

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

**UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA - BOUMERDES
FACULTE DES SCIENCES DE L'INGENIEUR
Département : GENIE DES PROCEDES INDUSTRIELS**



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme MASTER

Département : Génie des procédés industriels

Filière : Science technologie

Option : Procédés organiques et macromoléculaires

THEME

***Contrôle qualité d'un médicament générique anti-
inflammatoire non stéroïdien « CLOGEL[®] 1% »***

Réalisé par :

AMRAOUI FERIEL

HAFIS MERIEM

Promotrice :

M^{me} AISSAT.F

Devant le Jury:

- M^{me} LECHEB .F

- M^{me} BOUGHERARA .S

-Mr DELCI.K

Co-Promoteur :

Mr GARACHE.R

Remerciements

Nous remercions le bon Dieu de nous avoir donné la volonté et la patience qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

*Nous tenons à remercier **AISSAT FETTA** Professeur à l'Université M'hammed Bouguara de Boumerdès d'avoir fait l'honneur de présider notre jury.*

Nous adressons nos sincères remerciements à membres de jury chargé d'examiner la soutenance de notre projet de fin d'étude.

*Il nous est particulièrement agréable de témoigner nos reconnaissances et exprimer nos profondes gratitude à **AMRAOUI ABDELKADER**, pour la disponibilité qu'elle nous a accordé pour le suivi de ce travail et pour nous avoir fait part de ses précieux conseils, pour les nombreuses discussion que nous avons eu pour sa sensibilité, son égard, le respect et la sympathie dont nous fumes témoin.*

Au nom de dieu clément et miséricordieux

*Avant tout, je tiens à remercier le bon dieu, et l'unique qui m'offre le courage et la volonté
nécessaire pour affronter les différentes de la vie*

*A la femme la plus courageuse, sensible, généreuse, la plus belle à mes yeux, à celle qui
a su me donner amour et joie de vivre, à celle qui a toujours montrée affection et
compréhension à mon égard, ma mère que j'aime.*

*A l'homme de courage et de force à celui qui a toujours été présent, qui m'a appris les vraies
valeurs de la vie à celui qui m'a soutenu en toutes circonstances, mon père que j'aime.*

*A ceux qui m'ont donné joie et bonheur, amour et chaleur, ma grande mère, mon frère ALI et
KADEK, mes sœurs et surtout ma petite sœur*

HADIL.

*A ceux que j'ai eu la chance de connaître, dans les meilleurs moments de ma vie, à mes amis
les plus fidèles et spécialement : MERJEM, KHADIJA, ASMA.*

A tous mes amis et mes collègues de la promotion 2012 et de groupe MGPO 15

Et sans oublier bien sûr mon binôme MERJEM qui m'a supporté toute ces années.

A tous ceux que j'aime, à tous ceux qui m'aiment, je dédie ce modeste travail.

AMRAOUI FERJEL

Au nom de dieu clément et miséricordieux

*Avant tout, je tiens à remercier le bon dieu, et l'unique qui m'offre le courage et la volonté
nécessaire pour affronter les différentes de la vie*

*A la femme la plus courageuse, sensible, généreuse, la plus belle à mes yeux, à celle qui
a su me donner amour et joie de vivre, à celle qui a toujours montrée affection et
compréhension à mon égard, ma mère que j'aime.*

*A l'homme de courage et de force à celui qui a toujours été présent, qui m'a appris les vraies
valeurs de la vie à celui qui m'a soutenu en toutes circonstances, mon père que j'aime.*

*A ceux qui m'ont donné joie et bonheur, amour et chaleur, ma grande mère, mon frère
ABDELRAOUF et AYMEN, mes sœurs*

*A ceux que j'ai eu la chance de connaître, dans les meilleurs moments de ma vie, à mes amis
les plus fidèles et spécialement : FERIEL, KHADIJA, ASMA, IMENE*

A tous mes amis et mes collègues de la promotion 2012 et de groupe MGPO 15

Et sans oublier bien sûr mon binôme FERIEL qui m'a supporté toute ces années.

A tous ceux que j'aime, à tous ceux qui m'aiment, je dédie ce modeste travail.

HAFIS MERJEM

Sommaire

Table Des Matières

Remerciement

Dédicace

Dédicace

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des Annexes

Les Abréviations

Glossaire

Introduction Général

Chapitre I : présentation de groupe SAIDAL

| | |
|---|---|
| I.1. présentation de groupe SAIDAL : | 1 |
| I.1.1. Filiales PHARMAL: | 2 |
| I.1.2. Historique filiale PHARMAL de dar El Beida : | 2 |
| I.1.3. L'infrastructure de l'unité de Dar El Beida : | 2 |
| I.1.4. Principales caractéristiques de l'unité de dar el Beida : | 3 |

Chapitre II: Revue bibliographique

| | |
|---|---|
| II.1. Inflammation : | 4 |
| II.1.1. Définition : | 4 |
| II.1.2. Etapes de la réponse inflammation : | 4 |
| II.1.3. Types d'inflammation : | 5 |
| II.2. Anti-inflammatoire : | 6 |
| II.2.1. Définitions : | 6 |
| II.2.2. Types des anti-inflammatoires : | 6 |
| II.2.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) : | 6 |
| II.2.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : | 6 |
| II.3. Les médicaments : | 8 |
| II.3.1. Définition : | 8 |
| II.3.2. L'origine des médicaments | 8 |
| II.3.3. Dénomination des médicaments : | 9 |
| II.3.4. Composition d'un médicament : | 9 |

| | |
|---|----|
| II.4. Médicament princeps : | 10 |
| I.5. Médicament générique : | 11 |
| II.5.1. Types de génériques : | 11 |
| II.5.2. Les différentes formes pharmaceutiques : | 11 |
| II.6. Diclofénac | 12 |
| II.6.1. Définition : | 12 |
| II.6.2. Différents sels de diclofénac : | 13 |
| II.6.3. Diclofénac di-éthylamine: | 13 |
| II.6.4. Forme gel de diclofénac. | 14 |
| II.6.4.1. Définition des gels : | 14 |
| II.6.4.2. Classification des gels : | 14 |
| II.7. CLOGEL[®] 1% (Déclofénac gel) : | 15 |
| II.7.1. Forme et présentation : | 15 |
| II.7.2. Composition du CLOGEL[®] 1%. | 15 |
| II.7.3. Propriétés du CLOGEL[®] 1% | 15 |
| II.7.4. Effets indésirables. | 16 |
| II.7.5. Pharmacocinétique | 17 |
| II.7.6. Pharmacodynamie. | 17 |
| II.8. Qualité du médicament | 17 |
| II.8.1. Définition de la qualité | 17 |
| II.8.2. Assurance de la qualité | 17 |
| II.8.3. Autorisation de mise sur le marché (AMM) | 18 |

CHAPITRE III: Contrôle Des Matières Premières

| | |
|---|----|
| Objectif d'étude | 19 |
| III.1. Matériels | 19 |
| III.2. Méthodes. | 19 |
| III.2.1. Echantillonnage et prélèvements : | 19 |
| III.2.1.1. Matière premières : | 19 |
| III.2.1.2. Eau purifié : | 20 |
| III.2.1.3. Le produit fini CLOGEL[®] 1% : | 20 |
| III.3. Contrôle organoleptique | 21 |
| III.3.1. Contrôle organoleptique de principe actif et des excipients | 21 |
| III.3.2. Contrôle organoleptique de produit fini « CLOGEL[®] 1% » | 21 |
| III.4. Contrôle physico-chimique. | 21 |

| | | |
|------------------|---|----|
| III.4.1. | Control physico-chimique du principe actif et des excipients | 22 |
| A. | Test de solubilité | 22 |
| B. | Identification des matières premières (Carbomère 934P « Carbopol »)..... | 24 |
| C. | Aspect de la substance (caprylique « cétiol ») : | 24 |
| D. | Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge :..... | 25 |
| E. | Chromatographie sur couche mince CCM (Diclofénac diéthylamine) | 25 |
| F. | Détermination du pH (Diclofénac di-éthylamine)..... | 26 |
| G. | Densité..... | 26 |
| H. | Mesure de la perte à la dessiccation | 27 |
| I. | Indice de réfraction..... | 28 |
| J. | Indice d'acide (Huile essentielle de lavande et caprylique) | 29 |
| K. | Indice d'iode..... | 30 |
| L. | Indice de peroxyde (caprylique « cétiol »)..... | 30 |
| M. | Indice de saponification (caprylique « cétiol ») | 31 |
| N. | Point de fusion (principe actif « Diclofénac Diéthylamine » | 32 |
| O. | Point de solidification (caprylique « cétiol ») | 33 |
| P. | Dosage colorimétrique (principe actif (diclofénac diéthylamine) et diéthanolamine..... | 33 |
| Q. | Cendres sulfurique..... | 35 |
| R. | Métaux lourds (principe actif « Diclofénac diéthylamine » et Carbomère 934P « Carbopol »)..... | 36 |
| III.5. | Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée..... | 38 |
| III.5.1. | Mesure de pH | 38 |
| III.5.2. | Détermination de la conductivité | 38 |
| III.5.3. | Recherche des substances oxydantes..... | 38 |
| III.5.4. | Recherche de chlorures | 39 |
| III.5.5. | Recherche de nitrate | 39 |
| III.5.6. | Recherche des sulfates..... | 40 |
| III.5.7. | Recherche d'ammonium..... | 40 |
| III.5.8. | Recherche de calcium et magnésium | 40 |
| III.5.9. | Recherche de métaux lourds..... | 41 |
| III.5.10. | Détermination des résidus à l'évaporation : | 41 |
| III.6. | Conclusion..... | 42 |

CHAPITRE IV: Fabrication De CLOGEL® 1%

| | |
|---|----|
| IV.1. La fabrication : | 43 |
| IV.1.1. Procédé de fabrication de CLOGEL® 1% : | 43 |
| IV.1.1.1. La pesée du PA et des excipients : | 43 |
| IV.1.1.2. Matériels utilisés : | 43 |
| IV.1.1.3. Les locaux : | 43 |
| IV.1.2. Le procédé d'introduction des constituants : | 44 |
| IV.1.2.1. Principe : | 44 |
| IV.1.2.2. Préparation du produit fini : | 44 |

CHAPITRE V: Contrôle physico-chimique de produit fini CLOGEL®1%

| | |
|--|----|
| Objectif d'étude | 49 |
| V.1. Contrôle physico-chimique de produit fini « CLOGEL® 1% » | 49 |
| V.1.1. Mesure de pH | 49 |
| V.1.2. Identification et dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance | 49 |

Chapitre VI: Résultats Et Interprétations

| | |
|---|----|
| VI.1. Résultats et interprétation : | 52 |
| VI.1.1. Résultats de contrôle organoleptique | 52 |
| VI.1.1.1. Résultats du contrôle organoleptique du principe actif et des excipients : | 52 |
| VI.1.1.2. Résultats du contrôle organoleptique du produit fini « CLOGEL® 1% » | 53 |
| VI.1.2. Résultats du contrôle physico-chimique | 53 |
| VI.1.2.1. Résultats du contrôle physico-chimique du principe actif et des excipients | 53 |
| VI.1.3. Résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée | 64 |
| VI.1.4. Résultats de contrôle physico-chimique du produit fini « CLOGEL® 1% » | 65 |

Conclusion Générale

Les Annexes

Bibliographique

| | |
|---|------------------------------------|
| Figure I : groupe SAIDAL..... | 1 |
| Figure II : laboratoire de contrôle qualité..... | 3 |
| Figure III : organigramme représentant l'organisation de PHARMAL de Dar el Beida | 3 |
| Figure IV : mise en forme d'un médicament (talbert et al, 2001)..... | Erreur ! Signet non défini. |
| Figure V : Structure chimique de diclofénac..... | 13 |
| Figure VI : structure chimique de diclofénac sodique, diclofénacépolamie, diclofénac di- éthylamine | 13 |
| Figure VII : structure chimique de sel potassique | 13 |
| Figure VIII: CLOGEL® 1%..... | 15 |
| Figure IX : Schéma qui représente les étapes de fabrication CLOGEL® 1%..... | 48 |
| Figure X : spectre d'infra rouge de référence de principe actif (diclofénac di- éthylamine)..... | 56 |
| Figure XI : spectre d'infra rouge de référence de principe actif (diclofénac di- éthylamine)..... | 56 |
| Figure XII : schéma d'explication du chromatogramme de principe actif « Diclofenac di- éthylamine | 58 |
| Figure XIII : représentation chromatographique du HPLC de solution standard de produit fini..... | AnnexeV |
| Figure XIV : représentation chromatographique du HPLC de solution de l'échantillon de produit fini, N° de lot 0670..... | AnnexeV |
| Figure XV : représentation chromatographique du HPLC de solution de l'échantillon de produit fini, N° de lot 0677..... | AnnexeV |

Liste Des Figures

| | |
|--|-----------------|
| <i>Figure XVI : représentation chromatographique du HPLC de solution de l'échantillon de</i> | |
| <i>Produit fini N° de lot 0678.....</i> | <i>AnnexeV</i> |
| <i>Figure XVII : balance électronique de précision (SARTURIUS CP 224 SOCE</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>Figure XVIII : plaque chauffante (PROLABO LABOVOLE).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>Figure XIX : Infrarouge (PERKIN ELMER).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>Figure XX : conductimètre (METROHM 712).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>FigureXXI :Four à moufle (CARBOLT).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>Figure XXII : Dessiccateur (NABERTHERM).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>FigureXXIII : Etuve (ECOCELL 55).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>Figure XXIV: HPLC (WATERS 298 PHOTODIODE ARRAY DETECTORS).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>Figure XXV : PH-mètre (METROHM744).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>Figure XXVI : Hôte (CRUMAIR).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>Figure XXVII : Ultra son (SONIC 460 HELMA)</i> | <i>AnnexeVI</i> |
| <i>Figure XXVIII : Réfractomètre (CARL ZEISS 32471 GERMANY).....</i> | <i>AnnexeVI</i> |

Liste Des Tableaux

| | |
|---|-----------|
| <i>Tableau I : Propriétés de diclofénac di-éthylamine.....</i> | <i>14</i> |
| <i>Tableau II : Propriétés du CLOGEL® 1%.....</i> | <i>15</i> |
| <i>Tableau III : Echantillonnage de produit fini « CLOGEL® 1% ».....</i> | <i>21</i> |
| <i>Tableau IV : Propriétés organoleptiques de produit fini « CLOGEL® 1% ».....</i> | <i>21</i> |
| <i>Tableau V : Indication de l'indice de réfraction.....</i> | <i>29</i> |
| <i>Tableau VI : Indication de l'indice d'acide.....</i> | <i>29</i> |
| <i>Tableau VII : Indication des cendres sulfuriques.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Tableau VIII : Résultats du contrôle organoleptique du principe actif et des excipients.....</i> | <i>52</i> |
| <i>Tableau IX : résultats du contrôle organoleptique du produit fini « CLOGEL® 1% ».....</i> | <i>53</i> |
| <i>Tableau X : Résultats de la solubilité du principe actif et des excipients.....</i> | <i>54</i> |
| <i>Tableau XI : Résultats de l'identification de matière première « Carbomère 934P ».....</i> | <i>54</i> |
| <i>Tableau XII : Résultats d'évaluation de l'aspect de la substance de Caprylique.....</i> | <i>55</i> |
| <i>Tableau XIII : résultats de la mesure du pH du principe actif.....</i> | <i>59</i> |
| <i>Tableau XIV : Résultats de la mesure de la densité.....</i> | <i>59</i> |
| <i>Tableau XV : résultats de la mesure de la perte à la dessiccation.....</i> | <i>59</i> |
| <i>Tableau XVI : résultats de la mesure de l'indice de réfraction.....</i> | <i>60</i> |
| <i>Tableau XVII : résultats de la mesure de l'indice d'acide.....</i> | <i>60</i> |
| <i>Tableau XVIII : résultats de la mesure de l'indice d'iode.....</i> | <i>61</i> |
| <i>Tableau XIX : résultats de la mesure de l'indice de peroxyd.....</i> | <i>61</i> |
| <i>Tableau XX : résultats de la mesure de l'indice de saponification.....</i> | <i>61</i> |
| <i>Tableau XXI : résultats de la mesure de point de fusion du principe actif.....</i> | <i>61</i> |
| <i>Tableau XXII : Résultats du dosage colorimétrique.....</i> | <i>62</i> |
| <i>Tableau XXIII : résultats des métaux lourds.....</i> | <i>63</i> |
| <i>Tableau XXIV : résultats des cendres sulfurique.....</i> | <i>63</i> |
| <i>Tableau XXV : Résultats de contrôle physico-chimiques de l'eau purifiée.....</i> | <i>64</i> |
| <i>Tableau XXVI : résultats du contrôle physico-chimique du produit fini « CLOGEL 1% ».....</i> | <i>66</i> |

Liste Des Tableaux

Tableau XXVII : Termes descriptifs de la solubilité et ses volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance**AnnexeIII**

Tableau XXVIII : Prise d'essai correspondante à l'indice de**AnnexeIII**

Tableau XXIX : Le plan d'échantillonnage des matières premières**AnnexeIII**

Annexe I : Matériels biologiques non biologiques e

Annexe II : matériels chimiques

Annexe III : Tableaux

Annexe IV : Calculs

Annexe V : Représentation chromatographique de HPLC du produit fini

Annexe VI : Photo matériels utilisés

| | | |
|----------------------|---|---|
| AI | : | Anti Inflammatoires |
| AIS | : | Anti Inflammatoires Stéroïdiens. |
| AINS | : | Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens |
| AMM | : | Association de Mise sur le Marché |
| BPF | : | Bonne Pratique de Fabrication |
| CCM | : | Chromatographie sur Couche Mince |
| COX | : | Cyclooxygénase |
| COX-1 | : | Cyclooxygénase-1 |
| COX-2 | : | Cyclooxygénase-2 |
| C° | : | Degré Celsius |
| DCI | : | Dénomination Commune Internationale |
| EX | : | Exemple |
| HPLC | : | Chromatographie Liquide à Haute Performance |
| M | : | Molaire (mol /litre) |
| M/V | : | Masse/ Volume |
| N | : | Normal (équivalents/litres) |
| ORL | : | Oto-rhino-laryngologie |
| PA | : | principe actif |
| PCR | : | Pharmacie centrale algérienne |
| PBSCR | : | Substance chimique de référence de la pharmacopée Britannique |
| P_e | : | Prise d'essai |
| PESCR | : | Substance chimique de référence de la pharmacopée Européenne |
| Pb | : | Plomb |
| PG | : | Prostaglandines |
| PM | : | Poids Moléculaire (en gramme) |
| Ppm | : | Partie par million |

Les Abréviations

| | |
|-----------------------|--|
| P/V: | Poids/Volume |
| R : | Reactif |
| R_f: | Rapport frontal |
| RSD: | Relative Standard déviation |
| SCR: | Substance chimique de référence |
| SNTC : | Société nationale des industries chimiques |
| T_h: | Taux d'humidité |
| T_R: | Temps de rétention |
| UV/VIS: | Ultra-violet et Visible |
| VIS: | Visible |

- **Cyclo-oxygénase** : est un enzyme qui permet la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Son action est inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Actuellement on connaît trois iso enzymes COX : COX-1, COX-2 et COX-3))
- **Pharmacovigilance** : Branches des sciences médicales qui à trait à la surveillance des effets indésirable des médicaments, ainsi qu'aux connaissances, aux méthodes et aux moyens nécessaires à la mise on œuvre de cette surveillance
- **Prostaglandine** : substance dérivé des acides gras, ayant une structure chimique commune produite par l'organisme et servent de médiateur dans un très grand nombre de phénomènes physiologiques et pathologiques.

Introduction Générale

Introduction Générale

Les produits pharmaceutiques jouent un rôle important sur la santé humaine, ils préviennent la propagation des maladies et améliorent la qualité de vie. Toute forme pharmaceutique nécessite la présence d'un ou de plusieurs principes actifs qui après formulation doivent répondre aux trois critères : efficacité, sécurité et qualité. (Le Hir 2001)

L'industrie pharmaceutique a pour principale objectif la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication, de stockage et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments génériques qui doivent être essentiellement similaires aux médicaments originaux avec un pris d'achat plus abordable vu la faiblesse du pouvoir d'achat. (Le chat 2006).

Pour répondre à tous ces objectifs le complexe pharmaceutique SAIDAL dispose de laboratoires où toute nouvelle forme générique est soumise à différents contrôles : physicochimique, microbiologique et toxicologique assurant le volet qualitatif du générique et des études de bioéquivalence assurant une efficacité thérapeutique identique à la molécule mère, indispensables pour la mise sur le marché de médicaments génériques.

Parmi l'ensemble des médicaments génériques nous avons opté pour un anti-inflammatoire non stéroïdien topique utilisé par voie cutanée « **CLOGEL 1%** ».

Notre médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) mérite-il cette autorisation de mise sur le marché (AMM) ? Obéit-il aux normes de la Pharmacopée Britannique 2008 "XII version", Pharmacopée Européenne 2008 " 6^{ème} édition" et la Pharmacopée Européenne 2011 « 7^{ème} édition » ?

Pour réussir à répondre à cette problématique, nous avons tracé les objectifs suivants : La mise en évidence de la qualité de **CLOGEL 1%** sur le plan physico-chimique réalisée au sein du laboratoire de contrôle de qualité de l'unité (Pharmal de Dar El-Beida) du groupe SAIDAL.

La partie expérimentale a été introduite par des rappels théoriques élaborés à partir d'une recherche bibliographique afin d'étudier un médicament anti-inflammatoire CLOGEL 1%.

CAPITRE I

PRESENTATION DE GROUPE SAIDAL

I.1.présentation de groupe SAIDAL :



Figure 1 : groupe SAIDAL

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la pharmacie centrale algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'EL Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le complexe Antibiotiques de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC).

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC.

I.1.1. Filiales PHARMAL:

• Usine de Dar El Beida : elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, Gélules, Sirops, Formes pâteusesetc.

• Usines de Constantine : elle est spécialisée dans la fabrication des formes liquides.

• Usines d'Annaba : elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et Gélules)

I.1.2. Historique filiale PHARMAL de dar El Beida :

L'usine de Dar El Beida est la plus ancienne des unités de PHARMAL. Cette unité existe depuis 1958. Elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation.

