cas :

- * d'hémorragie gastro-intestinale (rejet de sang par la bouche, présence de sang dans les selles ou coloration des selles en noir);
- * de signes évocateurs d'allergie à ce médicament, notamment crise d'asthme ou brusque gonflement du visage et du cou.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

En raison de la nécessité d'adapter le traitement, il est important de prévenir votre médecin en cas :

- * D'affection gastro-intestinale ;
- * Des antécédents d'ulcère gastro-duodénal ;
- * Des antécédents de perturbations hématologiques ;
- * De colite ulcéreuse ;
- * Insuffisance rénale fonctionnelle ;
- * Rétention hydrosodée ;
- * Hyperkaliémie .

EFFETS INDÉSIRABLES :

Comme tout produit actif, ce médicament, peut chez certaines personnes entraîner des effets plus ou moins gênants :

* **Effets gastro-intestinaux :** nausées, vomissements diarrhéiques, constipation, crampes Abdominales, douleurs épigastriques
Dyspepsie, anorexie, éructations, rarement ulcère gastroduodénal, perforation ou hémorragie digestive .

* **Neurologiques:** de rares cas d'asthénie, d'insomnie ou d'irritabilité des sensations de vertiges et de céphalées, convulsions Méningite aseptique ont été rapportées .

* **Respiratoires :** bronchospasmes, pneumopathie d'hypersensibilité .

* **Dermatologiques :** eczéma, éruption cutanée, urticaire .

* **Effet sur le foie :** peu fréquents augmentation des transaminases sérique, et rarement hépatite avec ou sans ictère .

* **Effet sur le rein :** Insuffisance rénale aiguë, oligurie, syndrome néphrotique .

* **Effet sur le sang :** très rarement leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique .

* **Effet liés à la voie d'administration (Rectale) :** effets locaux, irritations locales, anites, rectites .

NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN ET A SIGNALER TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GÊNANTS QUI NE SERAIT PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE .

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

- Au cours des 5 premiers mois de votre grossesse, votre médecin peut être amené, si nécessaire, à vous prescrire ce médicament .
- A partir du 6^{ème} mois, vous ne devez en aucun cas prendre ce médicament, car ses effets sur votre enfant peuvent avoir des conséquences graves et cela même en une seule prise .
- Ce médicament passe dans le lait maternel . Par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'utiliser pendant l'allaitement .

EN CAS DE DOUTE , NE PAS HÉSITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN .

CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES :

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles de la vue .

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :*** Chez l'adulte :**

- En traitement d'attaque: 150 mg / jour en 2 prises : 1 suppositoire à 100 mg à compléter par une forme orale .
- En traitement d'entretien: un suppositoire à 100 mg le soir au coucher.

*** Chez l'enfant de 16 à 35 kg:**

1 suppositoire à 25 mg 2 à 3 fois par jour.

IL EST IMPERATIF DE SE CONFORMER STRICTEMENT A L'ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN .

CONDITIONS DE DÉLIVRANCE :

CLOFENAL® est inscrit sur la liste II

Ce médicament vous a été personnellement prescrit dans une situation précise :

- Il ne peut pas être adapté à un autre cas ;
- Ne pas le réutiliser sans avis médical ;
- Ne pas le conseiller à une autre personne .

DURÉE ET CONDITIONS DE CONSERVATION :

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée en clair sur l'emballage .

A conserver à l'abri de la chaleur.

VOTRE MÉDECIN, VOTRE PHARMACIEN, CONNAISSENT BIEN LES MÉDICAMENTS , N'HESITEZ PAS A LEUR DEMANDER DES PRÉCISIONS.

Mise à jour : Mars 2012

NOM ET ADRESSE DU FABRICANT :

☞ Groupe SAIDAL
BIOTIC - Usine Gué de Constantine
BP 67 Kouba - Alger - Algérie

NE LAISSEZ JAMAIS LES MÉDICAMENTS A LA PORTÉE DES ENFANTS