



Département de Technologie Chimique Industrielle
Projet de fin d'étude En vue de l'obtention du diplôme de Licence
Professionnelle en :
Génie de la Formulation

Thème :

**Suivi de fabrication et contrôle de qualité de
DICLOFENAC DBF® 100mg**

Réalisée par :

M^{lle} SATTOUCHE Yousra

Tuteur de l'Institut :

M^{me} HAMIDOUCHE. S

Maitre de Conférences classe A /Institut de
Technologie. Université de BOURA

Tuteur de l'entreprise :

M^{me} DJABRI Yacine

responsable de contrôle

Chlef.

Soutenu devant le Jury :

- Président : Mme DAIRI. N

Maitre-assistant classe A /Institut de
Technologie. Université de BOURA.

- Examineur : M^{me} AICHOUR. A

Maitre de conférences classe A /Institut de
Technologie. Université de BOURA.

Septembre 2023

Remerciement

*Je remercie **dieu** tout puissant pour la santé, la force, le courage et le souffle de vie accordé durant cette formation.*

*Je remercie particulièrement **ma famille** qui m'a toujours soutenu dans tous mes études.*

*Je remercie toute l'équipe pédagogique de l'université AKLI MOHAMED OULHADJ-BOUIRA **institut de technologie** département de **génie de la formulation**, ainsi que les **enseignants** qui se sont donnés à fond pour nous offrir une formation de qualité.*

*Je remercie ma promotrice **Mme HAMIDOUCHE SABIHA** qui n'a cessé malgré la distance qui me séparait d'elle de me donner des conseils avisés, ainsi que ses précieuses orientations pour surpasser les obstacles méthodologiques.*

*Mes remerciements vont également aux **membres de jury** d'avoir accepté d'évaluer
Mon travail.*

*Je tiens à exprimer mes profonds remerciements à **MERIEM DILMI** qui a su malgré un emploi de temps chargé, toujours trouver un temps pour nous apprendre le métier.*

*Je remercie également la disponibilité et la gentillesse de **DJABRI YASINE** et **SIDHMED**.*

*Tout le plaisir à **MARIA** et **IMANE** et **FAYCEL**, pour le suivi régulier.*

Dédicace

À chaque étape importante de notre vie, il vaut la peine de prendre un moment, pour regarder en arrière, et se rappeler toutes ces personnes, avec lesquelles nous avons passé tous ces bons moments de notre parcours, mais aussi les mauvais. Ces personnes qui nous ont aidées sans jamais rien attendre au retour, soutenues sans réserve, aimées sans compter.

Je dédie ce modeste travail qui est l'accomplissement de longues années d'études, en tout premier lieu.

A Ma très chère mère, à qui je dois tout pour ces sacrifices, son amour, son aide et son soutien, sans lesquels j'avoue je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui.

A mon père pour ses sacrifices, son soutien moral et matériel, sa gentillesse sans égal, son profond attachement m'ont permis de réussir mes études

*À mes chères sœurs KAWTHER, IMANE, NOUR EL YAKINE, mes frères EL Hadi ET TAKI
EL Dine*

*Pour les encouragements que vous n'avez cessé de me prodiguer, pour l'aide que vous m'avez apportée, pour l'amour et l'affection dont vous m'avez toujours fait preuve, je dédie ce travail en
signe de mon profond amour et de toute la tendresse que je vous porte.*

*Le long de ma vie, J'ai été entouré de personnes qui m'ont donné le meilleur d'eux même, jecrois qu'aujourd'hui il est le temps de leur dédiés du fond du cœur ce modeste travail :
A mes collègues en qui j'ai trouvé la famille*

Et toutes, la promotion génie de la formulation 2022_2023

Mes chères amies MARWA, ASMA, SOUMIA, KAHINA, RADHIA, MANAR, WISSAM, je vous remercie pour tous les sentiments d'amitié que vous avez envers moi et dont je suis fier

Sommaire

Liste des tableaux	5
Liste des figures	6
Introduction	1
I.1. Présentation de l'entreprise.....	2
I.2. l'unité DBF.....	3
I.3. Capacité de production.....	4
I.4. L'organigramme de l'établissement	5
II.1. Définition de médicament	6
II.2. Composition d'un médicament.....	6
II.3. Différentes formes de médicament	7
II.4. Voies d'administration du médicament.....	7
II.5. Type des médicaments	8
II.6. Les anti inflammatoire.....	8
II.6.1. Définition d'un médicament anti-inflammatoire.....	8
II.6.2. Type des anti-inflammatoires.....	8
II.6.2.1. Mécanisme d'action des Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	8
II.6.2.2. Mécanisme d'action des Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	8
II.7 Les suppositoires.....	9
II.8 Identification du médicament	9
II.9 Composition de DICLOFENAC SODIQUE	10
II.9.1 Principe actif.....	10
II.9.2 Structure chimique	10
II.9.3 : Excipients de DICLOFENAC [®] 100mg suppositoire	10
III.1. Procédés de fabrication.....	11
III.2. contrôle de qualité	14
III.2.1 Contrôle de qualité de la matière première (Principe actif).....	14
III.2.2 Contrôle de conditionnement secondaire.....	18
IV.1. Résultats des contrôles de qualité	20
IV.1.1. Résultats d'analyse de DICLOFENAC DE SODIUM.	20
IV.1.2. Identification	20
IV.1.3. Résultats d'analyse de l'excipient (suppo cire AM).....	21
Conclusion générale.....	24
ملخص	25
Abstract.....	25

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les conditions chromatographiques.....18

Tableau 2 : Résultats des caractères organoleptiques de PA20

Tableau 3 : Résultats d'identification de PA20

Tableau 4 :Les résultats obtenus sur les caractères organoleptiques de (Glycéride hémi
synthétique).21

Tableau 5 : Résultats d'analyse de produit au cours de fabrication.21

Tableau 6 Résultats d'analyse de produit fini22

Liste des figures

Figure I.1. Groupe de DBF	2
Figure I.2. Les formes galéniques des produits fabriqués par DBF.....	2
Figure I.3. Situation géographique du groupe GBF.....	4
Figure I.4. L'organigramme du groupe DBF.....	5
Figure II.1. Structure d'un principe actif de DICLOFENAC	6
Figure II.2. Différentes formes de médicaments	7
Figure II.3. Boîte CLOFENAL	9
Figure II.4. Structure chimique de DICLOFENAC SODIQUE.....	10
Figure III.1. Cabine de pesé et prélèvement à flux d'air.....	11
Figure III.2. Le fondoir	11
Figure III.3 Cuve de préparation de 500 kg de marque BIONAZ.....	12
Figure III.4. Cuve d'homogénéisation	13
Figure III.5. Conditionnements de produit fini	13
Figure III.6. Laboratoire de contrôle qualité	14
Figure III.7. Aspect du DICLOFENAC de sodium	14
Figure III.8. Test de solubilité de principe actif	15
Figure III.9. Glycéride hémi synthétique	16
Figure III.10. Balance analytique	17
Figure III.11. Cloche à vide avec pompe.....	18

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens.