L'activité était limitée en fabrication en quelque médicament

I.1.3. L'infrastructure de l'unité de Dar El Beida :

L'usine se compose de :

- Magasine central.
- Station de traitement des eaux.
- Salle à chaudière, soute et bache a eaux.
- Local pour groupe électrogène.
- Blocs administratifs.
- Deux postes de garde.
- Cantine et vestiaires.

La production est constituée de :

- Un atelier des sirops avec une capacité de production de 40.000 U.V/jour.
- Un atelier des secs avec une capacité de production de :

Gélules : 50.000 UV/jour

Comprimés : 74.000 UV/jour

-Un atelier des pâteux avec une capacité de production de :

Dentifrice : 50.000 UV/jour

Autre : 22.500 UV/jour

L'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique.



Figure II : laboratoire de contrôle qualité

I.1.4. Principales caractéristiques de l’unité de dar el Beida :

L’unité de Dar el Beida est caractérisée par :

- une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an) ;
- un savoir faire élevé dans le domaine de la production, contrôle et analyse ;
- une surface de stockage de 6.600 m² (4.600 palettes)

I.1.5. Organigramme :

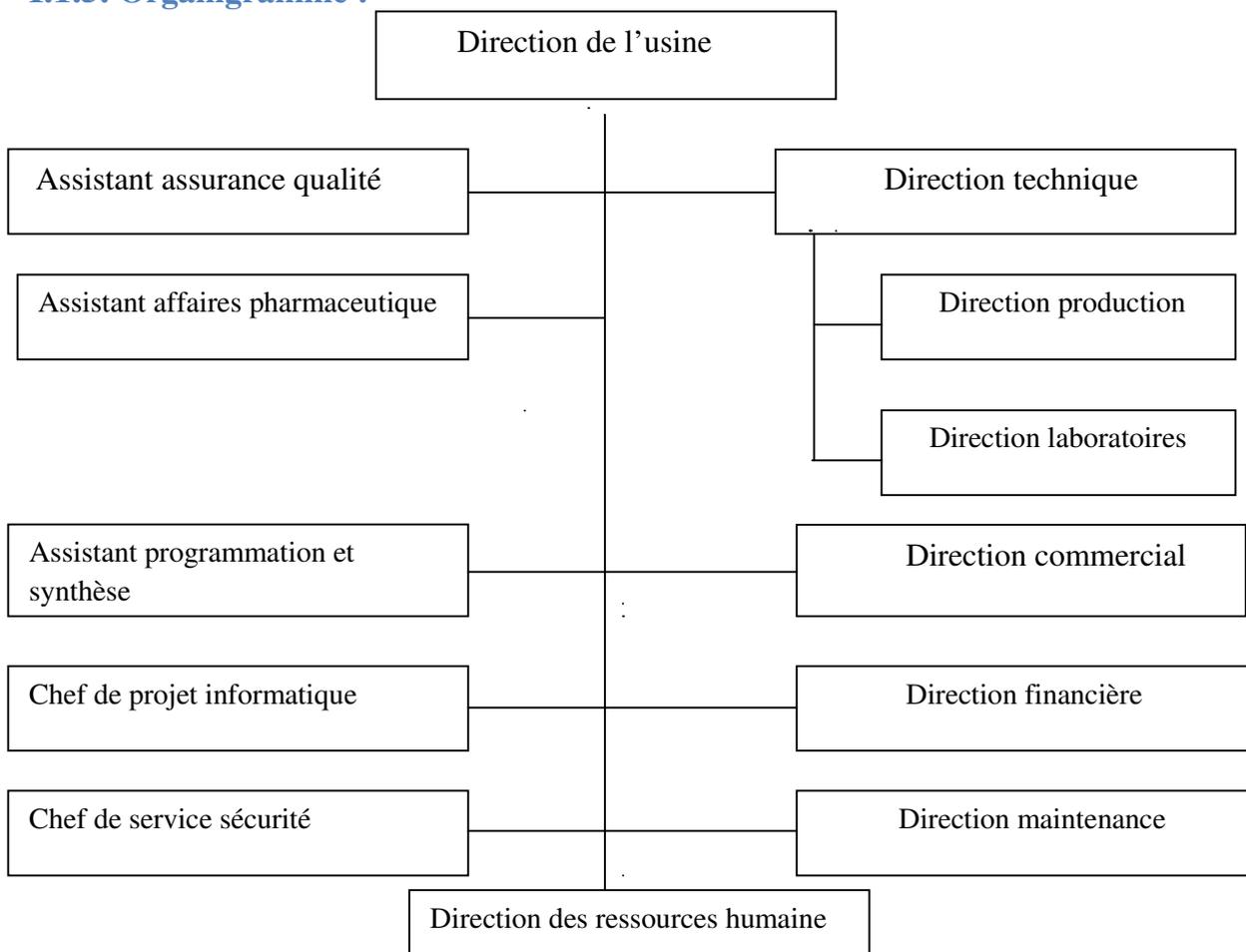


Figure III : organigramme représentant l’organisation de PHARMAL de Dar el Beida

Chapitre II

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

II.1. Inflammation :

II.1.1. Définition :

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre la réparation des tissus et le retour à l'état normal.

La réaction inflammation est caractérisée par quatre signes cardinaux (rougeur, douleur, tumeur, chaleur) mais peut aussi entraîner de multiples effets biologiques et cliniques généraux qui sont d'intensité plus importante en cas persistance de la réaction inflammatoire. (Gazengel et orecchioni, 2009).

Selon (Rousselet et al, 2005), L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. D'après (Velard, 2009), Les facteurs à l'origine d'une réaction inflammation peuvent être différents nature:

- **biologiques:** d'origine exogène tels que les bactéries, les virus ou les parasites, ou encore les produit issus de ces agents pathogènes (ex : toxines bactériennes) ; ou bien, molécules solubles de l'inflammation.

- **Physique :** tels que la chaleur, le froid ou les rayonnements ionisants.

- **Chimique :** tels que les acides, les bases ou tout autre produit toxique.

II.1.2. Etapes de la réponse inflammation :

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation et cicatrisation. (Rousselet et al, 2005)

a- La réaction Vasco-exsudative : elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aigue : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire. (Rousselet et al, 2005)

b-Réaction cellulaire : Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire. (Rousselet et al, 2005).

c- Détersion : Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire. La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et du liquide d'exsudat. La détersion prépare obligatoirement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aigue va évoluer en inflammation chronique.

d- Réparation et cicatrisation : la réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (ex : neurones ou cellules musculaires myocardique) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et /ou prolongée. (Rousselet et al, 2005)

II.1.3. Types d'inflammation :

Il existe deux types principaux d'inflammation :

a. Inflammation aigue : Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aigues guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. (Rousselet et al, 2005). Elle relève de causes variées : traumatismes, infections, réaction à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes, agents physique. (Abbal, 2009)

b. Inflammation chronique : une réaction inflammatoire de manifestation chronique est définie par une réponse prolongée à un agent agresseur, durant de quelques semaines à quelques mois et qui peut mettre en jeu des moyens de défense spécifiques et non spécifiques (Rouleau, 2007), .Il s'agit des inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. (Rousselet 2005). Selon (Rouleau, 2007), l'inflammation chronique peut être causée par : une persistance d'agent infectieux, une exposition toxique prolongée et autre immunité.

II.2. Anti-inflammatoire :

II.2.1. Définitions :

Il s'agit d'un groupe de médicament destiné à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent. De nombreux anti-inflammatoires sont en vente libre, mais comme tous les médicaments, ils peuvent provoquer des effets secondaires et peuvent être à l'origine d'intoxication notamment par surdosage ou par interaction avec d'autres médicaments (Pieri et Kirkiacharian, 1992). Les anti-inflammatoires (IA) appartiennent à des classes chimiques très variées et agissent de façon purement symptomatique sur la réaction à un agent agresseur (Muster, 2005). Les anti-inflammatoires sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale, dans les réactions immunitaires exagérées. (Cohen, 1997)

II.2.2. Types des anti-inflammatoires :

II.2.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :

Egalement appelés corticostéroïdes, ces produits (prednisone, prednisolone, betaméthasone....) sont 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 les maladies dites inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, allergie sévère...). L'altération de la peau, la fragilité osseuse, l'apparition d'un état diabétique fait partie de leurs effets indésirables. (Morin, 2002)

II.2.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (mécanisme, chimique, infectieuse, immunologique), ils agissent sur les signes locaux de l'inflammation rougeurs, chaleur, douleur et œdème. En outre, tous les AINS possèdent à côté de leur action anti-inflammation, une action antalgique et antipyrétique. Les AINS se caractérisent par l'absence d'une structure chimique stéroïdienne, s'opposant en cela aux corticostéroïdes anti-inflammatoires qui sont des glucocorticoïdes. (Bannwarth et al, 2005)

Les AINS appartiennent à diverses catégories mais sont tous capables de bloquer la formation de certaines substances comme les prostaglandines, médiateurs chimiques nécessaires au développement de l'inflammation. Ils sont surtout efficaces dans les phases

aigues de l'inflammation et sont utilisés en rhumatologie, en urologie (colique néphrétique), en gynécologie (règles douloureuses). (Caron, 2006)

II.2.2.2.1. Pharmacovigilance :

- A. Effets indésirables des AINS :** Les AINS présentent, à des degrés divers, les mêmes risques d'effet indésirables, quelle que soit la voie d'administration : (Baumloh, 2000)
- **Effets indésirables liés à l'inhibition des prostaglandines (PG) :**
 - Troubles gastroduodénaux :
 - Nausées, diarrhée, douleurs épigastrique.
 - Ulcère gastroduodéal.
 - Hémorragie digestive (Koeger, 1982)
 - Asthme et bronchospasme : C'est une contreindication à tous les AINS dont l'aspirine. (Menard, 1995)
 - Troubles rénaux : Insuffisance rénale fonctionnelle, néphrites interstitielles aiguës. (Talbert, 1998)
 - **Effets indésirables indépendants des PG :**
 - Réaction cutanées : rares cas de photosensibilisation, érythème polymorphe, dermatoses bulleuses, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell.
 - Réaction d'hypersensibilité :
 - Cutanées : rash, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
 - Générales : anaphylaxie (notamment chez les sujets présentant une allergie à l'aspirine), œdème de Quincke, vascularité. (Koeger, 1982)
 - Complications hématologiques : Neutropénie, thrombopénie et plus rarement agranulocytose aiguë, poncytopéne. (Talbert, 1998)
 - Réaction hépatiques : Hépatites de tout type. Une simple élévation des transaminases peut être constatée.
 - Néphropathies immun cellulaires : En général il s'agit d'une glomérulonéphrite focale ou diffuse.
 - Le syndrome de Rye : c'est une encéphalopathie de l'enfant associée à une dégénérescence hépatique survenant lors d'infections virales (varicelle ; influenza).
 - L'aspirine pourrait précipiter voire déclencher ce syndrome. D'où la règle, peut être excessive, d'éviter l'aspirine chez l'enfant, en cas de fièvre (préconiser le paracétamol). (Menard, 1995)

B. Effet toxique des AINS : Troubles neurosensoriels : céphalées, vertiges, confusion surtout avec l'indométacine. Surdité, acouphènes, classiques chez les grands et longs consommateurs d'AINS (salicylisme). Neuropathies périphériques. (Menard, 1995)

II.2.2.2.2. Indications thérapeutiques des AINS :

Les AINS sont utilisés en traitement de longue durée dans les rhumatismes inflammatoires chronique (polyarthrite rhumatoïde) et les arthroses douloureuses (Marie, 2001) et en traitement de courte durée :

- Cancérologie : douleur, hypercalcémies.
- Cardiovasculaire : prévention d'accident ischémique.
- Poussées douloureuses de l'arthrose.
- Affections abarticulaires (tendinites, lombalgies, périarthrite).
- Arthrites microcristallines (goutte).
- En traumatologie.
- En urologie (colique néphrétique).
- En gynécologie (dysménorrhée)
- Traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en ORL et en stomatologie. (Talbert, 1998)

II.3. Les médicaments :

II.3.1. Définition :

Toute substance médicamenteuse ou composition présentée comme possédant des Propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit à administrer à l'homme ou à l'animale en vue d'établir un diagnostic médical ou de corriger, modifier ou restaurer les fonctions organiques.

II.3.2. L'origine des médicaments

a. Naturelle : les principes actifs sont isolés dans ce cas à partir du :

-règne animal - règne végétal -règne minérale

b. Semi-synthétique : substance naturelle + substance chimique.

c. Synthétique : Molécule nouvelle qu'on ne trouve pas dans la nature, qui ne dérivent pas de substance naturelle : elles sont obtenues par synthèse organique.

II.3.3. Dénomination des médicaments :

Le médicament est codifié selon trois critères :

a. DCI :

Nom scientifique international attribué par l'organisation mondiale de la santé à chaque préparation pharmaceutique. La DCI, terme commun à tous les pays, se distingue généralement du nom de marque et du nom chimique du médicament, c'est-à-dire le nom de la substance active du médicament c'est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde.

b. Nom de marque :

Il Est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. Mais à la différence du nom commercial, elle pourra différer d'un pays à l'autre.

c. Nom chimique :

Correspond à la formule chimique de la molécule.

▪ Exemple :

Nom de marque : doliprane

DCI : paracétamol

Nom chimique : acétaminophène.

II.3.4. Composition d'un médicament :

Un médicament dans sa forme finale comporte deux éléments fondamentaux : le principe actif et l'excipient, dont la relation est d'un équilibre complexe et délicat.

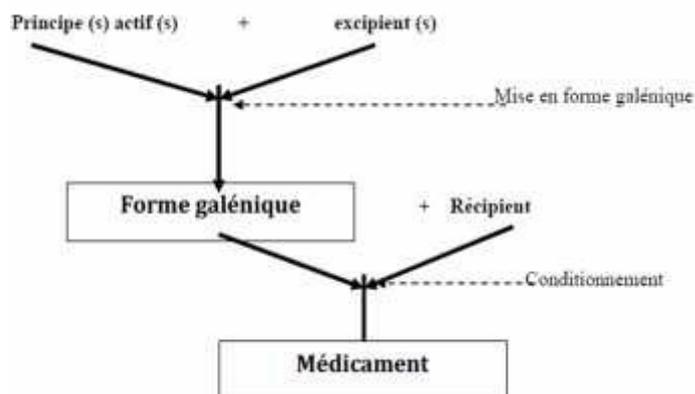


Figure IV: mise en forme d'un médicament (talbert et al, 2001)

a. Principe Actif :

C'est la substance active du médicament, possédant par elle-même des propriétés physiques d'application et administrée sous forme de médicament.

Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs, (terme équivalent : substance active)

Un principe actif peut être issu de plantes (ex : aspirine, digitaline), de micro-organismes (ex : pénicillines), d'animaux (ex : hormones, de minéraux (iode, acide borique) qui possèdent une diversité chimique considérable.

b. Excipient :

Les excipients sont des poudres minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, certains facilitent la fabrication (diluants, absorbants, agglutinants) d'autres favorisent l'action dans l'organisme (mouillants, désintégrants, substances tampons), quelques-uns agrémentent la présentation (colorants, parfums).

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

b.1. Les diluants : ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue

b.2. Les liants : ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.

b.3. Les lubrifiants : ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction ou anti-adhérents.

b.4. Déliant : les déliants sont généralement appelés désintégrants. Ce sont le plus souvent des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du comprimé ainsi que l'éclatement.

b.5. Edulcorants, aromatisant ou /et colorant : ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés.

II.4. Médicament princeps :

Est le médicament qui va servir de référence à la création d'autres médicaments. Au bout d'un certain temps, un laboratoire peut choisir de vendre son médicament à d'autres labos. Ces derniers ont pour obligation d'utiliser le médicament princeps comme modèle pour

la création de nouveaux médicaments que l'on appelle généralement : médicaments génériques.

I.5. Médicament générique :

Un médicament générique est l'équivalent d'un médicament original (ou princeps") qui n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle .il présente le même forme pharmaceutique (gélule, comprimé, solution) et la même composition qualitative que sa spécialité de référence, les médicaments génériques sont soumis aux même normes de sécurité et d'efficacité que le médicament de référence.ils sont destinés à substituer au médicament original , qui a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

La firme productrice n'a aucun frais de recherche et de développement. De ce fait, le prix de remboursement du générique est inférieur à celui de la spécialité princeps, ce qui en fait son intérêt.

II.5.1. Types de génériques :

On distingue trois types de génériques :

- **La copie-copie :**

C'est la copie conforme du médicament original (même principe actif, même forme galénique et mêmes excipients)

- **Les médicaments essentiellement similaires :**

L'excipient change mais ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique ne changent. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original

- **Les médicaments assimilables :**

La forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base, par exemple) ; ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

II.5.2. Les différentes formes pharmaceutiques :

Les formes pharmaceutiques d'un médicament est la présentation physique du Médicament. Ils sont classés selon leurs voies d'administration :

➤ **Voies d'administration du médicament :**

Ce sont les portes d'entrée du médicament dans l'organisme. Nous avons :

- La voie digestive (ou voie orale) : Le médicament passe par le bouche ;
- La voie respiratoire : Le médicament passe par les narines et les poumons ;
- La voie cutanée : Le médicament passe à travers la peau ;
- La voie muqueuse : Le médicament passe à travers la muqueuse ;
- Exemples de muqueuses : L'anus, l'œil, la bouche, le vagin, ...
- La voie parentérale : Une seringue est nécessaire pour administrer le médicament (Exemples : Voie IM : Intra musculaire ; Voie IV : Intra veineuse ; Voie SC : Sous cutanée).

➤ **Les présentations du médicament en fonction de la voie d'administration :**

- Voie digestive ou voie orale : Comprimés, gélules, sirops, ...
- Voie respiratoire : Aérosols, ...
- Voie cutanée : Pommades, crèmes, laits corporels, savons, ...
- Voie muqueuse : Suppositoires, collyres, bain de bouche, ovules, ...
- Voie parentérale : Ampoules injectables

II.6. Diclofénac

II.6.1. Définition :

C'est l'acide 2-(2-(2,6-dichlorophenyl) aminophényl) éthanoïque. Le diclofénac est une substance active anti-inflammatoire de la famille non stéroïdienne (AINS) (Brignon et gouzy, 2012) dont les propriétés analgésiques (pour combattre la fièvre) et anti-inflammatoire, inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires, l'absence de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines (COX-1 et COX-2). Il est couramment utilisé pour soulager la douleur et l'inflammation. Sa structure chimique est présentée dans **la figure V**

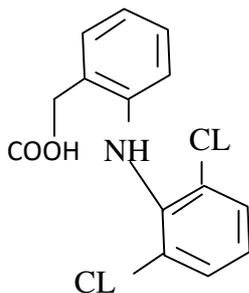


Figure V : Structure chimique de diclofénac

II.6.2. Différents sels de diclofénac :

- **Sel sodique** : le sel de diclofénac sodique se présente dans les différentes comprimés de 25 à 100 mg et dans les formes à libération prolongée ; les suppositoires, les injectables et les collyres ; sel sodique sous forme d'épolamine ou dihydrolamoniim dans les formes gels et sprays.

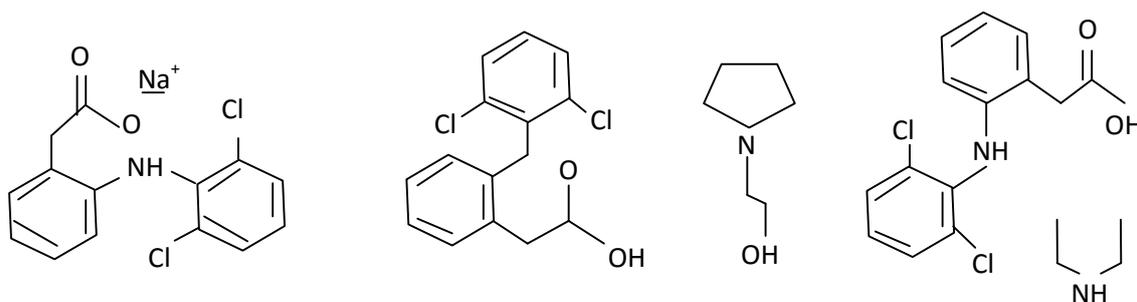


Figure VI : structure chimique de diclofénac sodique, diclofénacépolamie, diclofénac di-éthylamine

- **Sel potassique** : le sel potassique se présente principalement dans les dosages faibles de 12.25 mg .Les sels du potassium ont une action plus rapide que les sels sodiques.

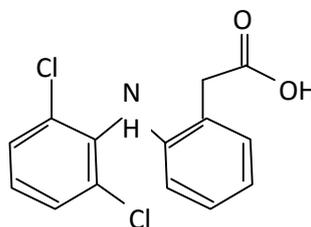


Figure VII : structure chimique de sel potassique

II.6.3. Diclofénac di-éthylamine:

C'est un AINS à usage topique, inhibiteur de COX, analgésique, anti-inflammatoire, leurs propriétés chimiques sont exprimées dans le tableau I.

Tableau I : Propriétés de diclofénac di-éthylamine

| Classe chimique | Les Arylcarboxyliques |
|---------------------|---|
| Nomenclature | Diethyl-ammonium 2-((2,6-dichloroanilino)phenyl)acetate |
| Pureté | 99% |
| Poids Moléculaire | 369.29g /mol |
| Formule Moléculaire | C ₁₈ H ₂₂ CL ₂ N ₂ O ₂ |
| Point de fusion | 154°C. |

II.6.4. Forme gel de diclofénac

II.6.4.1 Définition des gels :

Les gels sont des préparations semi-fluides à semi-solides obtenus avec des gélifiants adaptées, de nature généralement hydrophile, destinés le plus souvent à l'application sur la peau et les muqueuses. Ce sont des excipients contenant un fort pourcentage d'eau absorbée par des substances telle que l'agar-agar, les pectines, les alginates. Ils se dénaturent souvent très vite au contact de la peau et peuvent favoriser la prolifération bactérienne.

II.6.4.2 Classification des gels :

Les gels constitués de liquides gélifiants à l'aide d'agent gélifiant appropriés.

- **Gels hydrophiles (hydrogels) :** Sont des préparations dont l'excipient est habituellement de l'eau ; du glycérol o
- u de propylène glycol gélifiés à l'aide d'agent gélifiants appropriés tels que l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de magnésium-aluminium.
- **Gels hydrophobes :** Sont aussi appelés oléo gels. Ils sont composés d'excipients lipophiles, huile de paraffine liquide associé a du polyéthylène (le plus souvent), huile grasses par de l'oxyde de zinc colloïdal ou des savons d'aluminium de zinc.

II.7. CLOGEL[®] 1% (Déclofénac gel) :



Figure VIII : CLOGEL[®] 1%

II.7.1. Forme et présentation :

Gel à 1% pour application local, tube de 30 g.

II.7.2. Composition du CLOGEL[®] 1%

- **Principe actif :** Diclofénac (DCI : dénomination commune internationale) sel de dééthylammonium 0,3 g /tube (1,16%).
- **Excipients :** Cétamacrogolol, carbopole ; diéthanolamine ; Isopropanol ; caprylique (cétiol), paraffine liquide, propylène glycol, Huile essentielle de lavande, eau déminéralisée.

II.7.3. Propriétés du CLOGEL[®] 1%

Tableau II : Propriétés du CLOGEL[®] 1%

| Propriétés du GLOGEL 1% | Descriptions |
|-------------------------------|---|
| Classe pharmaco-thérapeutique | Anti-inflammatoire non stéroïdiens |
| Indication | <ul style="list-style-type: none"> • Tendinites des membres supérieurs et inférieurs • Œdèmes post-traumatiques. |
| Posologie | <ul style="list-style-type: none"> • Entorses : 2 à 4 applications par jour. • Tendinites : 3 à 4 applications par jour. |
| Mode d'administration | <ul style="list-style-type: none"> • Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammation. • Bien se laver les mains après chaque utilisation. |

| | |
|--|---|
| Contre-indication | <ul style="list-style-type: none"> • Femme enceinte (à partir de 6 mois) • Allergie au diclofénac ou aux substances d'activité proche, telles qu'autres AINS, aspirine. • Allergie à l'un des excipients. • Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectées, brûlures ou plaie. |
| Mise en garde | <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas appliquer sur les muqueuses ni sur les yeux. • L'apparition d'une éruption cutanée après application impose l'arrêt immédiat du traitement. |
| Précaution d'emploi | <ul style="list-style-type: none"> • Le diclofénac, administré sous forme de gel, est réservé à l'adulte, en absence d'étude spécifique d'innocuité menée chez l'enfant. • Le port de gants par le masseur Kinésithérapeute, en cas d'utilisation intensive. • Est recommandé |
| Interaction médicamenteuses | En raison du faible passage systématique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac par os sont peu probables. |
| Sur dosage | En cas de sur dosage, rincé abondamment à l'eau. |
| Conditions particulières de conservation | A conserver à une température ne dépassant pas 25°C |

II.7.4. Effets indésirables

-Effets indésirables liés à la voie d'administration :

- Rares manifestations allergiques cutanées à type de prurit ou érythème localisé.

-Réaction d'hypersensibilité :

- dermatologique ;
- respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
- Générales : réaction de type anaphylactique.

-Autre effet systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée,

de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

II.7.5. Pharmacocinétique

- Appliqué localement sous forme de gel, le diclofénac est absorbé à travers la peau.
- Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains. Est de l'ordre de 6%, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites hydroxylés, après administration unique.
- Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 13,9% après administration répétée. Les concentrations mesurées dans le liquide synovial, de même que dans le tissu synovial, sont 40 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

II.7.6. Pharmacodynamie

- Anti-inflammatoire non stéroïdien par voie cutanée.
- Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques.
- Sous forme de gel, il possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.

II.8. Qualité du médicament

II.8.1. Définition de la qualité

C'est l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit qui lui confère l'efficacité. Ou bien ; c'est l'aptitude d'un produit à satisfaire les besoins des utilisateurs.

II.8.2. Assurance de la qualité

C'est la mise en œuvre d'un ensemble approprié des dispositions préétablies et systématiques nécessaire pour l'obtention de la qualité requise

L'assurance de la qualité comprend donc :

➤ **Bonnes pratiques de fabrications (B.P.F)**

Les bonnes pratiques de fabrication (B.P.F) visent à promouvoir les dispositions prises pour que les produits soient constamment fabriqués et contrôlés selon les normes appropriées à leurs usages en conformité avec les exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans le domaine pharmaceutique, des règles de B.P.F ont été proposées afin de valoriser les études scientifiques destinées à définir les propriétés des produits pharmaceutiques.

Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et à l'importance des fabrications.

➤ **Contrôle de la qualité**

Le contrôle des matières première et des produits finis est obligatoire et pour qu'il puisse être exercé efficacement il faut que la conjugaison de laboratoire soit bien équipée, aminée par des pharmaciens analystes dans au moins deux département de base :

- Département des essais physico-chimique.
- Département des essais microbiologiques.

II.8.3. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'autorisation de mise sur le marché est « demandée » par le fabricant à la direction de la pharmacie et du médicament au sein du ministère de la santé. Le dossier de demande d'AMM a pour objectif de définir :

- Le médicament.
- Les conditions de fabrication.
- Les contrôles effectués sur les matières premières en cours de production et sur le produit fini.

La demande est examinée par une commission technique indépendante formée d'experts qui donnent avis sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit.

L'avis de la commission est ensuite présenté au ministère responsable de la santé, C'est lui qui délivre L'AMM.

L'AMM est attribué à un produit pour permettre sa commercialisation sous forme de spécialité pharmaceutique

CHAPITRE III

CONTROLE DES MATIERES PREMIERES

Objectif d'étude

Notre étude est menée sur la mise en évidence de la qualité d'un médicament générique « **CLOGEL[®] 1%** » qui a été réalisé au niveau du laboratoire de contrôle de qualité (physico-chimique) de l'unité Pharmed de groupe « SAIDAL » situé à Der El-Beida durant une période de deux mois et demi.

Nous avons obéies aux conditions internes du laboratoire en suivant les normes utilisées par ce dernier (Pharmacopée européenne 2008 et 2011, Pharmacopée britannique 2008). Dans la mesure du possible, nous avons pu réaliser le contrôle physico-chimique du principe actif et de 5 excipients sur 9 ainsi que de l'eau purifiée.

III.1. Matériels

Pour réaliser notre étude nous avons effectué des prélèvements sur :

- ✓ L'eau purifiée.
- ✓ Le principe actif : Diclofénac di-éthylamine sous forme poudre.
- ✓ Les excipients : cétomacrogol (Macrogol 1000), Carbomère 934P (Carbopol), diéthanolamine, isopropylique (alcool), caprylique (cétol), Paraffine liquide, propylène glycol, Huile essentielle de lavande.
- ✓ Le produit fini « CLOGEL[®] 1% », sous forme de gel dans des tubes vernis de 30 g
- ✓ L'appareillage, verreries, réactifs utilisés sont énumérés dans l'annexe I, II.

III.2. Méthodes

Toutes les méthodes d'analyses utilisées au cours de notre travail sont décrites par la Pharmacopée britannique 2008 et la Pharmacopée européenne 2008 « 6^{ème} édition » pour l'analyse Physico-chimique.

III.2.1. Echantillonnage et prélèvements :

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

III.2.1.1. Matière premières :

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

- Travailler dans des cabines à flux laminaire ;
- 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 ;

- Retirer les flacons destinés au prélèvement de ses étuis et coller pour chaque flacon une étiquette comportant la désignation de la matière première le numéro de lot et la date de prélèvement ainsi que la date de fabrication et péremption ;
- 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 ;
- Introduire la sonde ou la pipette horizontalement vers le bas de sac ou de fut, mettre le contenu dans son flacon ;
- Le prélèvement se fait à différents endroits du sac ou du fût : à la surface, au milieu et au fond pour les matières premières sous forme de poudre c.à.d. trois prélèvements, et un seul prélèvement pour les matières premières sous forme liquide après une homogénéisation complète de la matière première.
- Bien fermer l'emballage après avoir terminé le prélèvement des échantillons voir tableau XXIX, annexe III.

III.2.1.2. Eau purifié :

Le prélèvement de l'eau purifié se fait à trois niveaux (après stérilisation – après filtration – avant le processus de la fabrication dans l'atelier de la production de **(CLOGEL® 1%)**).

Pour cela ; nous avons procédé comme suit :

- Rincer les mains à l'alcool dilué.
- Désinfecter le robinet à la flamme en utilisant une lampe à souder portative.
- Ouvrir le robinet et laisser couler 1 min avant de faire le prélèvement.
- Tenir la fiole à bouchon robé de 100 ml destiné au prélèvement dans la main gauche ; retirer le bouchon et le remplir.
- Fermer la fiole à bouchon rodé ; coller une étiquette comportant la date de prélèvement, le placer au réfrigérateur et conserver jusqu'au début d'analyse
- Le temps entre le prélèvement et l'analyse ne doit pas dépasser 8 heures.

III.2.1.3. Le produit fini CLOGEL® 1% :

Nous avons prélevé les échantillons du produit fini à partir de la ligne de production de « **CLOGEL® 1%** », à des intervalles de temps au fur à mesure de la chaîne de production (de début-milieu-fin de la production).

Tableau N°III : Echantillonnage de produit fini « CLOGEL® 1% »

| Numéro de lot | Nombre de tubes prélevés pour l'analyse physico-chimique | | |
|---------------|--|--------------|-----|
| | Début | Milieu | fin |
| N°0670 | Non effectué | Non effectué | 3 |
| N°0677 | Non effectué | Non effectué | 3 |
| N°0678 | Non effectué | Non effectué | 3 |

III.3. Contrôle organoleptique

III.3.1. Contrôle organoleptique de principe actif et des excipients

Tout contrôle de matière première et de produit fini devrait débiter par une reconnaissance du produit, c'est –à-dire par l'observation de ses caractères organoleptique, il s'agit d'une première approche qui peut être très pertinente en cas d'erreur de produit ou d'anomalie grossière (pradeau 1992). Selon (wherlé 2007), le contrôle organoleptique est un examen macroscopique concernant essentiellement l'aspect et la couleur.

Le contrôle organoleptique du principe actif et des excipients a consisté en l'étude de l'aspect extérieur de ces produits, à savoir la couleur, l'aspect, consistance et l'odeur. Par contre celui de produit fini a consisté à voir la texture de gel et sa couleur ainsi que son odeur.

III.3.2. Contrôle organoleptique de produit fini « CLOGEL® 1% »

Le tableau N°IV, regroupe les normes du contrôle organoleptique de produit fini « CLOGEL 1% » qui est prélevé après le conditionnement, le contrôle est la moyenne de trois échantillons à chaque lot.

Tableau N°IV : Propriétés organoleptiques de produit fini « CLOGEL® 1% »

| Produit fini | Caractéristiques | Normes (monographie interne de SAIDAL 2014) |
|--------------|------------------|---|
| Lot N°0670 | Couleur | Blanche ou légèrement jaune |
| Lot N°0677 | Texture | Gel translucide |
| Lot N°0678 | Odeur | Lavande, Isopropylique |

III.4. Contrôle physico-chimique

L'analyse physico-chimique d'un médicament nécessite l'utilisation de plusieurs techniques et la mise en œuvre des différents tests spécifiques sur le principe actif, les excipients et produit fini.

III.4.1. Control physico-chimique du principe actif et des excipients

- Principe actif « Diclofénac diéthylamide ».
- Pour les excipients nous avons réalisé l'analyse sur 5 excipients parmi les 9 excipients :
 - ✓ Carbomère 934P (Carbopol).
 - ✓ Caprylique (Cétiol).
 - ✓ Diéthanolamine.
 - ✓ Huile essentielle de lavande.
 - ✓ L'eau purifiée.

A. Test de solubilité

Principe : La solubilité d'un composé à température donnée, est le nombre maximal de moles que l'on peut dissoudre dans un litre de solution. Elle peut être également exprimée comme étant la quantité maximale de substance que l'on peut dissoudre à une température donnée (Mathieu et Fonrteneau, 2008). Selon la pharmacopée européenne 2008, les indications de solubilité figurant sous la rubrique caractères sont exprimées en termes ayant la signification suivante pour une température de 15°C à 25°C, voir tableau XXVII, annexe III.

Mode opératoire

Nous avons déterminé la solubilité de toutes les matières premières dans des conditions expérimentales à température environ de 21.5 C° 22.1C° , et à l'aide d'une balance de précision, peser des quantités différentes, selon la matière première testée et selon le solvant recommandé.

❖ **Principe actif (Diclofénac di-éthylamine)**

- **Mettre** dans :
 - Le tube 1 : 1g du principe actif dans 10 ml d'eau purifiée ;
 - Le tube 2 : 1g du principe actif dans 10 ml de méthanol ;
 - Le tube 3 : 1g du principe actif dans 20 ml d'éthanol ;
 - Le tube 4 : 1g du principe actif dans 20 ml d'acétate ;
 - Le tube 5 : 1g de principe actif dans 20 ml d'hydroxyde de sodium 1M (NaOH).
- **Agiter** rigoureusement chaque tube pendant deux à trois min ;

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

Le Diclofénac di-éthylamine est assez soluble dans l'eau purifiée et l'acétone, facilement Soluble dans l'éthanol et le méthanol et pratiquement insoluble dans le NaOH.

❖ **Diéthanolamine**

- Mettre dans :
 - Le tube 1 : 1g de Diéthanolamine dans 20 ml d'eau purifiée ;
 - Le tube 2 : 1g de Diéthanolamine dans 20 ml de méthanol ;
 - Le tube 3 : 1g de Diéthanolamine dans 20 de d'acétone ;
 - Le tube 4 : 1g de Diéthanolamine dans 20 ml de benzène.
- Agiter rigoureusement les quatre tube pendant deux à trois min ;

Lecture : Observer la solubilité du Diéthanolamine dans chacun des quatre tubes. Le Diéthanolamine est soluble dans l'eau purifiée, méthanol, l'acétone et le benzène.

❖ **Caprylique (Cétiol)**

- Mettre dans :
 - La fiole 1 : 0.1g de Caprylique dans 100 ml d'eau purifiée ;
 - Le tube 2 : 1g de Caprylique dans 1 ml de d'éthanol 96% ;
 - Le tube 3 : 1g de Caprylique dans 1 ml d'acétone ;
 - Le tube 4 : 1g de caprylique dans 1 ml des solutions diluées d'hydroxydes alcalins.
- Agiter rigoureusement les trois solutions pendant deux à trois min ;

Lecteur : Observer la solubilité du caprylique dans chacun des trois tube. Le Caprylique est très peu soluble dans l'eau purifiée, très soluble dans l'acétone et l'éthanol et soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

❖ **Carbomère 934P (Carbopol)**

- Mettre dans :
 - Le tube 1 : 1g de Carbomère 934P dans 10 ml d'eau purifiée.
 - Le tube 2 : 1g de Carbomère 934P dans 20 ml de NaOH ;
- Agiter rigoureusement chaque tube pendant deux min ;

Lecture : Par une évaluation visuelle, nous déterminant la solubilité de chacun des deux tubes. Le carbomère 934P est gonflé après une dispersion dans l'eau purifiée et neutralisé dans le NaOH.

Huile essentielle de lavande

- Mettre dans :

- Le tube 1 : 1g d'huile essentielle de lavande dans 20 ml d'alcool ;
- Le tube 2 : 1g d'huile essentielle de lavande dans 20 ml d'éther ;
- Agiter rigoureusement les deux solutions pendant deux a trois min ;

Lecteur : Observer la solubilité d'huile essentielle de lavande dans chacun des deux tubes. L'huile essentielle de lavande est soluble l'alcool et dans l'éther.

B. Identification des matières premières (Carbomère 934P « Carbopol »)

Mode opératoire

- Ajuster une dispersion de carbomère à 10 g/l à un PH d'environ 7,5 avec l'hydroxyde sodium 1 M.
- Ajouter en maintenant sous agitation constante, 2ml d'une solution de calcium R à 100g/l à 10 ml du gel obtenu lors de premier essai.
- Ajouter 0.5 ml de solution de bleu de thymol R à 10 ml d'une dispersion de Carbomère à 10g /l. Il se développe une coloration orang.
- Ajouter 0.5ml de solution de rouge de crésol à 10 ml d'une dispersion de Carbomère à 10 g/l. Il se développé une coloration jaune.

Lecture : Par une évaluation visuelle le Carbomère 934P (Carbopol) doit subi les formations suivantes :

- ✓ Une formation d'un gel visqueux
- ✓ Une formation immédiate d'une précipitation blanche
- ✓ Une formation d'un couleur orange puis vire à la couleur jaune

C. Aspect de la substance (caprilique « cétiol ») :

Mode opératoire :

Dans des tubes à essai identique, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre inférieur de 15mm à 25mm et à fond plat, comparez le liquide à examiner à l'eau R, au solvant ou à la solution témoin (l'épaisseur de la couche étant de 40mm) Appréciez les nuances à la lumière diffuse du jour par examen dans l'axe du tube sur fond blanc.

Solution à examiner : 2ml de solution à examiner + 2ml d'eau R ;

Solution témoin j_5 : 12.5ml de solution étalon J + 87.5 ml acide chlorhydrique à 10g/l de HCL ;

Solution étalon J (jaune) : 2.4ml de solution jaune + 0.6 ml de solution rouge + 7.0ml acide chlorhydrique à 10g/l de HCL

Lecture : par une évaluation visuelle sous la lumière diffuse du jour par examen dans l'axe du tube sur fond blanc le caprylique est limpide et ne soit pas coloré que la solution témoin J₅.

D. Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge :

Principe :

L'adsorption d'un rayonnement infrarouge correspond à une interaction des photons avec la molécule ou avec les groupements fonctionnels de la molécule ou avec les groupements fonctionnels de la molécule (kamoun ,1997)

Mode opératoire :

Nous avons effectué la spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge (IR) sur le diclofénac di éthylamine, Mettre petite quantité de matière première dans l'appareil de l'infrarouge.

Lecture : Comparer le spectre obtenu avec un spectre étalon pour l'identification des pic

E. Chromatographie sur couche mince CCM (Diclofénac diéthylamine)

Principe :

La chromatographie sur couche mince est une technique dans laquelle une phase stationnaire est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (Plaque en verre ou métal), des solutions d'analyse sont appliquées sur la plaque avant la migration. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur la combinaison de ces mécanismes, elle s'effectue par la migration de soluté dans un solvant ou mélange de solvants appropriés à travers la couche mince. (Birnard et al, 2008)

Mode opératoire :

Solution à examiner : dissolvé 5.0g de substance en cour d'examen dans le méthanol et complétez à 100 ml avec le même solvant.

Solution témoin : dissolvé 5.0g de Diclofénac di-éthylamine (Diclofénac di-éthylamine BPCRS-britannique chemical référence substance-) dans le méthanol et complétez à 100 ml avec le même solvant.

Phase stationnaire : plaque de gel de silice pré-revêtu (Macherey Nagel SIL G-25 HR ou de gel de silice 60F₂₅₄ plaques de HPLC conviennent)

Phase mobile : 1 volume d'acide chlorhydrique, 1 volume d'eau R, 6 volume d'acide acétique glacial R et 11 volume d'acétate d'éthyle.

Appliqué séparément sur la plaque 2µl de chacun des deux solutions développer sur un parcours de 10 cm, après élimination de la plaque sécher dans un courant d'air chaude pendant 10 min. Vaporise solution ninhydrine et de la chaleur à 110°C pendant 15 min.

Lecture : se fait par :

- ✓ Comparaison entre le rapport frontal de l'échantillon et celui du témoin.
- ✓ Comparaison de la coloration, position et les dimensions entre les deux taches par une évaluation visuelle.

F. Détermination du pH (Diclofénac di-éthylamine)

Principe :

D'après (Rodier, 1990), la mesure de pH d'une solution aqueuse s'effectue à l'aide d'un pH-mètre, l'électrode est introduite la dans un bécher contenant la solution à examiner, et grâce à sa grande sensibilité, elle indique la valeur de pH sur un écran afficheur ou la stabilité de la valeur est signalée par une croix et flèche.

Mode opératoire :

Nous avons mesuré le pH seulement pour le principe actif « Diclofénac di-éthylamine » comme suit :

- Etalonner le pH mètre, dissoudre 1g de Diclofénac di-éthylamine dans 100 ml d'eau R, transférer la solution obtenus dans un bécher, plonger la cellule de mesure de pH mètre dans la solution.

Lecture : Lire la valeur de pH sur l'écran de l'appareil. Selon la pharmacopée britannique 2008 est d'environ de 6.4 et 8.4.

G. Densité

Principe :

La mesure de la densité ou la masse volumique s'effectue avec le nombre de décimales prescrit la monographie, à l'aide d'un pycnomètre (solide ou liquide), d'une balance analytique.

Mode opératoire :

Rincer le pycnomètre à l'eau distillé, le sécher à l'étuve à 110°C le laisser 15 minute au dessiccateur, déterminer le poids de pycnomètre vide, introduire de l'eau purifiée, puis pesé, rincer une deuxième fois le pycnomètre et le mettre à l'étuve, le mettre à nouveau au dessiccateur pendant 15 minute, introduire la solution à examiner et peser.

Lecture : La densité est déterminée par la formule suivante :

$$D = \frac{P_p - P_v}{P_e - P_v}$$

D : la densité ;

P_p : poids du pycnomètre rempli de substance à examiner en gramme ;

P_v : poids du pycnomètre vide en gramme ;

P_e : poids du pycnomètre rempli de l'eau purifiée en gramme ;

Norme (Ph. Eur 2008) : Caprylique (cétiol) de 0.909 à 0.912 huiles essentielles de lavandes de 0.878 à 0.892.

H. Mesure de la perte à la dessiccation

Nous avons effectué ce test sur le principe actif « Diclofénac di-éthylamine » et sur le Carbomère 934P « carbopol »

Principe :

La perte à la dessiccation est la perte de masse à chaud exprimés en pourcentage, Correspondre à une perte d'eau libre contenu dans le produit après évaporation. (Aiche et al, 2001)

Mode opératoire

- ❖ **Principe actif « diclofénac di-éthylamine »** : Mettre 1g de principe actif dans le cristalliseur du dessiccateur sous vide à une pression ne dépasse pas 1 KPa pendant 24 heures.

Lecture (Ph. Brt 2008) : Lire la valeur de taux d'humidité affiché sur l'écran du dessiccateur. Il faut que cette valeur soit inférieure ou est égal à 0.5%.