AIS : Anti-inflammatoires Stéroïdiens

BPF : bonnes pratiques de fabrication.

CQ : Contrôle de qualité.

DCI : Dénomination Commerciale International.

HPLC : Chromatographie liquide à haute Performance (CLHP), en anglais High-performance liquide chromatographie.

MP : Matière première.

PA : Principe actif.

PH. EUR : Pharmacopée Européenne

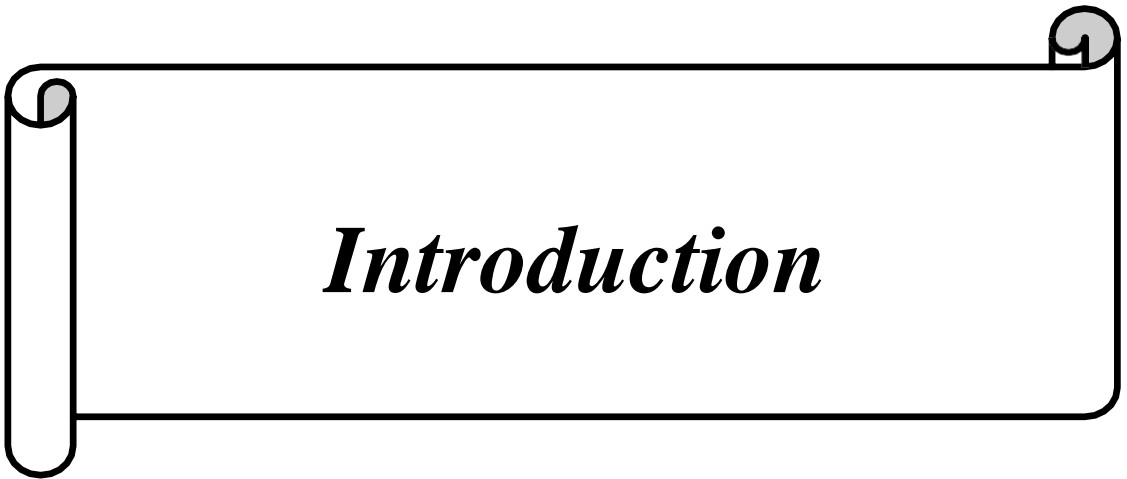
Ppm : Partie par million

PF : Produit fini.

® : Registered trademark (une marque déposée ou marque enregistrée).

UV-VIS : Ultraviolet Visible.

SCR : Substance chimique référence



Introduction

Introduction

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières, en produit finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits. Dans ce cadre, les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF.

Ces règles de réglementations sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement. Elles concernent les locaux, le matériel, les matières et les méthodes de fabrication à tous les stades.

Mon stage s'est effectué sur une durée de 3 mois au sein d'une unité de production pharmaceutique « SPA DBF Laboratoire » située à Chlef. Au cours de ce stage, j'ai pu m'intéresser à étudier la formulation des médicaments. Plus largement, ce stage a été l'opportunité pour moi d'apprendre des compétences pratique pour les exploiter dans ma vie professionnelle et la nécessité de travailler en groupe et s'intégrer dans le staff de la société Pour une qualité de travail meilleur.

Notre projet de fin d'étude se compose de deux parties, une partie théorique qui est formée par deux chapitres, le premier chapitre se focalise sur la présentation de l'entreprise ou j'ai effectué mon stage et le deuxième chapitre donne des généralités sur les médicaments anti inflammatoire - DICLOFENAC[®] 100mg suppositoire

La partie expérimentale se compose de deux chapitres, dans le premier chapitre, nous avons présentés le processus de fabrication du DICLOFENAC, les protocoles expérimentaux utilisés, ainsi que les techniques de contrôle de la qualité mises en place. Dans le deuxième chapitre, nous avons résumés les résultats obtenus.

Nous avons terminées notre projet de fin d'étude par une conclusion.



Chapitre I

Présentation de l'entreprise

I.1. Présentation de l'entreprise

L'entreprise a été créée en 2016 sous le nom « SPADBF LABORATOIRE » par son fondateur DILMI BOURAS Abd El Kader.

DBF Laboratoire est une entreprise privée spécialisée dans la fabrication des produits d'hygiène corporelle, parapharmaceutiques et pharmaceutiques en utilisant les meilleures technologies disponibles et en suivant les bonnes pratiques de fabrication.



Figure I.1. Groupe de DBF

DBF laboratoire s'engage à :

- ✓ Délivrer des produits de qualité répondant aux exigences légales et réglementaires.
- ✓ Garantir la flexibilité et la fiabilité en étant attentif réactif au besoin de nos clients.
- ✓ Travailler en continu dans l'optimisation des coûts, et l'investissement industriel.

DBF laboratoire fabrique des produits de différentes formes galéniques qui sont :



Figure I.2. Les formes galéniques des produits fabriqués par DBF

L'entreprise propose une large gamme de produits comprenant des gels, des solutions hydro-alcooliques, des compléments alimentaires et d'autres produits d'hygiène corporelle et parapharmaceutiques. Les produits sont reconnus pour leur qualité élevée et leur efficacité, visant à assurer la satisfaction des clients.

Pour soutenir son expansion, DBF Laboratoires a réalisé un investissement total de 1 470 000 000,00 DA, répartis entre 1 014 000 000,00 DA en équipements et 456 000 000,00 DA en construction. Ces investissements sont permis de mettre en place des infrastructures modernes, favorisant ainsi une production efficiente et encourageant l'innovation.

L'entreprise prévoit également la création de 150 postes supplémentaires au cours des deux prochaines années, démontrant son engagement envers la création d'emplois et le développement économique.

DBF Laboratoires dispose d'une capacité de production prévisionnelle de 38 640 000 unités de ventes, lui permettant de répondre à la demande croissante du marché. À court terme, l'entreprise vise à élargir sa gamme avec 60 produits pharmaceutiques et 30 produits parapharmaceutiques afin de diversifier son portefeuille et de répondre aux besoins variés des consommateurs.