- ❖ **Carbomère 934P « Carbopol »**

- Rincer un cristalliseur avec de l'eau purifiée et le sécher à l'étuve, le déposer dans un dessiccateur pendant 15 min à l'aide d'une pince puis le peser à vide ;
- Mettre 1g de substance à examiner dans le cristalliseur et le mettre dans l'étuve à température de 80°C et à temps de 60 min ;
- Remettre le cristalliseur dans le dessiccateur pendant 15 min et le repeser une deuxième fois.

Lecture (Ph. Brt 2008) : La perte à la dessiccation est donnée par une relation suivant :

$$T_h = \frac{(P_e + P_e) - P_e}{P_e} \times 100$$

T_h : taux d'humidité ;

P_{ev} : prise d'essai (poids) vide en gramme ;

P_{ep} : prise d'essai (poids) de substance à examiner en gramme ;

P_{ef} : prise d'essai (poids) final (vide + substance à examiner en gramme).

Norme : $\leq 3\%$

I. Indice de réfraction

Principe :

L'indice de réfraction est défini par le rapport de la vitesse de transmission d'une radiation lumineuse dans le vide et dans un milieu transparent considéré. C'est un nombre sans dimension, caractéristique d'un milieu donné (Denis.J et al, 1997)

Mode opératoire

- Etalonnez l'appareil par un nettoyage à bonde à gaz ;
- Mettre la substance à examiner dans le réfractomètre ;
- Régler le réfractomètre jusqu'à la zone devenu claire dans leur partie supérieure et foncé dans leur partie inférieure.

Lecture : La mesure donnée sur l'échelle graduée par la limite entre la zone claire et la zone sombre, limite généralement appelée « séparatrice ». Les normes de l'indice de réfraction sont portées dans le tableau V.

Tableau N°V : Indication de l'indice de réfraction

| Matière première | Norme (PH. Eur2008) |
|------------------------------|---------------------|
| Huile essentielle de lavande | 1.455 à 1.466 |
| Diéthanolamine | 1.473 à 1.476 |
| Caprylique(Cétiol) | 1.445 à 1.451 |

J. Indice d'acide (Huile essentielle de lavande et caprylique)

Principe :

C'est le nombre qui exprime en milligramme la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides présents dans 1g de corps gras. (Coutouly et al. 2006)

Mode opératoire :

Peser 10g du produit à analyser, mettre la quantité pesée dans 50ml d'un mélange à volumes égaux d'éther et d'alcool, titre par l'hydroxyde de potassium KOH 0.1M jusqu'à la neutralisation (virage de la solution au rose).

Lecture : L'indice d'acide est déterminé d'après la relation suivante :

$$I_A = \frac{5,6 \times n}{m}$$

5.610 : la correspondance ;

n: volume en ml KOH ;

m: masse de la substance à examiner en gramme.

Tableau N°VI : Indication de l'indice d'acide

| Les matières | Norme (PH. EUR 2008) |
|------------------------------|----------------------|
| Huile essentielle de lavande | ≤1.0 |
| Caprylique | ≤ 0.2 |

K. Indice d'iode

Principe :

C'est le nombre qui exprime en grammes la quantité d'halogène, calculé en iode, susceptible d'être fixé dans les conditions précisées, par 100 g de substance (Claverie et panet, 2008).

Mode opératoire

- Dans un erlenmeyer de 250ml introduisez 1g de caprylique et dissolvez dans 15ml de chloroforme. Faites ensuite couler lentement 25ml de solution de bromure d'iode ;
- Bouchez l'erlenmeyer et placez-le à l'obscurité pendant 30min. En agitant fréquemment ;
- Ajoutez de 10ml d'une solution d'iodure de potassium à 100g /L d'eau R ;
- Titrez par le thiosulfate de sodium 0.1 M en énergiquement jusqu'à ce que la coloration jaune ait disparu ;
- Ajoutez 5ml de solution d'amidon et continuez le titrage en agitant énergiquement et en ajoutant goutte a goutte le thiosulfate de sodium 0.1 M jusqu'à disparition de la coloration ;
- Effectuez un essai à blanc.

Lecture : Le calcul de l'indice d'iode se fait selon la relation suivant :

$$I_I = \frac{1,269(n_2 - n_1)}{m}$$

n₁ : volume de thiosulfate de sodium 0.1 M de l'essai en ml.

n₂ : volume de thiosulfate de sodium 0.1 M du témoin en ml ;

m : pesés du caprylique en gramme.

Lecture : Il faut que la substance à examiner « caprylique (cétiol) » soit inférieure ou est égale 1 %

L. Indice de peroxyde (caprylique « cétiol »)

Principe :

L'indice de peroxyde est le nombre qui exprime en milliéquivalent d'oxygène actif la quantité de peroxyde contenue dans 1000g de substance (Bruneton, 2009).

Mode opératoire

- Dans une fiole conique, introduisez 5g de Caprylique, ajoutez 15 ml de chloroforme et 20ml d'acide acétique glacial R ;
- Agiter jusqu'à dissolution de l'échantillon et ajoutez 0.5 ml de solution saturé d'iode de potassium ;
- Agiter pendant exactement 1min, puis ajouter 30 ml d'eau R ;
- Titre par le thiosulfate de sodium 0.01M ajouter lentement sans cesser d'agiter énergiquement jusqu'à que la coloration jaune ait presque disparue ;
- Ajouter 5ml de solution d'amidon. Continuez le titrage et en agitant énergiquement jusqu'à disparition de la coloration ;
- Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions.

Lecture (Ph. Eur 2008) : Le calcul de l'indice de peroxyde se fait selon l'équation suivant :

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

n₁ : volume de thiosulfate de sodium de l'essai en ml ;

n₂ : volume de thiosulfate de sodium de témoin en ml ;

m : pesée du caprylique en gramme.

Lecture : Il faut que la substance à examiner « caprylique (Cétiol) » soit inférieure ou est égal 0.5 %

M. Indice de saponification (caprylique « cétiol »)**Principe :**

C'est le nombre qui exprime en milligramme la quantité de KOH nécessaire à la neutralisation des acides libres et à la saponification des esters présents dans 1g de la substance (Bruneton, 2009). Selon la pharmacopée européenne(2008) on utilise la prise d'essai correspondante indiquée dans le tableau N°XXVIII, Annexe III.

Mode opératoire

- Mettre 2g du produit à analyser dans un erlenmeyer à col rodé ;
- Mettre 25ml de hydroxyde de potassium alcoolique KOH 0.5 % ;
- Adapter le réfrigérant et chauffer à reflux pendant 30 min ;
- Titrer immédiatement (alors que la solution est encore chaude) par HCL 0.5M en présence d'une solution de phénolphtaléine ;

- Effectue un essai témoin dans les mêmes conditions.

Lecture : L'indice de saponification est déterminé en utilisant la relation suivante :

$$I_s = \frac{28,05(n_2 - n_1)}{m}$$

n₁ : volume du HCL 0.5M verse pour titrer l'essai en ml ;

n₂ : volume du HCL 0.5M verse pour titre le témoin en ml ;

p_e : prise d'essai en gramme ;

28.05 : la correspondance.

Norme (ph. Eur 2008) : Il faut que la substance à examiner « caprylique (cétiol) » soit incluse à 315 et 345.

N. Point de fusion (principe actif « Diclofénac Diéthylamine »

Principe :

La détermination du point de fusion d'une espèce chimique permet de vérifier l'absence des substances étrangères. Elle est basée sur la détermination de la température exprimée en degré Celsius à laquelle la phase solide et la phase liquide sont en équilibre (Pradeau, 1992).

Mode opératoire

- Laisse tomber le tube capillaire à point de fusion dans un flacon contenant le produit à analyser qui est le Diclofénac diéthylamine pour le remplissage jusqu'à environ 4mm de sa hauteur ;
- Introduire ce tube dans le fusiomètre ;
- Chauffe le fusiomètre jusqu'à 10C° au-dessus de la température de fusion attendue.
- Augmente la température de 1C° à 2C° pour assurer son bon équilibre.

Lecture (Ph. Brt 2008): L'expression des résultats se fait par la détermination de température à laquelle le produit passe de l'état solide à l'état liquide d'affiche sur l'écran de fusiomètre, cette température ne doit pas dépasser 154C° dans le cas de Diclofénac diéthylamine.

O. Point de solidification (caprylique « cétiol »)

Principe :

Le point de solidification est la température maximale atteinte au cours de la solidification d'un liquide en surfusion (*Ph. Brt 2008*).

Mode opératoire

- Dans le tube intérieure de l'appareil, introduisez une quantité suffisante de la substance à examiner liquide ou fondue ou préalable de façon qu'elle recouvre entièrement le réservoir du thermomètre ;
- Déterminez le point de solidification approximatif par refroidissement rapide ;
- Plongez ensuite le tube intérieur dans un bain dont la température est supérieure de 5°C environ au point de solidification approximatif et maintenez-le jusqu'à quasi-disparition de toute trace de cristaux ;
- Remplissez le vase cylindrique d'eau ou d'une solution saturée de chlorure de sodium R dont la température est inférieure de 5°C environ au point de solidification présumé ;
- Insérez le tube intérieur dans le tube extérieur, assurez-vous de la présence de germes cristallins, plongez l'appareil dans le bain et agitez énergiquement jusqu'à solidification. Notez la température la plus élevée observée au cours de la solidification.

Lecture : Ce paramètre est effectué sur la matière caprylique (cétiol) qui doit être solidifié à 0°C

P. Dosage colorimétrique (principe actif (diclofénac diéthylamine) et diéthanolamine)

Principe :

Le terme dosage colorimétrique se rapporte à l'analyse chimique quantitative basé sur la détermination du volume d'une solution de concentration connu avec une précision. Qui est nécessaire pour réagir quantitativement avec un volume donné d'une solution de substance analysée (*Mendhan, barnes, 2006*).

Mode opératoire

❖ Principe actif (diclofénac diéthylamine) :

- Dissoudre 0.5g de principe actif dans 30ml d'acide acétique anhydre ;

- Titrer par l'acide perchlorique 0.1M (HClO₄) en présence de solution violet cristallisé ;
- Faire un essai blanc : 30ml d'acide acétique anhydre et solution violet cristallisé, en titrant par l'acide perchlorique 0.1 M (HClO₄).

❖ **Diéthanolamine :**

- Dissoudre 2g de Diéthanolamine dans 50ml de l'eau exempte de dioxyde de carbone R ;
- Titrer par l'acide chlorhydrique 0.5M (HCl) en présence de solution vert de bromocrésol ;
- Faire un essai blanc : 50ml de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et solution vert de bromocrésol, en titrant par l'acide chlorhydrique 0.5 M (HCl)

Lecture : Selon le (ph, Brt 2008), lire le volume du réactif titrant jusqu'à le virage de l'indicateur au vert émeraude puis vire vers le jaune verdâtre pour le diclofenac Diéthylamine et selon le (ph; Eur 2008). Lire le volume de réactif titrant jusqu'à le virage de l'indicateur au jaune pour la diéthanolamine. Le titre est déterminé à l'aide de relation suivant :

$$T = \frac{(v - v') \times F \times e \times 100}{P_e \times (100 - T_h)} \times 100$$

v : volume de la solution titrée consommé dans l'essai de la substance à examiner en ml ;

v' : volume de la solution titrée consommé dans l'essai de la substance de témoin en ml ;

F : Facteur de solution titrée ;

P_e : prise d'essai de matière première à examiner en gramme;

T_h : perte à la dessiccation de la substance à examiner ;

P_e : représentation de chaque 1ml de la solution titré équivalent à substance à examiner en mg.

Les données :

❖ **Principe actif (diclofénac di-éthylamine)**

F : facteur d'acide perchlorique 0.1 (HClO₄) (1.0713) ;

eq : équivalent en milligramme = 36,93mg (1ml d'acide perchlorique 0.1M est équivalente à 36.93 mg de diclofénac diéthylamine)

❖ Diéthanolamine :

F : facteur de l'acide chlorhydrique 0.5M(HCl), (0.998) ;

eq : équivalent en milligramme = 52.57mg (1ml d'HCl 0.5M est équivalent à 52.57mg de diclofénac diéthylamine).

Q. Cendres sulfurique**Principe :**

La détermination du pourcentage des cendres sulfuriques met en évidence globalement la présence d'impuretés minérales. Les cendres peuvent être obtenues par simple calcination au four jusqu'à poids constant, dans le cas où le résidu de calcination est constitué de produit hygroscopique ou altérable à l'air (carbonates alcalines, oxydes alcalinoterreux), il est préférable de transformer ces produits en sulfate plus stable, pour cela on ajoute de l'acide sulfurique ou du sulfate d'ammonium et l'on soumet à une nouvelle calcination, cette opération conduit à l'obtention des cendres sulfuriques. (L'espagnol et al. 1974)

Mode opératoire

- Chauffer un creuset approprié (de silice, de platine, de porcelaine ou de quartz, par exemple) à $600 \pm 50\text{C}^\circ$ pendant 30 min ;
- Laisser refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice ou autre desséchant approprié puis peser ;
- Dans le creuset, introduire la prise d'essai puis peser (1g pour toutes les matières premières) ;
- Humecter la substance à examiner avec un peu d'acide sulfurique R (généralement 1 ml) et chauffez doucement, à une température aussi faible que possible, jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon ;
- Après refroidissement, humecter le résidu avec un peu d'acide sulfurique R (généralement 1 ml) ;
- Chauffer doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, puis calcinez à $600 \pm 50\text{C}^\circ$ jusqu'à incinération complète du résidu ;
- Veiller à ce qu'il n'y ait aucune émission de flammes lors du procédé ;
- Laisser refroidir le creuset dans un dessiccateur sur du gel de silice ou autre desséchant approprié, puis pesez à nouveau et calculez le pourcentage de résidu.

Lecture : Le calcul du taux des cendres sulfuriques se fait à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Cendres sulfuriques} = \frac{P_f - P_v}{P_e} \times 100$$

P_v : poids du creuset vide (g) ;

P_f : poids final (g) ;

P_e : poids de pris d'essai (g) ;

Tableau N°VII : Indication des cendres sulfuriques

| Matière premières | Normes (Ph. Brt 2008) et (Ph. Eur 2008) |
|---------------------------|---|
| Diclofénac diéthylamine | ≤ 2 % |
| Carbomère 934P (Carbopol) | ≤ 4 % |
| Caprylique (cétiol) | ≤ 2 % |

R. Métaux lourds (principe actif « Diclofénac diéthylamine » et Carbomère 934P « Carbopol »)

Principe :

Les métaux lourds précipitent sous forme de sulfate noire par addition d'une solution sulfure d'hydrogène (H₂S). Un essai témoin est conduit parallèlement à partir d'une solution de plomb renfermant la quantité maximale tolérée dans la prise d'essai. (L'espagnol et al, 1974)

Mode opératoire :

Nous avons effectué le test des métaux lourds sur le principe actif « Diclofénac diéthylamine » et Carbomère 934P « Carbopol » qui sont subi le même procédé de mode d'emploi et leurs résultat est la moyenne de trois prélèvements. Mais le Caprylique subi un procédé différent à les deux autres matières premières avec un résultat d'un prélèvement après une homogénéisation.

A chaque solution, ajoutez 2 ml de solution tampon ph 3.5 R. Mélangez et ajoutez à 1.2 ml de réactif au thioacétamide R puis mélangez immédiatement. Examiner les solutions après 2 min.

Solution à examiner**❖ Principe actif (diclofénac di-éthylamine) et le Carbomère 934P « Carbopol »**

- Dans un creuset de silice, introduire la prise d'essai prescrite (2 g pour le diclofénac di-éthylamine et 1 g pour le Carbomère 934P) et 4 ml de solution de sulfate de magnésium R à 250 g/l dans l'acide sulfurique dilué R. Mélanger à l'aide d'une fine baguette de verre. Chauffer avec précaution. Si le mélange est liquide, évaporer doucement au bain-marie jusqu'à obtention d'un résidu sec. Chauffer ensuite progressivement jusqu'à carbonisation, puis obtention de cendres pratiquement blanches ou au plus grisâtres, la température ne dépassant pas 800C°. Laisser refroidir. Humecter le résidu avec quelques gouttes d'acide sulfurique dilué R. Evaporer et calciner de nouveau, puis laisser refroidir. La durée totale de la calcination ne doit pas dépasser 2 h. Reprendre le résidu à 2 reprises par 5 ml d'acide chlorhydrique dilué R. Ajouter 0.1 ml de solution de phénolphthaléine R, puis de l'ammoniaque concentrée R jusqu'à coloration rose. Refroidir, ajouter de l'acide acétique glacial R jusqu'à décoloration, puis 0.5 ml en excès. Si nécessaire, filtrer et laver le filtre. Compléter à 20 ml avec de l'eau R.

❖ Caprylique « Cétiol »

- Dissolvez 2 g d'acide caprylique dans de l'éthanol à 96 % R et complétez à 20 ml avec le même solvant. 12 ml de solution est satisfaisant pour l'essai.

Solution témoin**❖ Principe actif (diclofénac di-éthylamine) et le Carbomère 934P « carbopol »**

- Procéder comme il est décrit pour la solution à examiner, en utilisant 2ml de solution à 10ppm de plomb (Pb) R au lieu de la substance à examiner. Prélever 10ml des 20 ml obtenu et ajoutez 2 ml de solution à examiner.

❖ Caprylique « Cétiol »

- Préparer la solution témoin avec 1ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R et 9 ml d'éthanol à 96 % R. Ajouter 2 ml de la solution prescrite de la substance à examiner dans le solvant organique.

Lecture (Ph. Brt 2008 et Ph. Eur 2008) : La coloration de la solution à examiner est moins intense que celle du témoin pour les 3 matières premières.

III.5. Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée

D'après la pharmacopée européenne 2008, les analyses physico-chimiques effectuées sur l'eau purifiée sont les suivantes :

III.5.1. Mesure de pH

Mode opératoire

- Verser une prise d'essai d'eau purifiée dans un bécher ;
- Laisser l'électrode en contact avec l'eau purifiée ;
- Lire la valeur de pH affichée sur l'écran de PH-mètre après stabilisation.

Lecture (Ph. Eur 2008) : Lire la valeur de PH affichée sur l'écran de pH-mètre qui doit inclure entre 5 -7.

III.5.2. Détermination de la conductivité

Principe :

La conductivité électrique traduit la capacité d'une solution aqueuse à conduire le courant électrique. Elle est directement proportionnelle à la quantité de solide (le sel minéral) Dissous dans de l'eau (Pradeau, 1992).

Mode opératoire

- Rincer l'électrode avec l'eau R ;
- Placer l'eau purifiée à examiner dans un bûcher de 50 ml ;
- Placer l'électrode en verre dans le bûcher ;
- Lire la valeur de la conductivité affichée sur l'écran du conductimètre.

Lecture (Ph. Eur 2008): Lire la valeur de la conductivité affichée sur l'écran de l'appareil qui est $\leq 4.3 \mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ à 20C°.

III.5.3. Recherche des substances oxydantes

Principe :

Les substances oxydantes sont des substances très réactives, leur analyse s'effectue sur 100 ml d'eau purifiée en milieu acide, en présence de permanganate de potassium. (Pradeau, 1992)

Mode opératoire

- Verser 100 ml d'eau purifiée dans une fiole ;
- Ajouter 10 ml d'acide sulfurique dilué 2 N ;

- Ajouter 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 N ;
- Chauffer à ébullition pendant 5 min le mélange.

Lecture (Ph. Eur 2008) : Vérifier la coloration de la solution qui doit rester légèrement colorée en rose.

III.5.4 Recherche de chlorures

Principe :

L'inconvénient des chlorures est la saveur désagréable qu'ils communiquent à l'eau. Les chlorures sont dosés par argentimétrie direct en utilisant le nitrate d'argent comme réactif titrant (Pradeau, 1992).

Mode opératoire

- Verser 10 ml d'eau purifiée dans un tube à essai ;
- Ajouter 1ml (20 gouttes) d'acide nitrique dilué 2 N ;
- Ajouter 0.2 ml (4 gouttes) de solution de nitrate d'argent (1.7% m/v).

Lecture (Ph. Eur 2008) : Vérifier la coloration de la solution après 15 min

III.5.5. Recherche de nitrate

Principe :

La recherche se fait par colorimétrie après l'ajout d'une de diphénylamine (Ph. Eur 2008).

Mode opératoire

- Introduire 5 ml d'eau purifiée dans un tubes à essai ;
- Ajouter 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium KCl à 10 g/l ;
- Ajouter 0.1 ml de solution de diphénylamine ;
- Ajouter 5 ml d'acide sulfurique exempte d'azote goutte à goutte ;
- Placer le tube dans un bain marie à 50C° ;
- Faire un témoin dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5 ml d'eau exempte de nitrate et de 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate.

Lecture (Ph. Eur 2008) : Vérifier que la coloration (bleue) de solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin après 5 min.

III.5.6. Recherche des sulfates

Principe :

La présence des sulfates dans l'eau purifiée est indésirable. Leur dosage se fait par l'HCl en présence de chlorure de baryum. (Pradeau, 1992)

Mode opératoire

- Introduire 10 ml d'eau purifiée dans un tube à essai ;
- Ajouter 0.1 ml d'acide chlorhydrique dilué HCl 0.2 N ;
- Ajouter 0.1 ml de la solution de chlorure de baryum.

Lecture (Ph. Eur 2008) : Vérifier la coloration de la solution après 1 heure.

III.5.7. Recherche d'ammonium

Principe :

La présence d'ammonium dans l'eau purifiée est indésirable (OMS, 1994). Leur dosage se fait par comparaison avec un témoin contenant l'ammoniaque. (Ph. Eur 2008)

Mode opératoire

- Introduire 20ml d'eau purifiée dans un tube à essai ;
- Ajouter 1 ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium ;
- Préparer un témoin dans les mêmes conditions avec un mélange de 16 ml d'eau exempte d'ammonium R ; 1 ml d'une solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium et de 4 ml de solution à 1 ppm d'ammoniaque (NH₄).

Lecture (Ph. Eur 2008) : Après 5 min, examiner les deux solutions (essai et témoin) suivant les axes verticaux des tubes. La coloration jaune de la solution de la substance à examiner ne soit pas intense que celle du témoin.