Les prévisions financières de l'entreprise sont prometteuses, avec un chiffre d'affaires annuel prévisionnel de 3 429 600 000,00 DA. DBF Laboratoires vise une croissance stable et durable afin de consolider sa position sur le marché.

En conclusion, DBF Laboratoires s'engage à fournir des produits d'hygiène corporelle et pharmaceutiques de haute qualité, contribuant ainsi à la santé et au bien-être des clients. L'entreprise est résolue à soutenir le développement économique de la région.

I.2. l'unité DBF

SPA DBF LABORATOIRES est située au bord de la route nationale N04 Alger-Oran à environ 7km de la ville de Chlef, elle occupe un terrain d'hectare.

L'entreprise est déterminée :

- Au nord par R N 04 Alger Oran à 10m.
- Au sud par la route de meknassa.
- A l'ouest par la ville d'oued sly.



Figure I.3. Situation géométrique d'unité DBF.

I.3. Capacité de production

Dans le domaine médical, l'industrie pharmaceutique fabrique divers médicaments pour répondre aux besoins thérapeutiques dans différentes spécialités. Voici un aperçu des médicaments qui peuvent être développés et fabriqués dans ces domaines :

1. Allergologie

- Antihistaminiques : médicaments utilisés pour réduire les réactions allergiques en bloquant les effets de l'histamine.
- Corticostéroïdes : médicaments anti-inflammatoires utilisés pour traiter les allergies sévères et les maladies inflammatoires.

2. Antalgiques (antidouleurs)

- Analgésiques opioïdes : médicaments puissants utilisés pour traiter les douleurs modérées à sévères.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : médicaments utilisés pour soulager la douleur et l'inflammation.

3. Cancérologie et hématologie

- Antinéoplasiques : médicaments utilisés pour traiter le cancer en inhibant la croissance des cellules cancéreuses.
- Agents hématologiques : médicaments utilisés pour traiter les troubles du sang tels que l'anémie et les maladies du sang.

4. Endocrinologie

- Hormones thyroïdiennes : médicaments utilisés pour réguler les niveaux d'hormones thyroïdiennes.
- Antidiabétiques : médicaments utilisés pour contrôler la glycémie chez les patients diabétiques.

5. Gynécologie

- Contraceptifs : médicaments utilisés pour prévenir la grossesse.
- Hormonothérapie : médicaments hormonaux utilisés pour traiter les symptômes de la ménopause et d'autres troubles hormonaux.

6. Rhumatologie

- Anti-inflammatoires : médicaments utilisés pour réduire l'inflammation dans les maladies rhumatismales.
- Analgésiques : médicaments utilisés pour soulager la douleur associée aux affections musculo-squelettiques.

I.4. L'organigramme de l'établissement

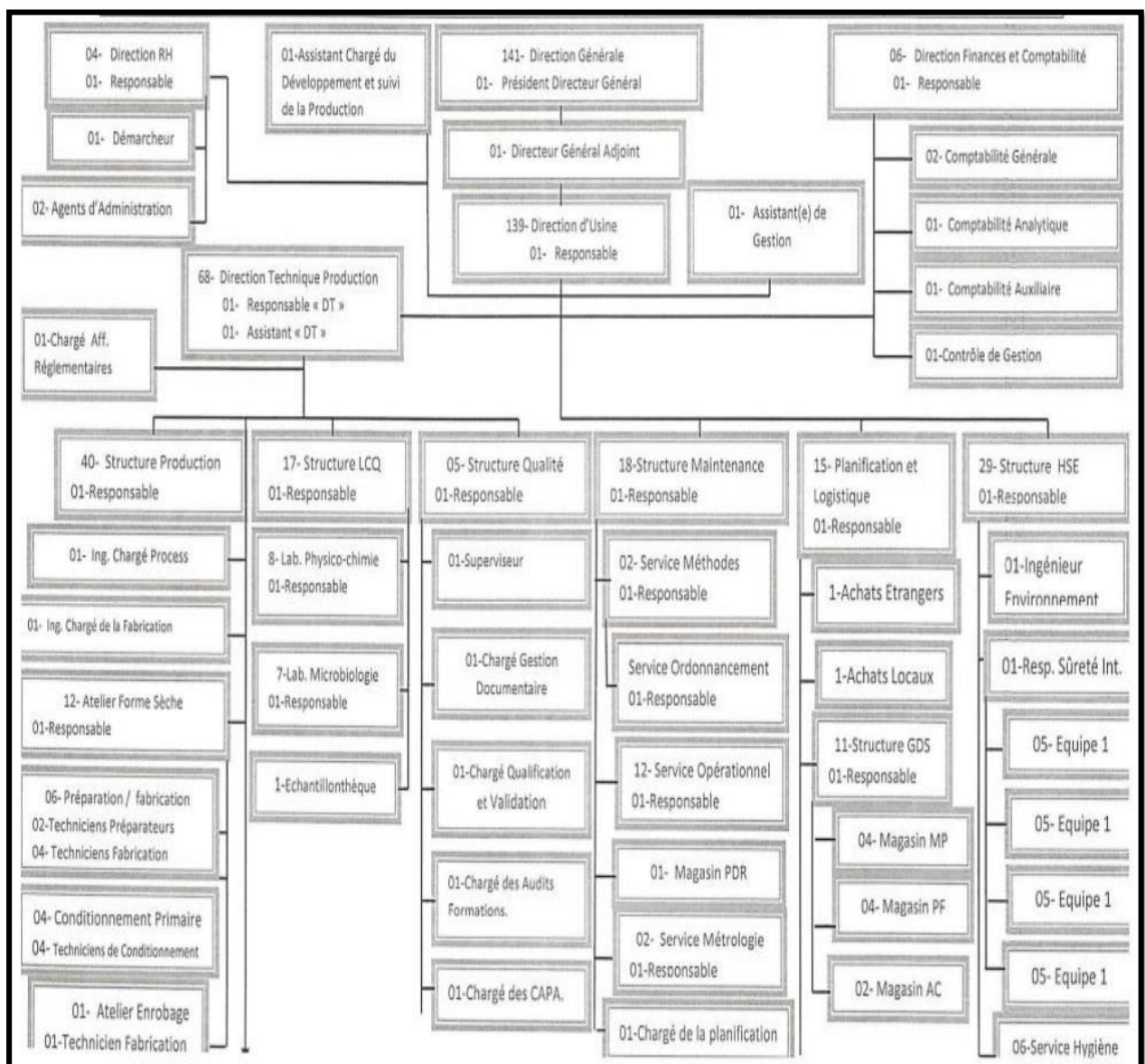


Figure I.4. L'organigramme du groupe DBF.