III.5.8. Recherche de calcium et magnésium

Principe :

En ajoutant à l'eau une solution de mordant noir et une solution d'édétate de sodium EDTA, une coloration bleue franche doit apparaître (Pradeau, 1992).

Mode opératoire

- Introduire 100 ml d'eau purifiée dans un erlenmeyer de 250 ml ;

- Ajouter 2 ml solution tampon de chlorure d'ammonium Ph= 10 R;
- Ajouter 50 ml du mélange composé au mordant noir 11 R (indicateur coloré) et 0.5 ml d'édétate de sodium 0.01 M ;

Lecture (Ph. Eur 2008) : Vérifier la coloration de l'essai. Apparition de coloration bleue France.

III.5.9. Recherche de métaux lourds

Mode opératoire

- Chauffer au bain marie 200 ml d'eau purifiée dans une capsule de verre, jusqu'à réduction du volume à 20 ml ;
- Introduire 12 ml de cette solution dans un tube à essai ;
- Préparer le témoin avec 10 ml de solution à 1 ppm (Pb) R et de 2 ml de la solution à examiner ;
- A chaque solution, ajouter 2 ml d'une solution tampon Ph= 3.5. Mélangez et ajoutez à 1.2 ml de réactif au thioacétamide R. Puis mélanger immédiatement.

Lecture (Ph. Eur 2008) : Vérifier la coloration de l'essai par rapport à celle du témoin. La coloration (brun) de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

III.5.10. Détermination des résidus à l'évaporation :

Principe :

La détermination des résidus permet d'estimer la teneur en matières dissoutes et en suspension d'une eau. Une certaine quantité d'eau est évaporée dans une capsule tarée, le résidu desséché est ensuite pesé (Ph. Eur 2008).

Mode opératoire

- Evaporer au bain marie à siccité 100 ml d'eau purifiée ;
- Desséchée à l'étuve à 100-105 C° ;
- Peser le bêcheur avant et après évaporation ;
- Calculer la différence entre les deux pesées.

Lecture (Ph. Eur 2008) : La masse de résidu est la différence des deux pesées de bêcheur avant et après évaporation est ≤ 0.001 .

III.6. Conclusion :

Les résultats d'analyse physicochimique du Diclofénac Di-éthylamine, des excipients et de l'eau purifiée, indiquent que toutes les matières premières sont conformes selon les normes de la pharmacopée 2008 et 2014, donc on peut utiliser pour la fabrication du « **CLOGEL[®] 1% »**

CHAPITRE IV

FABRICATION De CLOGEL® 1%

IV.1 La fabrication :

IV.1.1. Procédé de fabrication de CLOGEL[®] 1% :

IV.1.1.1. La pesée du PA et des excipients :

La matière première passe à la production selon la commande, mais avant de commencer la production, elle passe à la centrale de pesée :

- Peser le PA et les excipients selon la quantité mentionnées dans la formule de fabrication, à la centrale des pesées et vérifier le poids net avant utilisation.
- Remplir les étiquettes des pesées et les attacher sur chaque sac pesé.

IV.1.1.2. Matériels utilisés :

- Balances portée 60 Kg et 300 Kg de type Sertorius.
- Balances portée 300g, 60 kg de type METTLER.
- Fûtes de pré mélange en acier inoxydables de 100 litres.
- Cuve de préparation en acier muni d'un racleur, mélangeur, d'un disperser et d'un mélangeur broyeur colloïde de type « FRYMA » qui est constituée par :
 - ✓ Une enceinte à double paroi dans la quelle circule un fluide chaud pendant le mélange pour fondre les constituants du pommade ou d'un fluide froid s'il y a besoin de refroidir.
 - ✓ Un mélangeur-malaxeur à mouvement planétaire et raclons pour racler les constituants suspendu sur les parois. (site officielle du groupe Sai dal)
 - ✓ Disperseur qui détruit les amas et disperse les constituants dans la phase convenable.
 - ✓ Homogénéisant pour homogénéiser le mélange.
 - ✓ Une pompe pour éliminer les bulles d'air imbibées dans le mélange.
- Cuve de stockage en acier inoxydable de capacité 400litres d'un agitateur de type FRYMA.
- Entubeuse de ligne de conditionnement IWKA TFS20.
- Machine à conditionner, encartonneuse, vignetteuse type IWKA CP 150.

IV.1.1.3. Les locaux :

- Se munir de dossier du produit.
- Vérifier la propreté du matériel et des locaux.

- Joindre les bulletins d'analyse des eaux de rinçage au dossier de lot après chaque nettoyage.
- Vérifier les étiquettes du matériel et des locaux.
- Fermer les portes au moment des opérations.

IV.1.2. Le procédé d'introduction des constituants :

IV.1.2.1. Principe :

Le processus de fabrication du produit CLOGEL® 1% est basé sur la réalisation d'un différent mélange suivi d'un mélange final.

IV.1.2.2. Préparation du produit fini :

❖ Les étapes de fabrication :

Étape 1 : La pesée des matières premières

On a contrôlé préalablement la propreté des locaux et du matériel selon les règles de bonnes pratiques de fabrication(B.P.F). Puis, on a pesé les matières premières dans des récipients séparés et les adaptés, en acier inoxydable, selon les quantités mentionnées dans la formule de fabrication.

Étape 2 : Mélange 1

Remplir la cuve de fabrication FRIMA avec 162 litres d'eau purifiée, dissoudre :

➤ Cetamacrogol 10006,00 kg

Activer le mélangeur en agitant de façon discontinuée pendant 30 minutes

Vitesse d'agitation.....21 tours/min.

Activer la dispersant.....1435tours /min.

-Additionner :

➤ Carbopol 934P.....7.750 Kg.

- Vitesse d'agitation.....21 tours/min.

- Activer la dispersant.....1435tours /min

Mélanger d'une façon discontinuée pendant 30 minutes jusqu'à homogénéité complète

-Additionner :

➤ Isopropanol.....60, 00 Kg.

- Vitesse d'agitation.....21 tours/min.
- Vitesse d'homogénéisation.....2875 tours/min.
- Mélanger pendant 30 minutes.
- La température ne dépasse pas 30°C

-Additionner :

- Triglycéride a chaine moyenne7.5Kg
- Paraffine liquide7.5Kg

Mettre sous agitation, et homogénéiser

- Vitesse d'agitation.....21 tours/min.
- Vitesse d'homogénéisation.....2875 tours/min.

Mélanger pendant 15 minutes.

Etape 3 : Mélange 2**• Dissolution du principe actif**

Dans un congé contenant un mélange de :

- Propylène glycol15, 00 kg
- Eau purifiée18, 00 litres

Dissoudre :

- Diclofenac diéthylamine 3,480 Kg

Agiter le mélange à l'aide d'un agitateur manuel pendant5 min

Etape 4 : Mélange 3**• Incorporation de la solution contenant le principe actif :**

Incorporer la solution de principe actif dans la cuve de préparation

- Vitesse d'agitation.....21 tours/min.
- Vitesse d'homogénéisation.....2875 tours/min.

Mélanger pendant 15 minutes.

Etape 5 : Mélange 4**• Dissolution de la diéthanolamine :**

Dans un conge contenant 11.970 litre d'eau purifiée, dissoudre manuellement avec spatule pendant 5 min :

- Diéthanolamine.....4.500Kg.

Etape 6 : Mélange final – Homogénéisation

- incorporer la solution de diéthanolamine dans la cuve de fabrication.

Mélanger pendant 10 minutes.

- Mettre sous agitation en activant le dispersant et l'homogénéisateur.
 - Vitesse d'agitation.....21 tours/min.
 - Vitesse d'homogénéisation.....2875 tours.
 - Vitesse d'agitation disperser.....1435tours/min.

Mélanger pendant 90 minutes.

Ensuite rajouter :

- Essence de lavande0.300kg
 - Vitesse d'agitation21tours/min
 - Activer le dispersant1435tours/ min

Mélanger pendant 10 minutes.

Arrêtez le dispersant et diminuer progressivement l'agitation.

Etape 7 : prélèvement

Réaliser un prélèvement du gel pour une analyse physico-chimique.

Etape 8 : Transfert – stockage

On a arrêté le disperser et diminué progressivement l'agitation jusqu'à 20 tours/min.

Ensuite on a cassé le vide puis on a vidangé le contenu du multi-homogénéiser dans une cuve de transfert en acier inoxydable muni d'un agitateur.

- On contrôle la température ambiante à chaque opération en cours de fabrication de notre gel.

❖ **Conditionnement :**

1. Conditionnement primaire : Remplissage des tubes

On a effectué la répartition du gel dans les tubes à raison de **30 g** par tube.

L'alimentation du remplisseuse se fait toujours sous agitation basse (20 tours/min).

Ensuite on a contrôlé l'uniformité de poids des tubes au cours du remplissage et on a renseigné la fiche de suivi de contrôle de poids (Procéder au prélèvement d'échantillons).

2. Conditionnement secondaire :

On a alimenté l'encartonneuse en étuis, en notices et en vignettes.

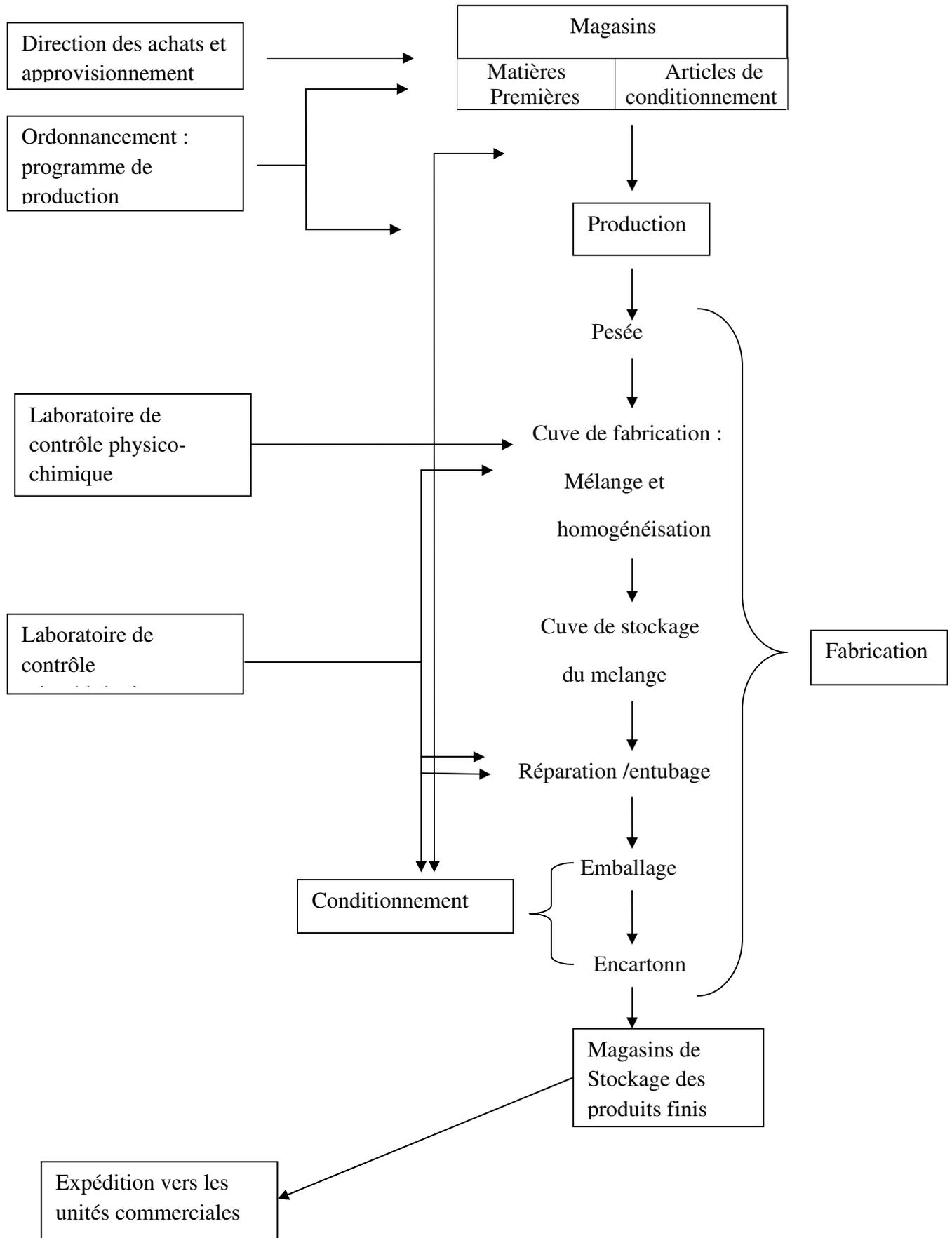


Figure IX : Schéma qui représente les étapes de fabrication CLOGEL® 1%

POUR VOUS

Contrôle physico-chimique de produit fini **PRÉPARÉ** 1%

Objectif d'étude

Nous avons obéies aux conditions internes du laboratoire en suivant les normes utilisé par ce dernier (Pharmacopée européenne 2008 et 2011, Pharmacopée britannique 2008). Dans la mesure du possible nous avons pu réaliser le contrôle physico-chimique de produit fini.

V.1. Contrôle physico-chimique de produit fini « CLOGEL[®] 1% »

V.1.1. Mesure de pH

Mode opératoire

- Verser une prise d'essai du produit fini « CLOGEL » dans un bêcher ;
- Rincer soigneusement l'électrode du pH-mètre avec de l'eau distillé ;
- Laisser l'électrode en contact avec la prise d'essai du CLOGEL ;
- Rincer l'électrode avec l'eau R après son utilisation.

Lecture (monographie interne de SAIDAL 2014) : Lire la valeur du pH affichée sur l'écran de PH-mètre qui soit inclure entre 7-8.

V.1.2. Identification et dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance

Principe : La chromatographie en mode inversé, c'est la phase stationnaire qui est non polaire (Souvent un hydrocarbure), et la phase mobile est un solvant relativement polaire, le constituant le plus polaire est élu le premier et l'augmentation de polarité de phase mobile allongée son temps de dissolution. On estime que plus des trois quarts des séparations par HPLC s'effectuent actuellement sur des supports de silice greffés octyle ou octadecyle en mode inversé. Sur ces colonnes, les longues chaines hydrocarbonées sont alignées Parallèlement les une aux autres et perpendiculairement à la surface des particules, ce qui produit une surface hydrocarbonée hérissée, non polaire. La phase mobile utilisée pour de tels supports est souvent une solution aqueuse contenant concentrations, d'autres solvants tels que le méthanol, l'acétonitrite ou le tetrahydrofurane. (Audigie et al, 1995)

Identification et dosage du principe actif

Le temps de rétention du principe actif Diclofénac di-éthylamine dans la solution à examiner correspond à celui du Diclofénac di-éthylamine dans la solution standard.

❖ *Condition opératoires*

- Régime isocratique ;
- Colonne C₈ (150mm) ;

- Phase mobile : acétonitrile/ eau R 50/50, ajustée à PH= 3.3 avec acétique glacial R ;
- Longueur d'onde : 275nm ;
- Volume injecté : 20 µl ;
- Température ambiante ;
- Solvant de dilution : acétonitrile et tampon phosphate pH= 7.4.

❖ *Préparation des solutions*

- Hydroxyde de sodium 0.2 M : introduire 8g d'hydroxyde de sodium dans une fiole de 1000 ml et compléter au volume avec l'eau R.
- Solution phosphate mono-potassique 0.2 M : introduire 27.22 g de potassium phosphate monobasique (KH_2PO_4) R dans une fiole de 1000ml, et compléter au volume avec de l'eau R.
- Tampon phosphate (pH= 7.4) : transférer 50 ml de la solution KH_2PO_4 0.2M dans une fiole de 200 ml, ajouter 39.1 ml de la solution d'hydroxyde de sodium 0.2 M et compléter au volume de l'eau R.
- Phase mobile
 - Acétonitrile : eau R (50ml/ 50ml) ;
 - Ajuster le pH à 3.3 avec l'acide acétique glacial R
- Solution standard
 - Introduire une prise d'essai exactement pesée voisine de 29 mg de diclofénac di-éthylamine matière première titrée dans une fiole jaugée de 100 ml ;
 - Dissoudre et ajuster au volume avec de l'acétonitrile, homogénéiser ;
 - Prélever 1 ml de cette solution dans une fiole de 25 ml et ajuster au volume avec la phase mobile.
- Solution à examiner

Introduire une prise d'essai exactement pesée voisine de 625 mg du produit fini (2 équivalent à 7.25 mg de diclofénac di-éthylamine) dans une fiole jaugée de 50 ml, ajouter 12.5 ml du tampon phosphate (pH= 7.4) et chauffer au bain marie à 40 C° pendant a 5 a 10 min jusqu'à l'obtention d'une solution homogène et compléter au volume avec l'acétonitrile. Agiter et filtrer.

Prélever 2 ml de cette solution, l'introduire dans une fiole de 25 ml et compléter au volume avec la phase mobile. Agiter et filtrer.

➤ Calcul

$$T(\%) = \frac{S_E}{S_S} \times \frac{P_e}{D_E} \times \frac{D_S}{P_e} \times t_M \times 100$$

T : teneur en Diclofénac di-éthylamine (%) dans le gel ;

S_E : surface du pic du principe actif de la solution à examiner ;

S_S : surface du pic du principe actif de la solution standard ;

P_{eS} : prise d'essai du standard ;

P_{eE} : prise d'essai de la solution à examiner ;

D_E : dilution de la solution à examiner ;

D_S : dilution de la solution standard ;

T_{MP} : titre de la matière première diclofénac di-éthylamine.

Norme (monographie interne de SAIDAL 2014) : 90% à 120%.

CHAPITRE VI

RESULTATS ET INTERPRETATION

VI.1. Résultats et interprétation :

VI.1.1. Résultats de contrôle organoleptique

VI.1.1.1. Résultats du contrôle organoleptique du principe actif et des excipients :

Les résultats obtenus du contrôle organoleptique des matières premiers sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Résultats du contrôle organoleptique du principe actif et des excipients

| Matière première | Caractéristiques | Norme (Ph. Eur 2008) et (Ph. Brt 2008) | Résultats |
|------------------------------|---|---|-----------|
| Diclofenac di éthylamine | Blanche vers beige claire | Blanche vers beige claire | Conforme |
| | Poudre cristallin | Poudre cristallin | |
| Carbomère 934P (Carbopol) | Blanche ou blanchâtre | Blanche ou blanchâtre | Conforme |
| | Poudre hygroscopique | Poudre hygroscopique | |
| Diéthanolamine | Incolore | Incolore | Conforme |
| | Cristallin, liquide Visqueux au chauffer | Cristallin, liquide Visqueux au chauffer | |
| Caprilique (cétiol) | Incolore ou faiblement jaunâtre | Incolore ou faiblement jaunâtre | Conforme |
| | Liquide huileux, limpide | Liquide huileux, limpide | |
| | Odorant ou presque odorant | Odorant ou presque odorant | |
| Huile essentielle de Lavande | Incolore ou jaune pale | Incolore ou jaune pale | Conforme |
| | Liquide limpide | Liquide limpide | |
| | Odeur caractéristique | Odeur caractéristique | |
| L'eau purifiée | Incolore | Incolore | Conforme |
| | Liquide limpide | Liquide limpide | |
| | Indore | Inodore | |

Tous les résultats sont conformes aux normes citées par la Pharmacopée Britannique 2008 et la Pharmacopée Européenne 2008.

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 respectées et cela peut être la conséquence d'une bonne purification (Pradeau, 1992).

VI.1.1.2. Résultats du contrôle organoleptique du produit fini « CLOGEL[®] 1% »

Le tableau IX, regroupe les résultats du contrôle organoleptique de produit fini « CLOGEL[®] 1% » qui est prélevé après le conditionnement, les résultats sont la moyenne de trois échantillons à chaque lot.

Tableau IX : résultats du contrôle organoleptique du produit fini « CLOGEL[®] 1% »

| Produit fini | caractéristiques | Norme (monographie Interne de SAIDAL 2014) | Résultats |
|--------------|--------------------------------|---|-----------|
| Lots N°0670 | Blanche ou Légèrement jaune | Blanche ou légèrement jaune | Conforme |
| Lots N°0677 | Gel translucide | Gel translucide | Conforme |
| Lots N°0680 | Lavande, isopropylique | Lavande, isopropylique | Conforme |

Les résultats obtenus montrent que le **CLOGEL[®] 1%** est un gel d'un aspect homogène et de couleur blanche ou légèrement jaune et d'odeur lavandin et d'isopropylique sont conformes aux normes de dossier pharmaceutique (monographie interne de SAIDAL 2014), Ce qui déduit la bonne qualité organoleptique du produit fini **CLOGEL[®] 1%** qui provient sûrement de la qualité des matières premières entre dans sa fabrication.

VI.1.2. Résultats du contrôle physico-chimique

VI.1.2.1. Résultats du contrôle physico-chimique du principe actif et des excipients

A. Solubilité

Les résultats de la solubilité des matières premières obtenus sont présentés dans le tableau X.

Tableau X : Résultats de la solubilité du principe actif et des excipients.

| Matière première | solvant | Norme (Ph. Eur2008) et (Ph. Brt2008) | Résultats |
|------------------------------|--|--|-----------|
| Diclofena diéthylamine | <ul style="list-style-type: none"> • L'eau • L'acétone • L'éthanol 96% • Le méthanol • Le NaOH 1M | <ul style="list-style-type: none"> • Assez soluble • Assez soluble • Facilement soluble • Facilement soluble • Pratiquement insoluble | Conforme |
| Carbomère 934P (carbopol) | <ul style="list-style-type: none"> • L'eau • Le NaOH | <ul style="list-style-type: none"> • Gonflants, après une dispersion • neutralisation | Conforme |
| Diéthanolamine | <ul style="list-style-type: none"> • L'eau • Le méthanol • L'acétone • Le benzène | <ul style="list-style-type: none"> • Soluble • Soluble • Soluble • soluble | Conforme |
| Caprylique (cétiol) | <ul style="list-style-type: none"> • L'eau • L'acétone • L'éthanol 96% • Les solutions diluées d'hydroxydes alcalins | <ul style="list-style-type: none"> • Très peu soluble • Très soluble • Très soluble • soluble | Conforme |
| Huile essentielle de lavande | <ul style="list-style-type: none"> • L'alcool • L'éther | Soluble Soluble | Conforme |

Les résultats de la solubilité s'accordent aux normes de la Pharmacopée Européenne 2008 et la Pharmacopée Britannique 2008, qui déduisant la pureté des matières premières testées.