A decorative frame shaped like a scroll, with a vertical bar on the left side and rounded ends on the top and right. The text is centered within this frame.

Chapitre II
DICLOFENAC
SODIQUE

II.1. Définition de médicament

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

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical [2].

II.2. Composition d'un médicament

Un médicament est constitué d'un ou plusieurs principes actifs d'origine animale, végétale, minérale ou chimique, et d'excipients nécessaires à la fabrication du produit [2].

□ Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme [2].

Est une substance active douée de propriétés pharmacologique, et est donc à la base de l'effet thérapeutique.

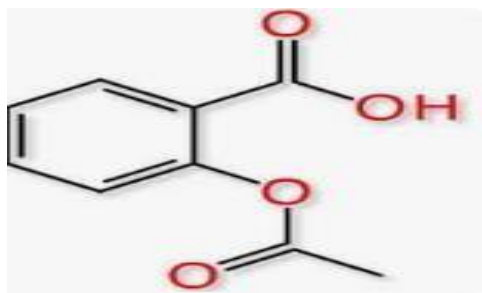


Figure II.1. Structure d'un principe actif de DICLOFENAC.

□ Définition d'un Excipient

Les excipients sont des composants différents du (des) Principe Actif. Leur rôle est d'assurer l'efficacité, la stabilité et la conservation du produit, de faciliter sa fabrication, d'assurer son acceptabilité par le patient [3].

➤ Différents types des excipients

- a) **Diluants** : Ce sont des substances qui permettent de compléter le volume afin de réaliser la forme voulue.

- b) **Liant** : Ils améliorent la cohésion entre les particules.
- c) **Lubrifiant** : Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction adhérents

II.3. Différentes formes de médicament

Les médicaments sont principalement classés selon le caractère aspectuel en trois formes principales

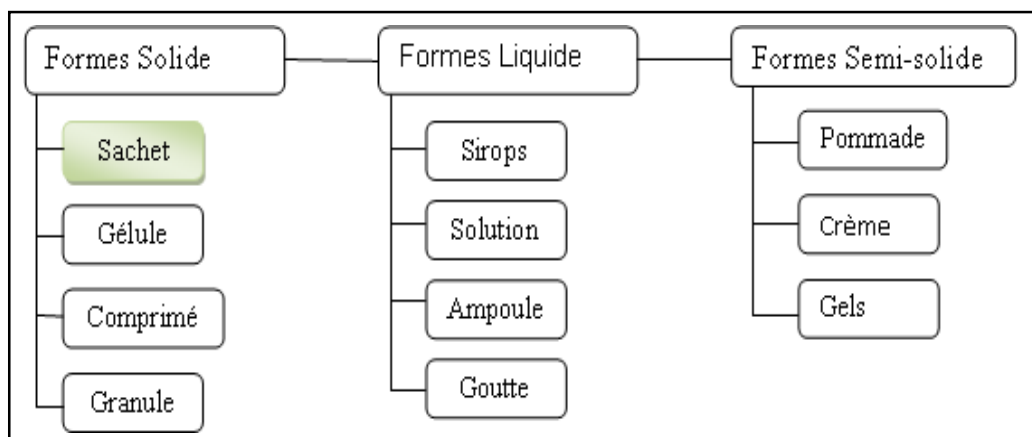
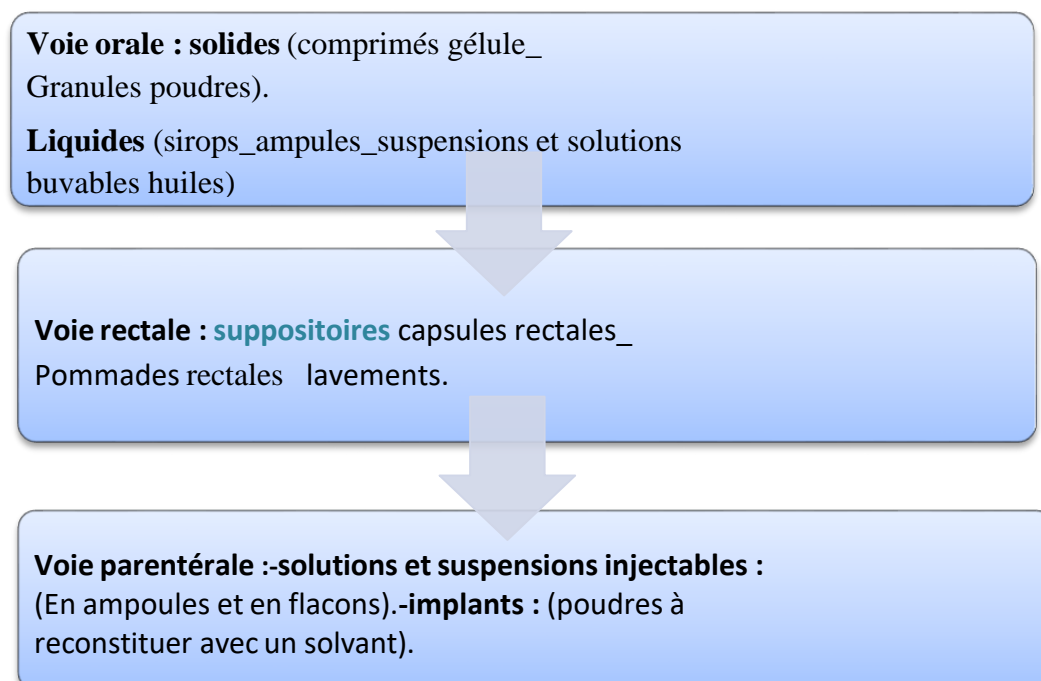


Figure II.2. Différentes formes de médicament.

II.4. Voies d'administration du médicament

L'administration des médicaments permet d'acheminer le principe actif à son site d'action. Il existe plusieurs voies d'administrations des médicaments [4].



II.5. Type des médicaments

Tous les médicaments n'agissent pas de la même manière, et ils ne traitent pas tous les mêmes maladies. C'est pour cela qu'ils appartiennent à des familles de médicaments ou classes thérapeutiques [5].

- Les antalgiques.
- Les anti-allergiques.
- Les anti-infectieux (les antibiotiques).
- Les anti-inflammatoires.