B. Identification des matières premières (carbomère 93P « carbopol »)

Les résultats sont portés dans le tableau XI.

Tableau XI : Résultats de l'identification de matière première « Carbomère 934P »

| Matière première | Norme (Ph. Eur2008) | Résultats |
|--------------------------|--|-----------|
| Carbomère (Carbopol 93P) | <ul style="list-style-type: none"> • Formation d'un gel très visqueux • Formation immédiate d'une précipitation blanche. | conforme |

| | | |
|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Formation d'une couleur orange puis vire à la couleur jaune | |
|--|---|--|

L'identification des matières premières permet de vérifier, avec un niveau d'assurance acceptable, que le produit est conforme à la description figurant sur l'étiquette (Ph. Eur 2008).

Les résultats obtenus montrent qu'ils sont conformes à la Ph. Eur2008

C. Aspect de la substance (caprylique « Cétiol »)

Les résultats obtenus du test de la détermination de l'aspect de la substance de la matière première (caprylique-Cétiol-) sont regroupés dans le tableau XII.

Tableau XII : Résultats d'évaluation de l'aspect de la substance de Caprylique

| Matière première | Norme (Ph, Eur 2008) | Résultats |
|---------------------|--|-----------|
| Caprylique (Cétiol) | -limpide. -n'est pas coloré que la solution témoin J ₅ | Conforme |

L'évaluation de l'aspect de la substance permet de vérifier la limpidité et le degré d'opalescence des liquides, et aussi d'apprécier le degré de coloration des liquides (Ph. Eur 2008). Ces résultats sont conformes à la norme de la pharmacopée européenne 2008.

D. Spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge :

La spectrophotométrie d'adsorption dans l'infrarouge s'effectue seulement sur un seul échantillon de principe actif Diclofénac di éthylamine, les résultats sont portés dans les figures X, XI.

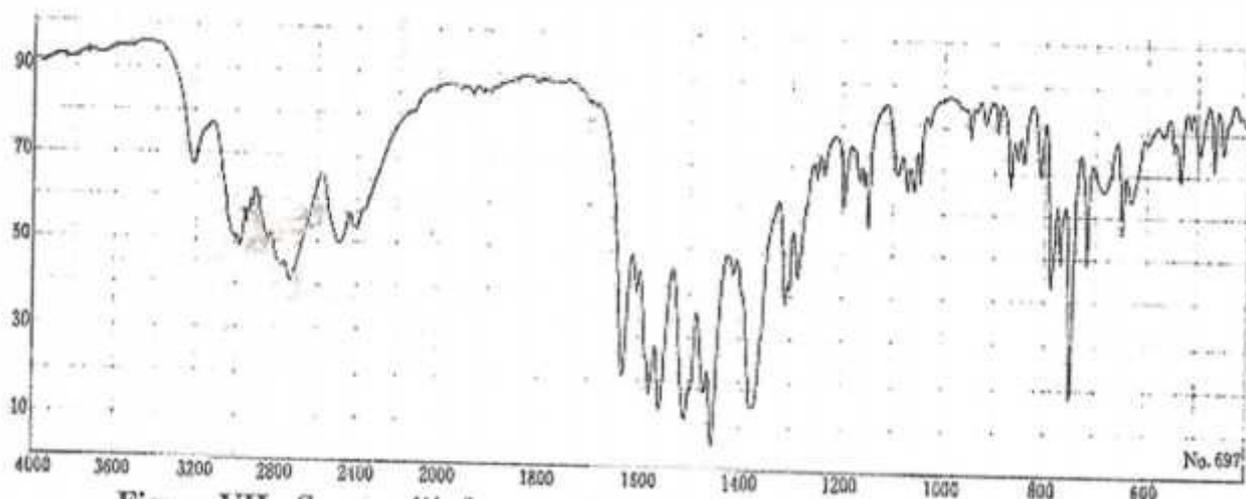


Figure X : spectre d'infrarouge de référence du principe actif (diclofénac di-éthylamine)

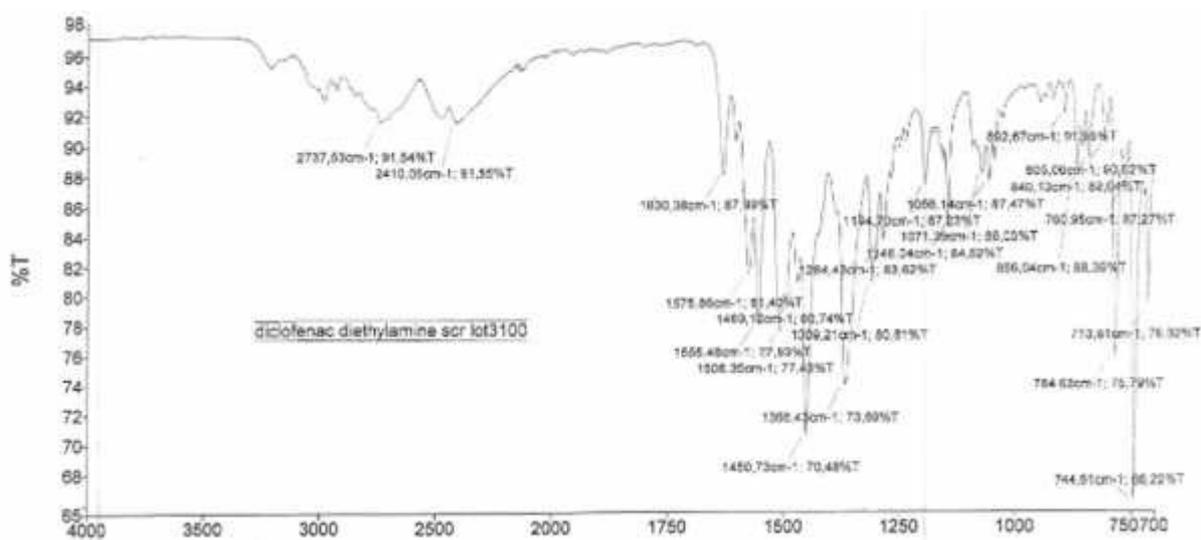


Figure XI : spectre d'infrarouge du principe actif (diclofénac di éthylamine)

Selon la pharmacopée britannique 2008, pour pouvoir identifier un échantillon donné (diclofénac di éthylamine), les transmutants de ce dernier doivent être identiques à la référence. Nous constatons que le spectre de l'échantillon du diclofénac di éthylamine (Fig.X)

est concordant au spectre de référence du diclofénac di éthylamine –substance chimique de référence (SCR) – (Fig. IX)

L'échantillon du principe actif présente des bandes étroites similaires à celles de la substance chimiques de référence (SCR). Les pics principaux sont obtenus en longueur d'onde suivante : 2737cm^{-1} , 2410 cm^{-1} , 1630 cm^{-1} , 1469 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} , 1450 cm^{-1} , 1366 cm^{-1} , 1284 cm^{-1} , 1194 cm^{-1} , 1056 cm^{-1} , 866 cm^{-1} , 784 cm^{-1} , 744 cm^{-1} . Ce résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 2008.

L'absorption d'un rayon infrarouge correspond à une interaction des photons avec la molécule ou un groupement fonctionnel de la molécule, ce qui provoque une transition entre les états de la molécule (vibration des atomes, vibration de valence.....) et l'énergie absorbée en fonction de la longueur d'onde donne un spectre caractéristique de la substance à analyser (gavrilovic et al, 1996). Dans la gamme de longueur d'onde d'absorption de la spectrophotométrie IR, le rayonnement électromagnétique interagit avec les niveaux d'énergie des molécules ; il induit, des transitions entre niveaux de vibration. Ou on peut en déduire des informations sur la nature des liaisons chimiques présentes dans un composé. Chaque type de liaison présente une absorption du rayonnement électromagnétique dans une de longueur donde relativement étroite. La spectrophotométrie est donc méthode d'identification (Galez, 2011).

E. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Nous avons effectué la chromatographie sur couche mince sur un seul échantillon du principe actif Diclofenac di-éthylamine. Et le chromatogramme obtenu est représenté dans *la figure XII*.

F. Mesure de pH:

Le Diclofénac Di-éthylamine est le seul qui a subi à la mesure de pH, le résultat est porté dans le tableau XIII, ces résultats sont la moyenne de trois prélèvements du même lot.

Tableau XIII : résultats de la mesure du pH du principe actif

| Matière Première | Prélèvement | Résultats primaires | moyenne | Norme (Ph. Brt2008) | Résultats Finals |
|--------------------------|-------------|---------------------|---------|---------------------|------------------|
| Diclofénac di-éthylamine | 1 | 7.51 | 7.45 | 6.4 et 8.4 | conforme |
| | 2 | 7.31 | | | |
| | 3 | 7.53 | | | |

La moyenne des valeurs du pH, des trois prélèvements de Diclofénac di-éthylamine obtenue est de 7.45, cette valeur est conforme à la norme de la pharmacopée Britannique 2008.

La mesure du pH, indique la disponibilité des ions H⁺ en solution, c'est-à-dire la possibilité de fournir des ions H⁺ à une base, qu'une solution peut présenter.

G. Densité :

Les résultats obtenus de la densité des matières premières sont présente dans le tableau XIV :

Tableau XIV : Résultats de la mesure de la densité

| Matière première | Norme (Ph. Eur 2008) | Résultats |
|---------------------|----------------------|------------------|
| Caprylique (Cétiol) | 0.909 à 0.912 | 0.910 → conforme |
| Essence de lavande | 0.878 à 0.892 | 0.882 → conforme |

Il ressort de notre étude que l'ensemble des résultats obtenus relatifs à la densité des matières première corrobore aux normes de la pharmacopée Européenne 2008.

En effet, les matières premières présentent un véritable signe de pureté conformant ainsi les observations des caractères organoleptiques. Le détail de calcul est présent dans l'annexe IV.

H. Perte à la dessiccation :

Le tableau XV, résume le teste de la perte à la dessiccation de deux matière première ; Diclofénac diéthylamine et Carbomère 934P (Carbopol).

Tableau XV : résultats de la mesure de la perte à la dessiccation

| Matière première | Prélèvement | Résultats | Moyenne | Norme (Ph.Eur2008) et (Ph. Brt2008) |
|------------------|-------------|-----------|---------|-------------------------------------|
| Diclofénac | 1 | 0.44 | | |

| | | | | |
|----------------------------------|---|-------|-------|------|
| diéthylamine | 2 | 0.42 | 0.43 | 0.5% |
| | 3 | 0.45 | | |
| Carbomère 934P (Capbopol). | 1 | 1.076 | 1.407 | 3% |
| | 2 | 1.948 | | |
| | 3 | 1.198 | | |

Les résultats obtenus restent inférieurs aux limites recommandées par la pharmacopée Britannique 2008 (pour le Diclofénac di éthylamine), et la pharmacopée Européenne 2008 pour le Carbopol. Le détail de calcul est représenté dans l'annexe IV.

L'intérêt de l'étude de la perte à la dessiccation est qu'elle permet d'étudier les conditions d'élimination de la totalité d'eau libre, sans toucher à la structure fin de la matière, d'un autre coté cette étude sert à limité en voir empêcher la prolifération microbienne (Aiache et al ; 2001).

I. Indice de réfraction :

Les résultats obtenus d'après le test de l'indice de réfraction sont représentés dans le tableau XVI.

Tableau XVI : résultats de la mesure de l'indice de réfraction

| Matière première | Norme (Ph. Eur 2008) | Résultats |
|------------------------------|----------------------|-------------------|
| Diéthanolamine | 1.473 – 1.476 | 1.4745 ↔ conforme |
| Caprylique (cétiol) | 1.445 - 1.451 | 1.445 ↔ conforme |
| Huile essentielle de lavande | 1.455 à 1.466 | 1.459 ↔ conforme |

Les valeurs obtenues par le réfractomètre sont limitées dans l'intervalle prescrit, qui sont accordées avec les normes de la Pharmacopée Européenne 2008. Qui traduit la pureté des matières première.

J. Indice d'acide :

Le tableau XVII, donné les résultats de l'indice de deux matières premières (caprylique et huile essentielle de lavande).

Tableau XVII : résultats de la mesure de l'indice d'acide

| Matière première | Norme (Ph. Eur 2008) | résultats |
|---------------------|----------------------|------------------|
| Caprylique (cétiol) | ≤ 0.2 % | 0.16% ↔ conforme |
| Huile essentielle | ≤ 1% | 0.78% ↔ conforme |

Le virage de l'incolore vers le rose pendant moins de quinze secondes a abouti à l'obtention des valeurs qui restent toujours inférieures aux limites recommandées par la Pharmacopée Européenne 2008. Le détail de calcul est présent dans l'annexe IV.

K. Indice d'iode, indice de peroxyde et de saponification :

Les trois indices sont effectués sur la matière première (caprylique-cétiol), tandis que les tableaux ci-après (XVIII, XIX, XX), rassemblent les résultats correspondant à ces indices.

Tableau XVIII : résultats de la mesure de l'indice d'iode

| Matière première | Norme (Ph. Eur 2008) | Résultats |
|---------------------|----------------------|------------------|
| caprylique (cétiol) | ≤1% | 0.34% ↔ conforme |

Tableau XIX : résultats de la mesure de l'indice de peroxyde

| Matière première | Norme (Ph. Eur 2008) | Résultats |
|---------------------|----------------------|------------------|
| caprylique (cétiol) | ≤0.5% | 0.39% ↔ conforme |

Tableau XX : résultats de la mesure de l'indice de saponification

| Matière première | Norme (Ph. Eur 2008) | Résultats |
|---------------------|----------------------|----------------|
| caprylique (cétiol) | 315 – 345 | 327 ↔ conforme |

Les valeurs d'indice d'iode et d'indice de peroxyde restent toujours inférieures aux limites recommandées par la Pharmacopée Européenne 2008.

Les résultats de l'apparition de la saponification est assiégué dans l'intervalle de la norme qui traduit la conformité selon de la Pharmacopée Européenne 2008. Le détail de calcul est présent dans l'annexe IV.

L. Point de fusion (principe actif « diclofénac di-éthylamine »)

Les résultats de la mesure du point de fusion sont portés dans le tableau XXI.

Tableau XXI : résultats de la mesure de point de fusion du principe actif

| Matière première | Prélèvement | Résultats | Moyenne | Norme (Ph. Brt2008) |
|------------------|-------------|-----------|----------|---------------------|
| Diclofénac | 1 | 153.3 C° | 153.6 C° | 154 C° |
| | 2 | 153.8 C° | | |
| | 3 | 153.9 C° | | |

La valeur moyenne du point de fusion des trois prélèvements obtenus pour le diclofénac di-éthylamine est de 153.6 C°. Cette valeur est conforme à la norme de la Pharmacopée Britannique 2008, qui prévoit des valeurs proches de 154 C°.

La température de fusion d'une espèce chimique est constante, si la détermination peut permettre à la fois, l'identification et la vérification de l'absence de substance étrangère. Toute modification de cette valeur permet d'affirmer une non-identité ou un défaut de pureté. (L'Espagnol et al ; 1974)

Selon Pradeau (1992), la mesure du point de fusion permet de vérifier l'absence des substances étrangères, si la substance est impure, on observe généralement la diminution du point de fusion. Plus le produit est impure, moins la température de fusion est nette (Mesplède et Saluzzo, 2004). Le point de la fusion est un excellent critère de pureté (la présence d'impuretés quel qu'elles soient, en petites quantité provoque presque toujours un abaissement de la température de fusion, jamais une élévation (paris, 2005).

M. Point de solidification :

La détermination de point de solidification est effectuée sur le caprylique (cétiol), qui est solidifié à 0 C°. Ce résultat est conforme à la norme recommandée par la Pharmacopée Européenne 2008.

N. Dosage colorimétrique (principe actif « diclofénac diéthylamine » et diéthanolamine) :

Le tableau XXII, résume les résultats du dosage colorimétrique

Tableau XXII : Résultats du dosage colorimétrique

| Matière première | Prélèvement | Résultats | Moyenne | Norme (Ph.Brt2008)et (Ph. Eur2008) |
|--------------------------|-------------|-----------|---------|------------------------------------|
| Diclofénac di-éthylamine | 1 | 99.82% | 99.90% | 99.0 % - 101.0% |
| | 2 | 99.90% | | |
| | 3 | 99.98% | | |
| Diéthanolamine | 1 | 99.20 % | 99.20 % | 98.5%-101.09% |

Le dosage de diclofenac di-éthylamine a donné une valeur de 99.90 % qui est incluse dans l'intervalle prescrit, qui est de 99.0 % - 101.0%. Et de 99.20 % (pour la diéthanolamine), incluse dans l'intervalle de 98.5% -101.09%, les deux valeurs sont définies par la Pharmacopée Britannique 2008. Le détail de calcul est présent dans l'annexe IV.

O. Métaux lourds et Cendres sulfurique :

Les deux tableaux ci- après (XXIII, XXIV), rassemblent les résultats des métaux lourds et les cendres sulfuriques. Pour le diclofénac di-éthylamine et le carbomère 934P le résultat est la moyenne de trois prélèvements d'un même lot, mais pour le caprylique c'est le résultat d'un même lot.

Tableau XXIII : résultats des métaux lourds

| Matière première | Norme (ph.Eur 2008°) et (ph.Brt2008) | Résultats |
|--------------------------|--|-----------|
| Diclofénac di-éthylamine | La coloration du prélèvement est moins intense que celle du témoin | Conforme |
| Carbomère 934P(Carbopol) | | |
| caprylique (cétiol) | | |

Tableau XXIV : résultats des cendres sulfurique

| Matière première | Norme (ph.Eur 2008°) et (ph.Brt2008) | Résultats |
|--------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Diclofénac di-éthylamine | $\leq 2 \%$ | 1.02% ↔ conforme |
| Carbomère 934P(Carbopol) | $\leq 4 \%$ | 0.05% ↔ conforme |
| caprylique (cétiol) | $\leq 2 \%$ | 1.06% ↔ conforme |

Les résultats de la recherche des métaux lourds dans les matières première ont montré que la coloration des solutions à examiner est moins intense que celle du témoin.

Toutes les valeurs obtenues après la recherche des cendres sulfurique sont inférieures à celles de la norme.

Selon la Pharmacopée Britannique 2008, et Pharmacopée Européenne 2008, les résultats sont tous conformes. Le détail de calcul est présenté dans l'annexe IV.

La vérification de la pureté (métaux, cendres sulfurique) du principe actif est importante, car le composé est destiné à l'obtention d'un médicament comportant la dose efficace du principe actif, elle permet donc de s'assurer de l'absence d'effet toxique. (Kirkiacharien, 2010)

VI.1.3. Résultats du contrôle physico-chimique de l'eau purifiée :

Les résultats des analyses physico-chimiques de l'eau purifiée sont tous portés le tableau XXV.

Tableau XXV : Résultats de contrôle physico-chimiques de l'eau purifiée

| Test | Resultants | | | Moyenne | Norme (ph. Eur2008) |
|-------------------------------------|--|--------|--------|---------|--|
| | Ech1 | Ech2 | Ech3 | | |
| Ph | 6.01 | 5.97 | 5.86 | 5.94 | 5 - 7 |
| Conductivité (µs.cm ⁻¹) | 0.892 | 0.905 | 0.898 | 0.898 | A 20°C ≤4.3 |
| Substances oxydantes | La coloration reste légèrement rose. | Idem | Idem | Idem | La coloration reste légèrement rose |
| Chlorures | Aucun changement de l'aspect pendant 15 min | Idem | Idem | Idem | Aucun changement de l'aspect pendant 15 min |
| Nitrate | La coloration bleue de solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin. | Idem | Idem | Idem | La coloration bleue de solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin |
| Sulfate | L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant 1 h. | Idem | Idem | Idem | L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant 1 h |
| Ammonium | La coloration jaune de la solution de la substance à examiner ne soit pas intense que celle du témoin. | Idem | Idem | Idem | La coloration jaune de la solution de la substance à examiner ne soit pas intense que celle du témoin. |
| Calcium et magnésium | Apparition de coloration bleue franc | Idem | Idem | Idem | Apparition de coloration bleue Franc |
| Résidus à l'évaporation | 0.0003 | 0.0007 | 0.0006 | 0.0005 | ≤0.001 |
| Métaux lourds | La Coloration brune de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin | Idem | Idem | Idem | La coloration brune de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin |

Selon la Pharmacopée Européenne 2008, le pH de l'eau purifiée est limité dans l'intervalle de 5 à 7, alors que la moyenne des valeurs du pH des trois échantillons de l'eau purifiée est de 5.94.

Tandis que la valeur de la conductivité de l'eau purifiée recommandée par la Pharmacopée Européenne 2008 à 20°C est au maximum $4.3 \mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$, et la moyenne des valeurs de la conductivité des trois échantillons du l'eau purifiée est de $0.898 \mu\text{m}\cdot\text{cm}^{-1}$.

La persévérance de la coloration rose dans la fiole indique l'absence des substances oxydantes dans l'eau purifiée analysée.

L'immutabilité de l'aspect de la solution du test de recherche des chlorures pendant 15 min montre que l'eau contient presque perpétuellement des chlorures (Cl^-).

Aussi bien que la recherche du sulfate mais pondant 1 h.

En ce qui concerne le nitrate, nous avons obtenu une agilité de la coloration de la solution à examiner par rapport à la solution témoin.

Pour l'Ammonium nous avons constaté une apparition d'une coloration jaune.

C'est aussi pour le calcium et le magnésium mais une apparition d'une coloration bleue franc.

La moyenne des trois essais des résidus à l'évaporation est restée toujours inférieur à 0.001.

Le test de la recherche des métaux lourds est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne 2008, car la coloration brune de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

VI.1.4. Résultats de contrôle physico-chimique du produit fini « CLOGEL® 1% » :

Les résultats de contrôle physico-chimique effectués sur le produit fini après le conditionnement sont regroupés dans le tableau XXVI.