II.6. Les anti-inflammatoires

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire.

La réaction inflammatoire est caractérisée par quatre signes cardinaux (rougeur, douleur, tumeur, chaleur). [6]

II.6.1. Définition d'un médicament anti-inflammatoire

Ce sont des médicaments qui réduisent l'inflammation, la douleur, et dans certains cas, la fièvre.

II.6.2. Type des anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires se divisent en deux grandes familles :

- Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes (AIS).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

II.6.2.1. Mécanisme d'action des Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les AIS (Anti-inflammatoires stéroïdiens) sont des dérivés des hormones stéroïdes des corticoïdes (cortisol) qui antagonisent les processus inflammatoires, empêchant l'activation du phospholipide qui libère l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane cellulaire [7].

II.6.2.2. Mécanisme d'action des Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont des médicaments symptomatiques qui n'agissent pas sur la cause de l'inflammation. Ils sont capables de bloquer la formation des prostaglandines, médiateurs chimiques nécessaires pour le développement de l'inflammation. Ils sont des acides avec un poids moléculaire faible,

liposoluble et forme un ensemble de composés chimiques très hétérogènes, mais tous dépourvus des noyaux stéroïdes [8]

II.7 Les suppositoires

La Pharmacopée Européenne (PE) définit le suppositoire comme étant « une préparation unitaire solide dont la forme, le volume et la consistance sont adaptés à l'administration rectale. Les suppositoires peuvent contenir une ou plusieurs substances actives dispersées ou dissoutes dans la masse suppositoire. Ces masses sont soit hydrophiles et se dissolvent ou se dispersent au contact de l'eau de l'ampoule rectale, soit lipophiles et fondent à la température rectale ». Les masses pour suppositoire référencées dans la PE sont les macrogols et les mélanges gélatineux, pour les masses hydrophiles, et les glycérides hémi synthétiques et le beurre de cacao, pour les masses lipophiles [9].

II.8 Identification du médicament

Le produit choisi pour notre stage est un suppositoire, C'est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien. Il lutte contre l'inflammation et la douleur, fait baisser la fièvre et fluidifie le sang, portant l'inscription « DICLOFENAC DE SODIUM ® 100mg » comme le montre la figure ci-dessous.



Figure II.3. La boîte de CLOFENAL

- **CLOFENAL®** : c'est la dénomination commerciale.
- **DICLOFENAC** : La Dénomination Commune Internationale (DCI).

Disponible sous plusieurs formes : orale, injectable, rectale, cutanée, collyre et à différentes doses 25 mg, 50mg, 75mg, 100 mg [10].

II.9 Composition de DICLOFENAC SODIQUE

II.9.1 Principe actif

Le principe actif de Le principe actif de CLOFENAL est « Diclofenacum-natricum » nommé DICLOFENAC SODIQUE. C'est un dérivé de l'acide phényle acétique du groupe des acides aryles carboxyliques appartient à la classe des médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il agit en calmant la douleur, l'enflure et l'inflammation.

II.9.2 Structure chimique

- **Formule brute :** $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$
- **Masse molaire :** 318,1 g/mole
- **Nom UICPA :** [2 - [(2,6 - dichlorophényl) amino] phényle] acétate de sodium.

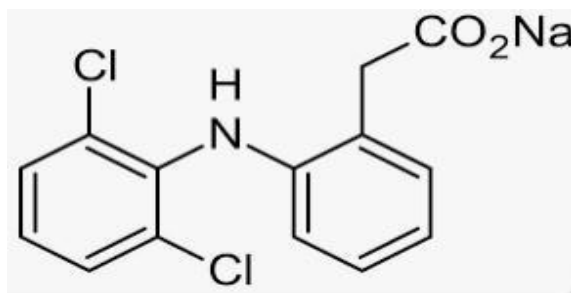


Figure II.4. La structure chimique de DICLOFENAC SODIQUE.

II.9.3 : Excipients de DICLOFENAC[®] 100mg suppositoire

Glycérides hémi synthétique : Suppo cire[®] AM : Les glycérides hémi synthétiques sont des solides cireux, de couleur blanche ou sensiblement blanche et pratiquement inodore et insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol C_2H_5OH . Chauffés à $50^{\circ}C$, ils fondent en donnant un liquide incolore ou faiblement jaunâtre. Chaque type de glycérides hémi synthétiques est caractérisé par son point de fusion, son indice d'hydroxyle et son indice de saponification. Le point de fusion doit être compris entre 30 et $45^{\circ}C$ et ne doit pas s'écarter de plus de $2^{\circ}C$ de valeur nominale. Ils existent en différentes qualités Avec des points de fusion variant de $35^{\circ}C$ à $42^{\circ}C$.



CHAPITRE III

***Fabrication et contrôle de la qualité
physico chimique de DICLOFENAC***

III.1. Procédés de fabrication

La fabrication des médicaments comprend toute une série d'opérations de transformation et de conditionnement. La sélection des matières premières est la première étape de la fabrication.

Les matières premières sont choisies en fonction de nombreux critères, y compris leur sécurité pour les humains et pour l'environnement, leur coût, leur compatibilité avec d'autres excipients ainsi que la forme et les caractéristiques de performance du produit fini.

Étape 1 : préparation des matières premières (pesé)

- 408 kg d'excipient (glycérides hémi synthétique ou Suppo cire® AM).
- 20 kg de principe actif (poudre de DICLOFENAC DE SODIUM).



Figure III.1. Cabine de pesée et de prélèvements à flux d'air

Étape 2 : Fusion de suppo cire

- Faire chauffer le Fondoir et l'alimenter avec la quantité totale de la Suppo cire® AM. Dans la cuve 1(fondoir) se fera la liquéfaction des glycérides hémi synthétique solides sous une agitation mécanique et à une température.
- Comprise entre 45°C et 50°C, la durée de cette opération est de 3 heures.



Figure III.2. Le fondoir.

Étape 3 : Préparation du mélange « Excipient + PA »

Le transfert partiel de la Suppo cire® AM liquéfié à partir du fondoir jusqu'à la cuve 2 (cuve de préparation) puis l'addition du principe actif sous l'agitation mécanique (80tours/minutes) à une température de 40°C pendant 20 minute.



Figure III.3. Cuve de préparation de 500 kg de marque BIONAZ.