Tableau XXVI : résultats du contrôle physico-chimique du produit fini

« CLOGEL 1% »

| N° de lot Spécification | Lot N°0670 | Lot N°0677 | Lot N°0678 | Norme (monographie interne De SAIDAL 2014) |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| | Ph | Ech : 7.30 | Ech : 7.59 | Ech : 7.42 |
| PM | 29.7 | 30.2 | 29.8 | 27 – 33 (g) |
| RSD % | Std : 0.3 Ech : 0.1 | Std : 0.3 Ech : 0.3 | Std: 0.3 Ech: 0.0 | ≤2% |
| T _R | Std : 3.280 Ech: 3.033 | Std : 3.280 Ech: 3.282 | Std : 3.280 Ech: 3.285 | En pourcentage |
| Titre | 99.90 | 99.90 | 99.90 | 99.90% - 101% |
| Aire de pic | Std : 225759.6 Ech : 203394.9 | Std : 225759.6 Ech : 204926.9 | Std : 225759.6 Ech : 197109.5 | En Pourcentage |
| Dosage : par HPLC Tenure en diclofénac Diéthylamine (%) | 104.35 | 105.14 | 112.24 | 90 – 120 (%) |

PM : poids moléculaire en gramme (la moyenne)

RSD : relative standard déviation en pourcentage (≤2 %).

T_R : temps de rétention, il faut que le temps de rétention (t_R) du principe actif « diclofénac di-éthylamine) dans la solution à examiner correspond à celui du diclofénac di-éthylamine dans la solution standard (%)

Titre : teneur de diclofénac di-éthylamine en poudre (99% - 101%).

Les résultats de contrôle physico-chimique du **CLOGEL[®] 1%** obtenus dans le tableau XXVI et selon les paramètres (Ph, PM, RSD, t_R, titre, dosage par HPLC) sont conforme à la norme de dossier pharmaceutique (monographie interne de SAIDAL 2014), ce qui conforme encore une fois la bonne qualité des matières et la bonne pratique des méthodes de la fabrication et que le produit est prêt à être mis dans le marché et à être utiliser par le consommateur.

En ce qui concerne les résultats de la mesure du pH des trois lots, ils sont tous conformes à la norme de la monographie interne de SAIDAL 2014, ces teneurs sont légèrement basiques. La variation du pH, ne présente pas une augmentation d'une contamination microbienne qu'aura pour conséquence un risque d'infection pour le malade et

une détérioration de la préparation. Cause de l'ajout des conservateurs antimicrobiens (dans le cas de CLOGEL c'est l'isopropylique) permettant de garantir un appui contre tous types d'altération pendant la durée de la production et même pendant son utilisation par le consommateur.

Le détail de calcul est présent dans l'annexe IV.

Les chromatogrammes du HPLC sont présentés dans l'annexe V.

CONCLUSION GENERAL

Au cours de notre étude, une série de tests physico-chimique, ont été effectués dans le but de contrôler et d'analyser (principe actif, et produits finis) par plusieurs méthodes.

Les résultats de contrôle physico-chimique de la matière première et des produits finis sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 2008 et Pharmacopée Britannique 2008.

En conclusion, les médicaments génériques sont essentiellement similaires aux médicaments originaux. Les mesures prises pour leur enregistrement, les contrôles de qualités, les divers tests exigés par les autorités permettent une équivalence thérapeutique.

Le médicament générique offre un plus grand avantage pour ce qui est rapport « qualité-prix » au détriment de référence. Le prix n'est pas lié à la qualité dans l'industrie pharmaceutique, un produit moins cher n'est pas synonyme de moins bonne qualité. Pour les médicaments génériques, un prix moins élevé signifie uniquement que les investissements liés à la recherche ne sont pas imputés sur le prix du médicament.

Il est cependant intéressant de compléter l'analyse par d'autres études telles que les études de biodisponibilité in vivo qui permettent de déterminer avec précision l'efficacité thérapeutique d'un générique par rapport à son princeps.

Les Annexes

Matériels biologiques non biologiques

I- Matériels utilisés pour le contrôle physico-chimique

I.1.Equipement

- Spectrophotomètre d'absorption UV/Visible (PEKKIN ELMER LAMBD A25) ;
- PH-mètre (METROHM744) ;
- Four à moufle (CARBOLT) ;
- Ultra son (SONIC 460 HELLMA) ;
- Hôte (ECOCELL 55) ;
- Infrarouge (PERKIN ELMER) ;
- HPLC (WATERS 298 PHOTODIODE ARRAY DETECTOR) ;
- Balance électronique de précision (SARTORIUS CP 224 SOCE) ;
- Réfractomètre (CARL ZEISS 32471 GERMANY) ;
- Plaque chauffante (PROLABO LABOVOLE) ;
- Fusiomètre électrothermal (9300 IA 9000 SERIES) ;
- Conductimètre (METROHM 712) ;
- Dessiccateur (NABERTHERM)

I.2.Verreries

- Tube à essai + support ;
- Pipettes graduées en verre (1ml, 2ml, 10ml, 20ml, 25ml) ;
- Pipettes jaugées ;
- Fioles jaugées en verre (50ml, 100ml, 150ml, 200ml) ;
- Fioles ;
- Fioles coniques ;
- Flacons ;
- Eprouvette en verre gradué ;
- Burettes ;
- Bêchers ;
- Erlenmeyer ;
- Entonnoir en verre et en plastique ;
- Creusets ;

- Plaque en verre avec une couche de gel cilice pour CCM ;
- Cuve pour CCM ;
- Baguettes en verre ;
- Eprouvette gradué.

I.3.Autres

- Papiers filtres ;
- Papiers en aluminium ;
- Poires ;
- Portoirs
- Spatule en inox ;
- Coton ;
- Seringue 3 ml pour CCM.
- Pinces ;
- Gants.

Matériels chimiques

Réactifs, solution étalons e solutions tampons utilisés pour le contrôle physico-chimique

II.1. Réactifs

- Eau purifiée
- Eau R
- Méthanol
- Ethanol
- Acétate
- Acétone
- Benzène
- Hydroxydes alcalins
- Alcool
- Ether
- Calcium R
- Acide chlorhydrique (HCl)
- Acide acétique glacial R
- Acétate d'éthyle
- Acide orthophosphorique
- Dihydrogénophosphate de sodium
- Orthophosphate
- Chloroforme
- Chlorure de sodium R
- Acide acétique anhydre
- Eau exempte de dioxyde de carbone R
- Acide sulfurique R
- Thioacétamide R
- Sulfate de magnésium R
- Acide sulfurique dilué R

- Ammoniaque concentrée R
- Ethanol à 96% R
- Chlorure de potassium KCl
- Acide sulfurique exempté d'azote
- Eau exempté de nitrate
- Chlorure de baryum
- Alcaline de tétraiodomercurate de potassium
- Eau exempté d'ammonium R
- Acétonitrile

II.2. Solution étalons pour essais limites

- Solution ninhydrine
- Solution à 10 ppm de plomb (Pb) R
- Solution à 2 ppm de nitrate(NO_3) :
- Solution à 1 ppm d'ammoniac (NH_4)
- Solution à 1 ppm (Pb) R
- Solution tampon PH= 3.5

II.3. Solution tampons

- Solution tampon PH = 3.5 R
- Solution tampon de chlorure d'ammonium PH = 10 R
- Solution tampon phosphate PH = 7.4

II.4. Indicateur colorés

- Bleu de thymol R
- Rouge de crésol R
- Solution jaune
- Solution rouge
- Solution de bromure d'iode
- Solution d'amidon
- Solution violet cristallisé
- Solution vert de bromocrésol
- Solution de phénolphataléine R
- Solution de nitrate d'argent

- Solution de diphénylamine
- Mordant noire 11 R
- Thioacétamide R
- Solution d'iodure de potassium

II.5. Solution titrées

- Hydroxyde de sodium 1 M
- Hydroxyde de potassium KOH 0.1 M
- Thiosulfate de sodium 0.1 M
- Thiosulfate de sodium 0.01 M
- Hydroxyde de potassium alcoolique KOH 0.5 M
- Acide chlorhydrique 0.5 M (HCl)
- Acide perchlorique 0.1 M (HClO₄)
- Acide sulfurique dilué 2 N
- Acide chlorhydrique dilué HCl 0.2 N
- Edétate de sodium 0.01 M
- Hydroxyde de sodium 0.2 M
- Solution phosphate monopotassique 0.2 M

Tableau N°XXVII : Termes descriptifs de la solubilité et ses volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance

| Termes descriptifs | Volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance |
|---------------------------|---|
| Très soluble | 1 |
| Facilement soluble | De 1 à 10 |
| Soluble | De 10 à 30 |
| Assez soluble | De 30 à 100 |
| Peu soluble | De 100 à 1000 |
| Très peu soluble | De 1000 à 10000 |
| Pratiquement soluble | Plus de 10000 |

Tableau N°XXVIII : Prise d'essai correspondante à l'indice de Saponification.

| L'indice présume I_s | La prise d'essai en g |
|---------------------------------------|------------------------------|
| ≤3 | 20 |
| 3-10 | 12-15 |
| 10-40 | 8-12 |
| 40-60 | 5-8 |
| 60-100 | 3-5 |
| 100-200 | 2.5-3 |
| 200-300 | 1-2 |
| 300-400 | 0.5-1 |

Annexe III

Le plan d'échantillonnage des matières premières est résumé dans le tableau XXIX

| Matière première | Rôle | Quantité en pourcentage par tube | N° de lot | livraison | Date de fabrication | Date de péremption | conservation |
|----------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------|------------------------|---------------------|--------------------|--|
| Diclofénac di-éthylamine | Principe actif | 1.16 | 3100 | Fut en carton de 25 kg | 13/03/2017 | 01/05/2018 | Dans un récipient hermétique à l'abri de la lumière |
| Carbomère P934 (carbopol) | Agent gélifiant | 1.25 | 20130203 | Sac en carton de 20 Kg | 26/03/2017 | 03/05/2018 | En récipient étanche |
| Diéthanolamine | Agent alcalin | 1.5 | 20130207 | Fut de 180 kg | 06/01/2017 | 16/02/2018 | En récipient étanche, à l'abri de la lumière |
| Caprylique | Emollient | 2.5 | 1206003 | Fut en métal de 185 Kg | 02/02/2017 | 20/01/2018 | En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25°C |
| Huile essentiel de lavande | Odorant | 0.10 | 54714 | Bidon de 10 Kg | 30/03/2017 | 27/10/2018 | En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25°C |

Tableau N°XXIX : Echantillonnage des matières premières

❖ Résultats et calculs

IV.1. Calculs effectués dans le contrôle physico-chimique D_s

IV.1.1. Résultats du contrôle physico-chimique de principe actif et des excipients :

IV.1.1.1. le facteur de retardement (R_f) : diclofénac diéthylamine

$$R_f = D/D_s$$

D : distance de migration de la substance à examiner (mesuré au centre de la bande) en cm ;

D_s : distance de migration du front de solvant en cm, $D_s = 10$ cm

$$D_1 = 7.4 \text{ cm} \quad R_{F1} = 7.4/10 = 0.74$$

$$D_2 = 7.4 \text{ cm} \quad R_{F2} = 7.4/10 = 0.74$$

$$D_3 = 7.4 \text{ cm} \quad R_{F3} = 7.4/10 = 0.74$$

$$D_4 = 7.4 \text{ cm} \quad R_{F4} = 7.4/10 = 0.74$$

IV.1.1.2. La densité (D):

$$D = \frac{P_p - P_v}{P_e - P_v}$$

D : la densité

P_p : poids du pycnomètre rempli de substance à examiner en gramme

P_v : poids du pycnomètre vide en gramme

P_e : poids du pycnomètre rempli de l'eau purifiée en gramme.

➤ Cas de caprylique (Cétiol) :

$$P_v = 64,8015 \quad p_p = 166,3086$$

$$P_e = 176,3478$$

$$D = \frac{1,3 \quad - 6,8}{1,3 \quad - 6,8}$$

$$D = 0.9$$

➤ Cas d'essence de lavande :

$$P_v = 64,8015 \qquad p_p = 163,1853$$

$$P_e = 176,3478$$

$$D = \frac{1,1 - 6,8}{1,3 - 6,8}$$

$$D = 0.8$$

IV.1.1.3. La perte à la dessiccation (T_h) :

$$T_h = \frac{(P_e + P_e) - P_e}{P_e} \times 100$$

T_h : taux d'humidité ;

P_{ev} : prise d'essai (poids) vide en gramme ;

P_{ep} : prise d'essai (poids) de substance à examiner en gramme ;

P_{ef} : prise d'essai (poids) final (vide + substance à examiner en gramme).

➤ Cas de carbomère 934P (Carbopol) : ($T_h \leq 3\%$)

Prélèvement 1 :

$$T_h = \frac{(45.7032 + 1.001) - 46.6934}{1.001}$$

$$T_h = 1.079 \leq 3\%$$

Prélèvement 2 :

$$T_h = \frac{(4.7 + 1.0) - 4.6}{1.0} \times 1$$

$$T_h = 1.948 \leq 3\%$$

Prélèvement 3 :

$$T_h = \frac{(45.7023 + 1.001) - 46.6913}{1.001} \times 100$$

$$T_h = 1.198 \leq 3\%$$

IV.1.1.4. L'indice d'acide (I_A) :

$$I_A = \frac{5,610 \times n}{m}$$

5.610 : la correspondance ;

n : volume en ml KOH ;

m : masse de la substance à examiner en gramme.

- **Cas de caprylique (cétiol) : ($\leq 0.2\%$)**

$$I_A = \frac{5,6 \times 0,3}{1,0}$$

$$I_A = 0.16 \%$$

- **Cas d'huile essentielle de lavande : ($\leq 1\%$)**

$$I_A = \frac{5,6 \times 0,7}{5,0}$$

$$I_A = 0.78 \%$$

IV.1.1.5. L'indice d'iode (I_I) :

$$I_I = \frac{1,269(n_2 - n_1)}{m}$$

1.269 : la correspondance,

n₁ : volume de thiosulfate de sodium 0.1M de l'essai en ml.

n₂ : volume de thiosulfate de sodium 0.1 M du témoin en ml ;

m : pesés du caprylique en gramme.

- **Cas de caprylique (Cétiol) : ($\leq 1\%$)**

$$I_I = \frac{1,2 (0,4 - 0,1)}{1,0}$$

$$I_I = 0.34 \%$$

IV.1.1.6. L'indice de peroxyde (I_p) :

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

10 : la correspondance

n_1 : volume de thiosulfate de sodium de l'essai en ml ;

n_2 : volume de thiosulfate de sodium de témoin en ml ;

m : pesée du caprylique en gramme.

➤ **Cas de caprylique (Cétiol) : (≤ 0.5 %)**

$$I_p = \frac{1 (0,3-0,1)}{5,0}$$

$$I_p = 0.39 \%$$

IV.1.1.7. L'indice de saponification (I_s) :

$$I_s = \frac{28,05(n_2 - n_1)}{m}$$

n_1 : volume du HCL 0.5M verse pour titrer l'essai en ml ;

n_2 : volume du HCL 0.5M verse pour titre le témoin en ml ;

p_e : prise d'essai en gramme ;

28.05 : la correspondance.

➤ **Cas caprylique (Cétiol) : (315 – 345)**

$$I_s = \frac{2,0 (1 - 0,5)}{1,0}$$

$$I_s = 327$$

IV.1.1.8. Dosage colorimétrique :

$$T = \frac{(v - v') \times F \times e \times 100}{P_e \times (100 - T_n)} \times 100$$

v : volume de la solution titrée consommé dans l'essai de la substance à examiner en ml ;

v' : volume de la solution titrée consommé dans l'essai de la substance de témoin en ml ;

F : Facteur de solution titrée ;

Pe : prise d'essai de matière première à examiner en gramme;

Th : perte à la dessiccation de la substance à examiner ;

Eq: représentation de chaque 1ml de la solution titré équivalent à substance à examiner en mg.

➤ **Cas de diclofénac diéthylamine :(99 – 101)**

❖ **Prélèvement 1 :**

$$\% \text{ de diclofénac diéthylamine} = \frac{(2.8-1.1) \times 1.0 \times 3.9 \times 1}{5.6 \times (1-0.4)} \times 1$$

$$\% \text{ de diclofénac diéthylamine} = 99.82\%$$

❖ **Prélèvement 2 :**

$$\% \text{ de diclofénac diéthylamine} = \frac{(2.7-1.0) \times 1.0 \times 3.9 \times 1}{5.6 \times (1-0.4)} \times 1$$

$$\% \text{ de diclofénac diéthylamine} = 99.90\%$$

❖ **Prélèvement 3 :**

$$\% \text{ de diclofénac diéthylamine} = \frac{(2.9-1.2) \times 1.0 \times 3.9 \times 1}{5.6 \times (1-0.4)} \times 1$$

$$\% \text{ de diclofénac diéthylamine} = 99.98\%$$

➤ **Cas diéthanolamine : (98.5 – 101.09%)**

$$\% \text{ de diéthylamine} = \frac{(3.9-0.1) \times 0.9 \times 5.5 \times 1}{2.4 \times (1-0.1)} \times 1$$

$$\% \text{ de diéthylamine} = 99.20\%$$

IV.1.1.9. Les cendres sulfuriques (Cs) :

$$C_s = \frac{P_f - P_v}{P_e} \times 100$$

P_v : poids du creuset vide (g) ;

P_f : poids final (g) ;

P_e : poids de pris d'essai (g) ;

- **Cas de diclofénac diéthylamine : (≤ 0.1 %)**

$$C_s = \frac{2,4 - 2,4}{1} \times 1$$
$$C_s = 1.02 \%$$

- **Cas de carbomère (carbopol) :**

$$C_s = \frac{2,4 - 2,4}{1.0} \times 1$$
$$C_s = 0.05 \%$$

- **Cas de caprylique (cétiol) :**

$$C_s = \frac{2,4 - 2,4}{1.0} \times 1$$
$$C_s = 1.06 \%$$

IV.2. Résultats des calculs de produits fini CLOGEL[®]1%

L'identification et le dosage du principe actif « Diclofenac di éthylamine » dans le produit fini **CLOGEL[®]1%** est réalisé par la méthode (chromatographie liquide à haute performance « HPLC », la norme de ce dosage est de 90% à 120% qui est s'applique par l'équation suivante :

$$T(\%) = \frac{S_E}{S_S} \times \frac{P_e}{D_E} \times \frac{D_S}{P_e} \times t_M \times 1$$

T : teneur en Diclofénac diéthylamine (%) dans le gel ;

S_E : surface du pic du principe actif de la solution à examiner ;

S_S : surface du pic du principe actif de la solution standard ;

P_{eS} : prise d'essai du standard ;

P_{eE} : prise d'essai de la solution à examiner ;

D_E : dilution de la solution à examiner ;

D_S : dilution de la solution standard ;

T_{MP} : titre de la matière première diclofénac diéthylamine.

➤ **Lot N° 0670:**

S_E : 203394.9% S_s : 225759.6%

P_{eS} : 29.45g P_{eE} : 635 g

$$T(\%) = \frac{S_E}{S_s} \times \frac{P_e}{D_E} \times \frac{D_S}{P_e} \times t_M \times 1$$

$$T(\%) = \frac{S_E}{S_s} \times \left(\frac{P_e}{1} \times \frac{1}{2} \right) \times \left(\frac{5}{P_e} \times \frac{2}{2} \right) \times 9.9 \times 1$$

$$T(\%) = \frac{S_E}{S_s} \times \frac{P_e}{p_e} \times \frac{5}{2} \times 9.9$$

$$T(\%) = \frac{2}{2} \times \frac{.9}{.6} \times \frac{2.4}{6} \times \frac{5}{2} \times 9.9$$

$$T(\%) = 1.3$$

➤ **Lot N° 0677:**

S_E : 204926.9 % S_s : 225759.6%

P_{eS} : 29.45g P_{eE} : 635 g

$$T(\%) = \frac{S_E}{S_s} \times \frac{P_e}{p_e} \times \frac{5}{2} \times 9.9$$

$$T(\%) = \frac{2}{2} \times \frac{.9}{.6} \times \frac{2.4}{6} \times \frac{5}{2} \times 9.9$$

$$T(\%) = 1.1$$

➤ **Lot N° 0678:**

S_E : 197109.5 %

S_s : 225759.6%

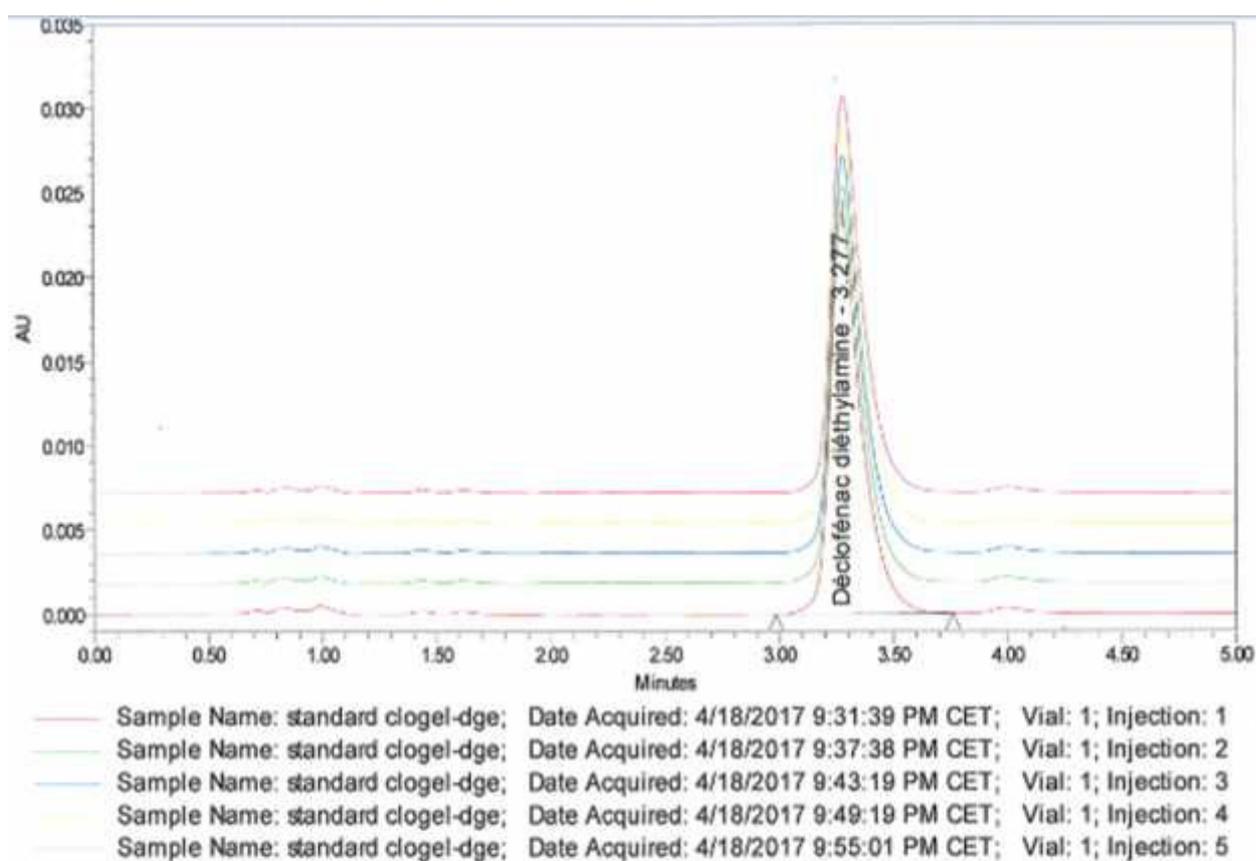
P_{eS} : 29.45g

P_{Ee} : 635 g

$$\mathbf{T(\%) = \frac{S_E}{S_s} \times \frac{P_e}{p_e} \times \frac{5}{2} \times 9.9}$$

$$\mathbf{T(\%) = \frac{1}{2} \times \frac{.5}{.6} \times \frac{2.4}{6} \times \frac{5}{2} \times 9.9}$$