Étape 4 : Homogénéisation du mélange

Le mélange «Suppo cire® AM +DICLOFENAC DE SODIUM » est transféré dans la cuve d'homogénéisation. L'homogénéisation du mélange se fait par une agitation mécanique à une vitesse de 1400/minutes pendant 30 minutes à une température 40°C. Le produit obtenu sera transféré vers la cuve d'alimentation Pour le conditionnement.

Étape 5 : Conditionnement du produit fini

- **Conditionnement primaire**

Le conditionnement des suppositoires est réalisé par les étapes suivantes :

- ✓ Mise en forme des alvéoles par thermoformage.
- ✓ Formage à la forme du suppositoire sur deux filme d'aluminium. Soudure des demi-cavités appartenant à chaque film à chaud par fusion de la couche de film thermo soudant (polyéthylène) accouplée à l'aluminium en réalisant ainsi l'alvéole du suppositoire.
- ✓ Remplissage des alvéoles par le mélange de la cuve tampon au moyen

- ✓ de pompe doseuse et d'injecteurs multiples.
- ✓ Scellage de l'orifice supérieur du remplissage.
- ✓ Refroidissement et solidification des suppositoires à 10°C dans les tunnels de refroidissement.



Figure III.4. Cuve d'homogénéisation.

- **Conditionnement secondaire**

- ✓ Découpage des plaquettes de 5 suppositoires.
- ✓ Impression du numéro de lot et date péremption.
- ✓ Introduction de chaque plaquette de 10 suppositoires avec un prospectus (notice) dans la boîte.
- ✓ Collage d'une vignette sur chaque boîte.
- ✓ Mise en cartons en vue d'une commercialisation



Figure III.5. Conditionnements de produit fin

III.2. contrôle de qualité

Tout au long du processus de production, des échantillons sont prélevés et soumis à des tests de contrôle qualité pour s'assurer que le médicament est conforme aux spécifications établies. (Pharmacopée européenne 9^{ème} édition).



Figure III.6. Laboratoire de contrôle qualité.

Des tests sont réalisés pour évaluer la pureté, l'identité, la dissolution, la stabilité et d'autres paramètres selon les normes réglementaires.

Stockage et distribution

Les médicaments finis sont stockés dans des conditions appropriées pour préserver leur stabilité et leur efficacité.

Les médicaments sont ensuite distribués aux pharmacies, hôpitaux et autres établissements. Avant de passer aux tests, il est important de faire une fiche de réception.

III.2.1 Contrôle de qualité de la matière première (Principe actif)

✓ Aspect

Il consiste à une vérification visuelle de la couleur et la consistance de la substance examinée.



Figure III.7. Aspect du DICLOFENAC DE SODIUM

✓ Solubilité

Du point de vue chimique, la solubilité est définie comme étant la quantité maximale d'un soluté que l'on peut dissoudre dans une quantité de solvant à une température donnée.

➤ Mode opératoire

Le test consiste à introduire séparément 1g de PA dans quatre tubes à essai, puis Ajouter : de l'eau dans le premier tube, de méthanol dans le deuxième, de l'éthanol dans le troisième et de l'acétone dans le dernier. Ensuite agiter chacun des quatre tubes et effectuer une lecture par un simple examen visuel.

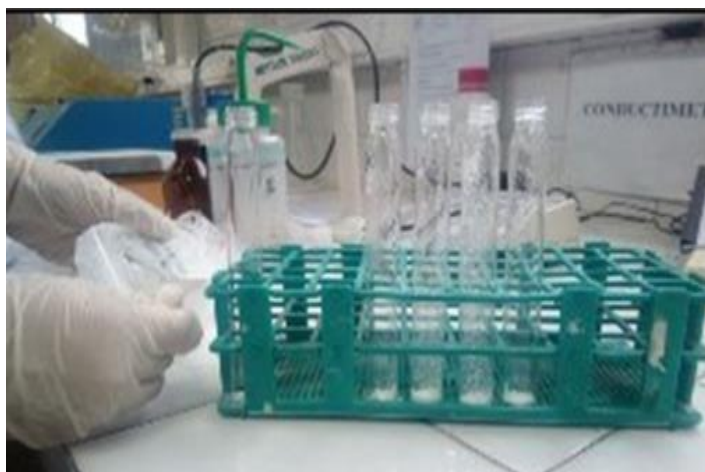


Figure III.8. Test de solubilité de PA.

✓ Test d'identification

➤ Par spectrophotomètre infrarouge

La spectrophotométrie infrarouge est une technique d'analyse structurale, permettant de révéler la nature des liaisons atomiques de la molécule étudiée et les fonctions organiques.

En fonction de la longueur d'onde, l'énergie absorbée donne un spectre de bandes étroites caractéristique de la substance analysée.

➤ Appareillage

Spectrophotomètre infrarouge.

➤ Mode opératoire

L'analyse consiste à introduire 1g de DICLOFENAC SODIQUE dans le spectrophotomètre Infrarouge. Le spectre obtenu est comparés avec le spectre SCR (Substance Chimique Référence).

✓ **Test D (Réaction des ions de sodium)**

Le but de ce test est de confirmer la présence des ions de sodium dans le PA.

➤ **Produits utilisés**

Méthanol $C H_4O$

Méthoxy phényle acétique $C_9H_{10}O_3$

➤ **Matériels**

Fiole de 20 ml.

➤ **Mode opératoire**

Dissoudre 60 mg de DICLOFENAC SODIQUE dans une fiole de 20 ml dans un volume de ml de méthanol. Ajouter 1.5 ml de réactif (2 – méthoxy phényle acétique) et refroidir dans l'eau glacée. Après 24 heures de refroidissement, un précipité blanc se forme.

Excipient (glycéride hémi synthétique)

• **Caractères organoleptiques**

✓ **Aspect**

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



Figure III.9. Suppo cire® AM.

✓ **Solubilité**

Introduire séparément le suppo cire® dans trois tubes à essai, et ajouter dans le premier tube de l'eau, dans le deuxième de l'éthanol et le troisième de l'éther. Agiter par la suite chacun des trois tubes, puis réaliser une lecture par un simple examen visuel.

Produit au cours de fabrication

- ✓ **Contrôle de conditionnement primaire**
- ✓ **Aspect** : suppositoires blancs, lisse légèrement brillant, de forme torpille.
- ✓ **Masse moyenne**

Peser 20 suppositoires ensemble, ces analyses se font chaque heure, au début, au milieu et en fin par l'utilisation d'une balance analytique connectée à une imprimante. La masse moyenne est calculée par

La formule suivante :

$$M = \sum_{i=1}^{20} \frac{M_i}{20} \quad \text{--- --- --- --- } \mathbf{01m} \quad i=1 \quad \mathbf{20}$$

Avec ;

M_m : masse moyenne (mg)

M_i : masse de chaque suppositoire (mg).



Figure III.10. Balance analytique

- ✓ **Test d'étanchéité**

Ce test a pour objectif de contrôler la pénétration de l'air et de l'eau à l'intérieur des suppositoires.

Ce test consiste à mettre 10 suppositoires dans la solution bleue de méthylène, cela se fait trois (début, milieu, fin) en réglant la pression P à 500atm pendant 3min.

Cas spéciaux dans lesquelles nous faisons le test d'étanchéité :

- Arrêt de travail qui dure plus de 15 minutes
- A chaque changement de bobine de suppositoire.

La figure suivante montre l'appareil utilisé pour faire le test d'étanchéité :



Figure III.11. Cloche à vide avec pompe.

III.2.2 Contrôle de conditionnement secondaire

Contrôler l'état général (visuellement) : La boîte (10suppositoires), la notice, N° de lot, la date de préparation et péremption, la vignette.

☐ **L'analyse de produit fini**

✓ **Aspect**

Suppositoires blancs, lisse légèrement brillant, de forme torpille.

✓ **Masse moyenne du produit fini**

Peser individuellement 20 suppositoires de DICLOFENAC DBF®
100mgsuppositoires dans une balance

Analytique Et déterminer la masse moyenne par la formule [1].

➤ Théorie : $2.0 \pm 5\%$.

➤ Limites : 1.9g à 2,1g

• **Dosage de principe actif par HPL**

Tableau 1 : . Les conditions chromatographiques

Colonne	Longueur	150mm
	Diamètre	4.6mm
	Taille des particules	3µm
Détection	Spectrophotomètre UV-Visible : longueur d'onde $\lambda = 273\text{nm}$	
Volume d'injection	20µl	
Temps d'analyse	20 min	
Débit	1.5 ml /min	
Température	Ambiante	
Phase mobile	35% tampon, 66% méthanol.	

- **Préparations des solutions**

- **Solution témoin**

- ✓ Introduisez 50mg de DICLOFENAC SODIQUE dans une fiole jaugée de 50ml
- ✓ Ajouter une quantité de méthanol
- ✓ Agiter et compléter avec le même solvant
- ✓ Diluer au 1/50 dans la phase mobile

- **Solution à examiner**

- ✓ Introduisez une prise d'essai exactement pesé à environ 50mg de DICLOFENAC SODIQUE
- ✓ Ajouter 10ml de méthanol
- ✓ Faites fondre, laissez refroidir et filtrer et compléter avec le même solvant.
- ✓ Diluer à 1/50.



Chapitre IV :
Résultats et discussions

IV.1. Résultats des contrôles de qualité

IV.1.1. Résultats d'analyse de DICLOFENAC DE SODIUM.

Tableau 2 : Résultats des caractères organoleptiques de PA

	<i>Test</i>	<i>Résultats</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
<i>Caractères organoleptiques</i>	Aspect	Hygroscopique, Cristallin, blanc.	Hygroscopique Cristallin, blanc	Conforme
	Solubilité	Soluble	Soluble	Conforme

D'après ces résultats, on déduit que les caractéristiques macroscopiques de PA (L'aspect, la solubilité) de produit cité en référence sont conformes à la Pharmacopée Européenne 9ème édition et qui assure la pureté de matière testée.

IV.1.2. Identification

Tableau 3 : Résultats d'identification de PA

	Test	Résultats	Norme	Conformité
Identification	Infrarouge	Le spectre obtenu avec la substance à doser est identique au spectre obtenu avec spectre SCR	Le spectre obtenu est comparés avec le spectre SCR.	Conforme
	Test D	Formation d'un précipité.	Formation d'un précipité.	Conforme

D'après les spectres d'infrarouges obtenus, on déduit que les ions de sodium sont présents dans le principe actif.

IV.1.3. Résultats d'analyse de l'excipient (suppo cire AM).

Tableau IV.3. Les résultats obtenus sur les caractères organoleptiques de (Glycéride hémi synthétique).

Tableau 4 : Les résultats obtenus sur les caractères organoleptiques de (Glycéride hémi synthétique).

	<i>Test</i>	<i>Résultats</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
Caractères organoleptiques	Aspect	Masse cassent, blanche ou sensiblement blanche	Masse cassent, blanche ou sensiblement blanche	conforme
	Solubilité	soluble	Soluble	conforme
Insoluble dans l'eau		Insoluble dans l'eau		

L'étude de l'aspect de suppo cire a même intérêt que ceux cités pour le principe actif. Concernant la solubilité, le suppo cire est insoluble dans l'eau froid, il solubilise avec l'augmentation de la température. Selon les normes notre résultat est conforme.

Produit au cours de fabrication

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

Tableau 5 : Résultats d'analyse de produit au cours de fabrication.

Test	Résultats	Norme	conformité
Aspect	Suppositoires blanches lisses légèrement brillants de forme torpille.	Suppositoires blanches lisses légèrement brillants de forme torpille.	Conforme
Dosage de Produit	97,77mg /sup.	[95,00 à 100] mg /sup	conforme

D'après le tableau on obtient :

- ✓ L'aspect des suppositoires est de colleurs blancs lisses légèrement brillants de forme torpille.
- ✓ Les suppositoires de DICLOFENAC sont presque une même masse et donc unemême teneur en
- ✓ Principe actif pour l'ensemble des suppositoires testés.
- ✓ Le dosage du produit au cours de fabrication est aussi fondamental car il permet d'assurer la présence la quantité moyenne du PA dans le médicament.

Selon la pharmacopée européenne, tous ces résultats présentés ci-dessus sont Conformés, ce qui permettent d'afficher les suppositoires CLOFENAL commeconforme et peut les transformer à l'état de conditionnement.