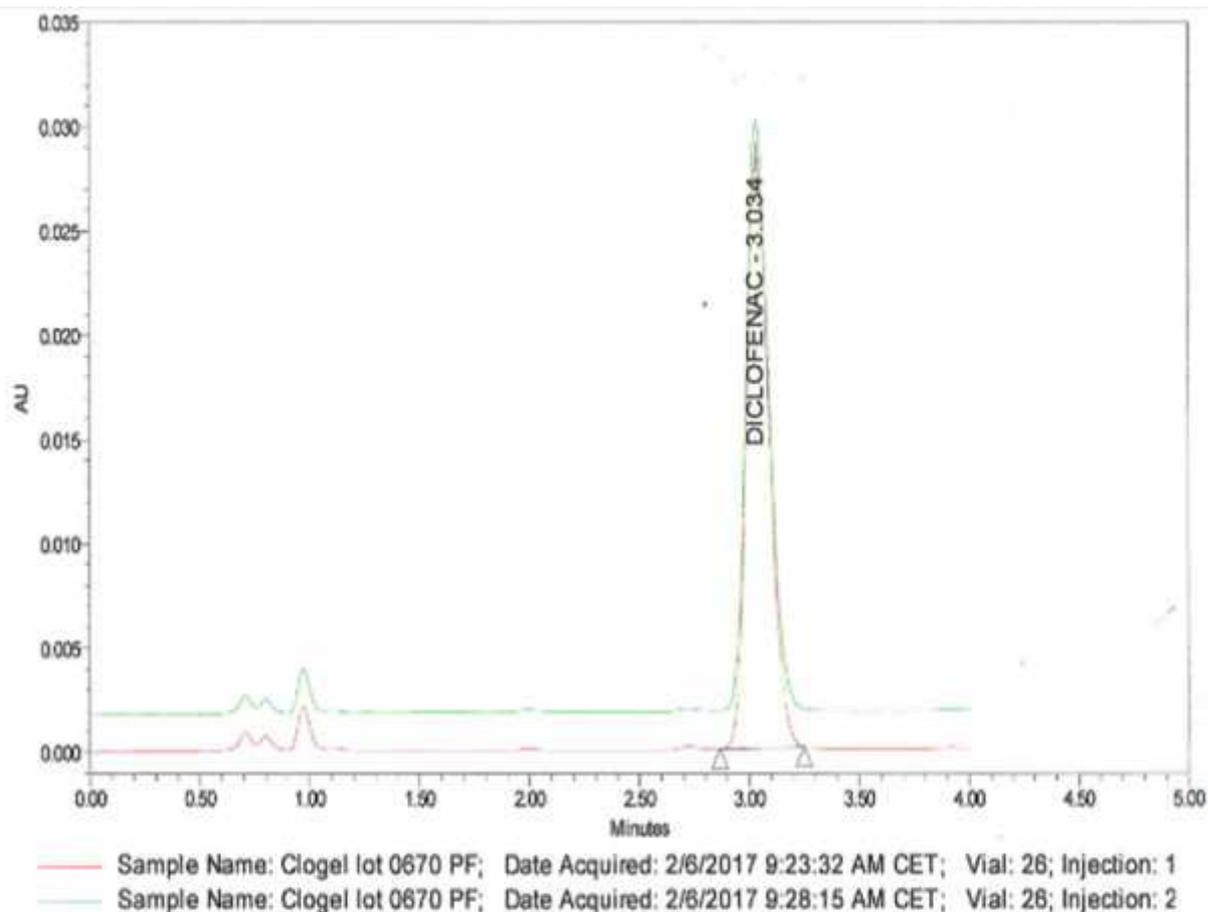
$$\mathbf{T(\%) = 1.2}$$



Peak Summary with Statistics
Name: Déclofénac diéthylamine

| | Vial | Inj | Retention Time (min) | SampleName | Area (μV*sec) | Symmetry Factor | JP14 Plate Count | K Prime |
|-----------|------|-----|----------------------|---------------------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
| 1 | 1 | 5 | 3.282 | standard clogel-dge | 225583 | 1.473750e+000 | 3.178962e+003 | 3.688821e+000 |
| 2 | 1 | 4 | 3.281 | standard clogel-dge | 225523 | 1.469051e+000 | 3.174752e+003 | 3.687444e+000 |
| 3 | 1 | 3 | 3.281 | standard clogel-dge | 225745 | 1.489609e+000 | 3.130940e+003 | 3.686603e+000 |
| 4 | 1 | 2 | 3.279 | standard clogel-dge | 225041 | 1.473896e+000 | 3.199629e+003 | 3.683882e+000 |
| 5 | 1 | 1 | 3.277 | standard clogel-dge | 226906 | 1.477575e+000 | 3.231081e+003 | 3.681401e+000 |
| Mean | | | 3.280 | | 225759.8 | 1.5e+000 | 3.2e+003 | 3.7e+000 |
| Std. Dev. | | | 0.002 | | 692.2 | 3.5e-003 | 3.7e+001 | 3.0e-003 |
| % RSD | | | 0.06 | | 0.3 | 2.4e-001 | 1.2e+000 | 8.1e-002 |

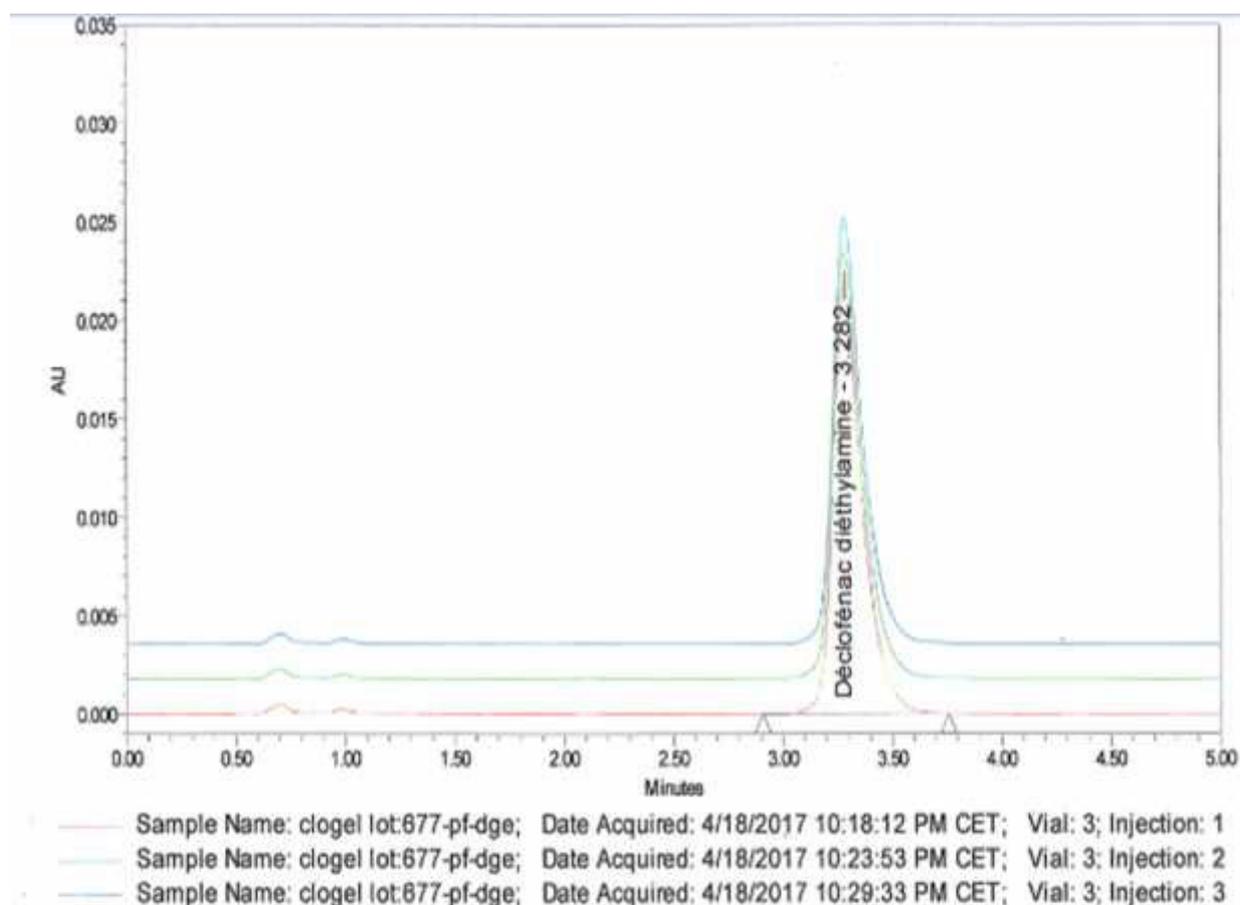
Figure XIII : représentation chromatographique du HPLC de solution standard de produit fini



Peak Summary with Statistics
Name: DICLOFENAC

| | Vial | Inj | Retention Time (min) | SampleName | Area ($\mu\text{V}^2\text{sec}$) | Amount | Units | SymmetryFactor | JP14 Plate Count | K Prime |
|-----------|------|-----|----------------------|--------------------|------------------------------------|---------|-------|----------------|------------------|---------------|
| 1 | 26 | 1 | 3.034 | Clogel lot 0670 PF | 203520 | 105.619 | % | 1.220418e+000 | 4.110509e+000 | 3.333681e+000 |
| 2 | 26 | 2 | 3.032 | Clogel lot 0670 PF | 203270 | 105.490 | % | 1.220154e+000 | 4.094938e+000 | 3.331390e+000 |
| Mean | | | 3.033 | | 203394.9 | 105.6 | | 1.2e+000 | 4.1e+000 | 3.3e+000 |
| Std. Dev. | | | 0.001 | | 176.4 | 0.1 | | 1.9e-004 | 1.1e+001 | 1.5e-003 |
| % RSD | | | 0.04 | | 0.1 | 0.1 | | 1.5e-002 | 2.7e-001 | 4.7e-002 |

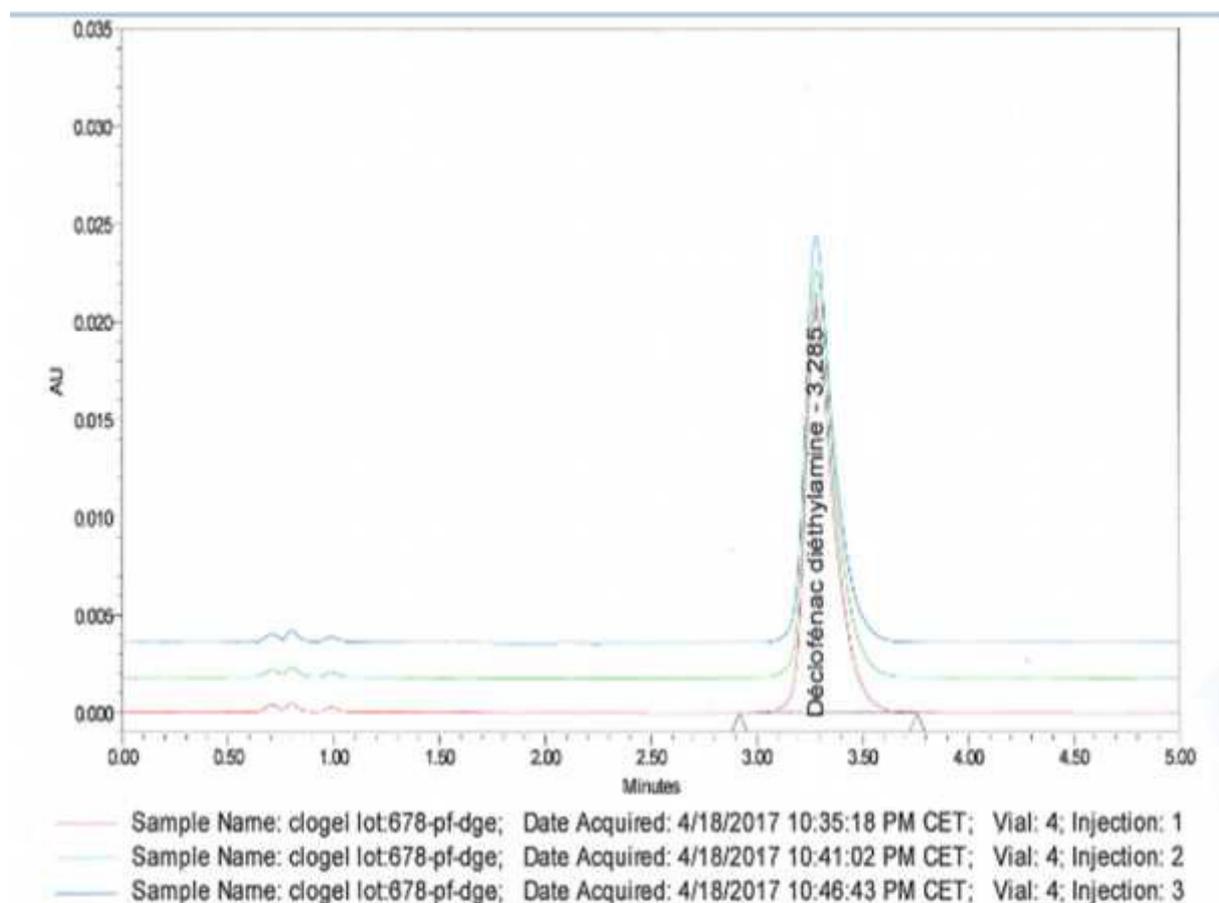
Figure XIV : représentation chromatographique du HPLC de solution de l'échantillon de produit fini, N° de lot 0670.



Peak Summary with Statistics
Name: Déclofénac diéthylamine

| | Vial | Inj | Retention Time (min) | SampleName | Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$) | Symmetry Factor | JP14 Plate Count | K Prime |
|-----------|------|-----|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------|------------------|---------------|
| 1 | 3 | 3 | 3.283 | clogel lot:677-pf-dge | 204705 | 1.430576e+000 | 3.210429e+003 | 3.689481e+000 |
| 2 | 3 | 1 | 3.282 | clogel lot:677-pf-dge | 205666 | 1.448023e+000 | 3.212264e+003 | 3.688891e+000 |
| 3 | 3 | 2 | 3.282 | clogel lot:677-pf-dge | 204509 | 1.436369e+000 | 3.190231e+003 | 3.687948e+000 |
| Mean | | | 3.282 | | 204925.9 | 1.4e+000 | 3.2e+003 | 3.7e+000 |
| Std. Dev. | | | 0.001 | | 562.3 | 6.0e-003 | 1.2e+001 | 7.7e-004 |
| % RSD | | | 0.02 | | 0.3 | 4.2e-001 | 3.8e-001 | 2.1e-002 |

Figure XV: représentation chromatographique du HPLC de solution de l'échantillon de produit fini, N° de lot 0677.



Peak Summary with Statistics
Name: Déclofénac diéthylamine

| | Vial | Inj | Retention Time (min) | SampleName | Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$) | SymmetryFactor | JP14 Plate Count | KPrime |
|-----------|------|-----|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------|------------------|---------------|
| 1 | 4 | 2 | 3.286 | clogel lot:678-pf-dge | 197067 | 1.456666e+000 | 3.240782e+003 | 3.693736e+000 |
| 2 | 4 | 1 | 3.285 | clogel lot:678-pf-dge | 197167 | 1.449974e+000 | 3.197716e+003 | 3.692238e+000 |
| 3 | 4 | 3 | 3.284 | clogel lot:678-pf-dge | 197075 | 1.451228e+000 | 3.225638e+003 | 3.691005e+000 |
| Mean | | | 3.285 | | 197109.5 | 1.5e+000 | 3.2e+003 | 3.7e+000 |
| Std. Dev. | | | 0.001 | | 49.8 | 3.0e-003 | 2.2e+001 | 1.4e-003 |
| % RSD | | | 0.03 | | 0.0 | 2.1e-001 | 6.8e-001 | 3.7e-002 |

Figure XVI : représentation chromatographique du HPLC de solution de l'échantillon de Produit fini, N° de lot 0678.



Figure XVII : balance électronique de précision (SARTURIUS CP 224 SOCE)



Figure XVIII : plaque chauffante (PROLABO LABOVOLE)



Figure XIX : Infrarouge (PERKIN ELMER)



Figure XX : conductimètre (METROHM 712)



Figure XXI : Four à moufle (CARBOLT)



Figure XXII : Dessiccateur (NABERTHERM)



Figure XXIII : Etuve (ECOCELL 55)



Figure XXIV: HPLC (WATERS 298 PHOTODIODE ARRAY DETECTORS)



Figure XXV : PH-mètre(METROHM744)



Figure XXVI : Hôte
(CRUMAIR)



Figure XXVII : Ultra-
son (SONIC 460
HELMA)



Figure XXVIII :
Réfractomètre (CARL
ZEISS 32471 GERMANY)

Bibliographique

- Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>.
- Bulletins d'informations internes du Groupe SAIDAL, « SAIDAL NEWS ».
- Documentation interne de SAIDAL
- Code de la Santé Publique, article L.5111-1, France, (27 février 2007).
- **Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard**, Pharmacie Galénique : Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication, In : Les Bonnes Pratiques de Fabrication, 9e Edition, France : Elsevier Masson, 2009, p 2, collection « Abrégés de Pharmacie », ISBN : 978-2-294-61204-6.
- **J-M. AIACHE, E. BEYSSAC, R. RENOUX, et al**, Voies d'administration des médicaments, In : Initiation à la connaissance des médicaments, 5e édition, France : Elsevier Masson, 2008, p 24, ISBN : 9782294088063.
- **LE CHAT** : Un médecin grec à Rome, 1ère Edition, France : Les Belles Lettres, 2012, 416 p, collection « Histoire », n°117, ISBN : **978-2-251-38117-6**.
- **Gazengel et arecchioni 2009** : Tout un programme : kit de survie d'une étudiante infirmière, Unité d'enseignement
- Les formes galéniques, Disponible sur : <https://natyinfirmiere.files.wordpress.com/2010/10/les-formes-galeniques1.pdf>, date de consultation : 02/04/2017.
- Dossier pharmaceutique de CLOGEL® 1%
- Pharmacopée Européenne 2008, 6^{ème} édition (Direction Européenne de la qualité du Médicament) CD-ROM
- Pharmacopée Britannique 2008 (XII VERSION) (Direction Européenne de la qualité du Médicament) CD-ROM
- Pharmacopée Européenne 2011, 7^{ème} édition (Direction Européenne de la qualité du Médicament) CD-ROM
- **Rousselet et al ,2005** : Coquerel. « pharmacologie, connaissances et pratique''1 :261, p264. Masson 2° édition 2005
- **Velard, 2009** : Professeur agrégé – Département de Chimie, Université de La Réunion, (2001), p36-37

- **Abbal, 2009:** interection of triprolidine hydrochloride with serum albumins : thermodynamic and binding characteristics, and influence of site probes. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS.
- **Rouleau, 2007:** senior scientist, expert committee : (MDPS05) monograph development-pulmonary and steroids. USP30-NF25 page 3423.
- **ROUSSELET ,2005 :** pharmacie galénique BP.2éd.2005. ISBN2910228967. (LIVRE NUMERIQUE GOOGLE)
- **PIERI et kirkiacharion, 1992 :** Gelled organic liquids. EUROPEAN PATENT SPECIFICATION. EP0580246B1. 15/10/1997 BULLETIN 1997/42.
- **MUSTER, 2005 :** Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. 3^{ème}éditions, lavoisier 2011.
- **COHEN, 1997 :** benefits, limites and danger of ephédrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. **euopean annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases.** Volum 132, issue, I, february 2015 pages 31-34
- **Morin, 2002 :** *Histoire naturelle et médicale des nouveaux médicaments introduits dans la thérapeutique depuis 1830 jusqu'à nos jours, etc. tricher, 1860582 page. (Livre numérique Google)*
- **Règles OMS de bonne pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique** OMS série de rapports technique N°957, 2010. WHO Headquarters in Geneva
- **Agence française de sécurité sanitaire des produites de santé (AFSSAPS) Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel N°2014/1 bis.**
- **Bannwath et al ,2005 :** *Pharmacologie B.P.classes pharmacologique ,4^{ème} édition.2010.ISBN2918849 page 85.(livre numérique Google)*
- **Covon, 2006 :** *Mauxde groupe et rhumes, les traces de l'automne, actualités pharmaceutiques N° issue 492, january 2010,*
- **TALBERT, 1998 :** Le guide pharmaco clinique. Wolters kluwer France, 2011-1606 pages (livres numérique google)
- **Mathieu et fonrt eneau 2008 :** Pseudoephedrine ephedrine shows potents anti-inflammatory activity against TNF-a-mediated acute liver failure induced.
- **Denisj et al 1997 :** pharmacologie B.P classe pharmacologique, 4^{ème} édition 2010 ISBN 2915585849 (LIVRE NUMERIQUE GOOGLE)