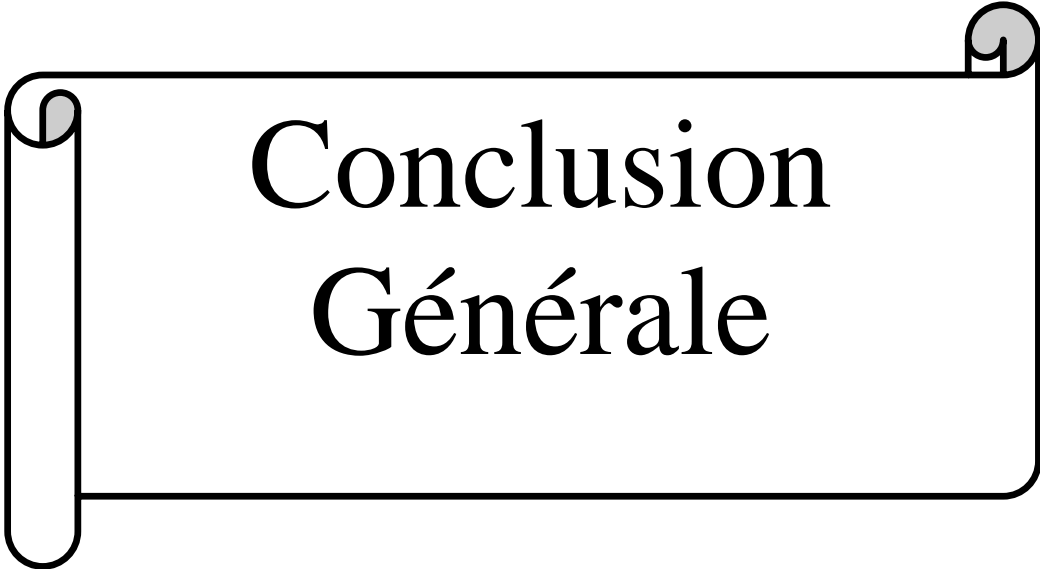
Produit fini

Les résultats physico-chimiques de DICLOFENAC SODIQUE sont présentés dans letableau suivant :

Tableau 6 Résultats d'analyse de produit fini

<i>Test</i>	<i>Résultats</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
Aspect	Suppositoire blanches lisse légèrement brillants de forme torpille.	Suppositoire blanches lisse légèrement brillants de forme torpille.	conforme
Masse moyenne	2,0077 g.	1.9 à 2,1 g.	Conforme
Temps de désagrégation	11min	Inferieur à 30min	Conforme

Selon le dossier technique, tous les résultats du produit fini sont conformes À la norme. En conséquence, ce médicament est prêt à la commercialisation.



Conclusion
Générale

Conclusion générale

Un médicament est un produit de consommation pas comme les autres, qui joue un rôle face à Une maladie.

Il doit répondre à cinq exigences fondamentales : Qualité, efficacité, pureté, identité et sureté Ce rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, comment fabriquer un Médicament suppositoire et quel est le contrôle effectue pour l'assurance de sa qualité ?

Les résultats du contrôle physico-chimique sont conformes aux normes décrites Par la Pharmacopée Européenne 9ème édition. Ceci conforme la bonne qualité des produits.

Le stage pratique effectué au sein de groupe SPA DBF Laboratoire (unité de fabrication pharmaceutique et parapharmaceutique, Chlef), nous a permis de nous familiariser avec le monde du travail et de mettre nos connaissances dans le domaine chimique pratique.

Le suivi de la fabrication a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de DICLOFENAC DBF et d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication dans le domaine pharmaceutique.

La notion de contrôle qualité a pris de l'importance ces dernières années, surtout dans le domaine du médicament. Son objectif principal est d'étudier les normes qui garantissent les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas ces normes.

Tous les Analyses physico-chimiques effectuées sur chacun des paramètres des matières et du Produit fini, ont donné des valeurs conformes.

Le dosage par HPLC du principe actif à donner des résultats conformes.

L'ensemble des analyses et divers contrôles effectués (aspect, identification, dosage), ont Révélés la conformité du « DICLOFENAC DBF@100mg »

ملخص

ركزنا في هذا التقرير على دواء مضاد للتهابات على شكل تحمیل وهو "د إكلوفيناك @011 ملغ". ونؤكد على المراجعة الفيزيائية والكيميائية للمنتجات المختلفة مقارنة للمنتج النهائي لمعايير الدستور الادوية الاوروبية الاصدار التاسع. الكلمات الرئيسية: مراقبة الجودة، تحمیل، @011 ملغم

Résumé

Dans ce rapport on s'est intéressé à un médicament anti inflammatoire se forme suppositoire qui est "DICLOFENAC @100mg. Le contrôle physico-chimique, des différents produits confirme la conformité du produit fini aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

Mots clés : contrôle qualité, suppositoire, DICLOFENAC DBF@100 mg.

Abstract

In this report, we focused on an anti-inflammatory medication in suppository form, which is "DICLOFENAC @100mg. The physico-chemical control of the different products confirms the conformity of the final product to the standards of the European Pharmacopoeia 9th edition.

Key words: quality control, suppository, DICLOFENAC DBF@100 mg.

Références Bibliographiques

- [1] **VANDAMME, RIVAL, PABST, HEITZ**, "Initiation à la connaissance du médicament", Lavoisier, (2010)
- [2] **S.MERSELLAB, H.ANGOUD**, « contrôle physico-chimique, microbiologique, et toxicologique d'une solution injectable clofenal 75mg/3ml,(2015)
- [3] **AGNES RESSAIGNE**, "Maîtrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions/réponses pour percer les secrets du résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement ", (2004).
- [4] **A. Le Hir**, « Abrégé de pharmacie galénique excipients, opérations et forme Pharmaceutiques », édition Masson et Cie, 1974.
- [5] **SOUAGA, K., ADOU, A., AMANTCHI, D.**, et al. Plaidoyer pour une utilisation raisonnée des anti-inflammatoires en odonto-stomatologie. *Odontostomatol Trop*, 1998, vol. 21, p. 16-21.
- [6] **LIBBY, Peter, RIDKER, Paul M.**, et MASERI, Attilio. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, vol. 105, no 9, p. 1135-1143.
- [7] **ZILTENER, J.-L., LEAL, Sandra**, et FOURNIER, P.-E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs For athletes: an update. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 2010, vol. 53, no4, p. 278-288.
- [8] **Pharmacologie et thérapeutiques © 2013 Elsevier Masson SAS.**
- [9] **Leclercq, A. Lombard, B Mosel, DA**, "Normaliser les méthodes d'analyse dans le cadre de la maîtrise de la sécurité microbiologique française des aliments : atout ou contrainte".
- [10] **GALLAS, Andrzej, ALEXANDER, Cameron, DAVIES, Martyn C.** et al. Chimie et formulations pour le traitement des ARNs. *Revue de la Chemical Society*, 2013, vol. 42, no 20, p. 7983-7997.
- ABOLI THIERRY**, "CONTRÔLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS".