

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique
Université Akli Mohand Oulhadj-BOUIRA



Faculté des sciences et des sciences appliquées

Département chimie

Mémoire de fin d'étude

Présenté par :

KOULOUGHLI Sarah

En vue de l'obtention du diplôme de master

Filière : chimie

Option : chimie des matériaux

Thème :

Etudes des propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène

Devant le jury compose de :

M^r. SEDKAOUI Youcef	MCA	U. BOUIRA	Président
M^r. KAOUA Rachedine	MCA	U. BOUIRA	Encadreur
M^r. HALOUNE Mourad	MAA	U. BOUIRA	Examineur

Année universitaire : 2021/2022



Remerciements

Je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné santé, force et volonté pour effectuer ce travail.

Je tiens à remercier mon promoteur Dr. KAOUA, MCA à l'université de Bouira, qui m'a honoré de guider mon travail de mémoire de master.

Je tiens également à exprimer ma plus haute estime à Monsieur Y. SEDKAOUI, MCA

à l'université de Bouira, pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire, qu'il trouve ici, l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie vivement Monsieur M. HALOUANE, MAA, d'avoir accepté de faire partie de ce jury, malgré ces nombreuses occupations.

Mes vifs remerciements à madame la cheffe du département de chimie, Dr.

HALEM Zohra, pour tous les efforts déployés afin de réaliser ce travail.

Mes remerciements les plus sincères à Monsieur le directeur de la Sarl CPCM, qui m'a permis de réaliser ce travail.

Tous les professeurs qui ont participé à notre formation soient sincèrement remerciés.

En fin, je tiens à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement et l'élaboration de ce mémoire.



Dedicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un amour sincère à
ceux qui je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour
profond :

Mes chers parents,

Merci, d'avoir fait de moi l'être que je suis aujourd'hui.

Mamounette,

La plus douce des mamans merci d'avoir toujours été à mes
côtés fait confiance et soutenu dans toutes mes décisions.

Papouné,

Tu es l'homme le plus précieux qui existe à mes yeux, tu as
toujours dit oui à toutes mes caprices, tu m'a jamais laisser
avoir besoins de quoi que ce soit.

Mes parents vous êtes la source de ma force que Dieux vous
donne une très longue vie

Les mots ne suffiront jamais à exprimer mes sentiments envers
vous.

Ma belle famille

Mon chère fiancé **MEHDI ZAUCHE** ainsi à ma belle-mère Mama
Zehour et mon papa Farouk les plus sympathiques mes douces
belles sœurs Fahima et Madina.

Laeticia ,

Ma petite sœur Laeticia, ma poupée préférée l'unique la merveilleuse de toutes je te souhaite toutes les réussites du monde et la réalisation de tous tes désirs que Dieux te garde et te protège Inchallah.

Mes grand-mères,

Les plus généreuse de toutes les mamies celles qui ont tous donné et sacrifié Pour le bonheur de leur famille merci pour tous. Merci d'avoir jamais oublié chacun de nous dans vos prières.

À l'âme de mes grands-pères,

Que Dieux vous accueil dans son vaste paradis. Vous êtes et vous resterez jusqu'à la fin de vos jours au plus profond de mon cœur.

À toutes ma famille tantes, oncles, cousins et cousines,

Merci à chaque un de vous que Dieux vous protège, garde votre santé et réalise tous vos désirs les plus profond

Table des matières

Table des matières

Remerciements

Dedicace

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

<i>Introduction</i>	1
<i>I.1.présentation de la société :</i>	3
<i>I.2. La Pharmacopée Européenne :</i>	3
<i>I.3. Généralité sur les médicaments</i>	4
I.3.1. Définition de Médicament :	4
<i>I.3.2. Principe actif (PA) :</i>	4
<i>I.3.3. Excipients et adjuvants :</i>	4
<i>I.3.2. Formes pharmaceutiques :</i>	4
<i>I.4. Présentation de l'ibuprofène</i>	6
I.4.1. Origine de l'Ibuprofène :	7
I.4.2. Pharmacologie de l'Ibuprofène.....	7
I.4.3. Indication d'ibuprofène.....	8
I.4.4. Posologie de l'Ibuprofène	8
I.4.6. Contre-indications de l'ibuprofène	8
I.4 .7. Effets indésirables de l'ibuprofène :	8
II. Matériels et méthodes.....	9
II.1.1. Médicaments et produit	9
<i>II.1.2. Appareillages utilisés :</i>	11
<i>II.2. Les méthodes de contrôle du produit</i>	14
II.2.1. Définition de contrôle de qualité	14
II.2.2. La masse moyenne :	14
□ <i>Définition</i>	14
□ <i>Mode opératoire</i>	15
II.2.3. Teste de désagrégation.....	16
□ <i>Mode opératoire :</i>	16
II.2.4. Dosage et identification du produit fini par HPLC.....	17

<i>II.2.4.1. Principe</i>	17
II.2.5. Teste de dissolution	17
<i>II.2.5.1. Mode opératoire (selon la pharmacopée)</i>	18
□ <i>Conditions chromatographiques</i>	19
<i>Résultats et discussions</i>	20
<i>Conclusion</i>	30
<i>Références bibliographique</i>	31
<i>Annexes</i>	32

Liste des abréviations

Liste des abréviations

HPLC : (CLHP) : chromatographie liquide à haute performance

CPCM : chimie pharmacie commerce multiple

AE : absorbance essai.

AT : absorbance témoin.

PT : prise d'essai témoin=25.3mg

VM : volume du milieu=900ml

TH : titre matière hydraté = $TM (100 - T_{eau}) / 100. = 0.9975$

TM : titre matière anhydre.

T_{eau} : teneur en eau

COX : cyclo-oxygénase

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

STD1 : standard 01

STD2 : standard 02

E : essaie

Liste des figures

Liste des figures

Figure 01 :	les mentions portées sur la boîte d'un médicament	23
Figure02 :	structure de l'ibuprofène	24
Figure 03 :	les énantiomères de l'ibuprofène (R) et (S)	25
Figure 04 :	principe actif (working standard utilisé)	28
Figure 05 :	ibuprofène 400 mg	28
Figure 06 :	ibuprofène 600 mg	28
Figure 07 :	ibuprofène 200 mg	29
Figure 08 :	les réactifs utilisés	29
Figure 09 :	Appareil : HPLC	30
Figure 10 :	schéma du principe d'une HPLC	31
Figure 11 :	balance	31
Figure 12 :	appareille de teste de désagrégation	36
Figure 13 :	appareil de test de dissolution	36
Figure 14 :	chromatogramme obtenue par HPLC témoin ibuprofène (lecture 01)	38
Figure 15 :	chromatogramme obtenue par HPLC témoin ibuprofène (lecture 02)	39
Figure 16 :	chromatogramme obtenue par HPLC témoin ibuprofène (lecture 03)	39
Figure 17 :	chromatogramme de produits finit ibuprofène (essai 01)	40
Figure 18 :	chromatogramme de produits finit ibuprofène (essai 02)	41
Figure 19 :	résultat d'absorbance d'ibuprofène	45

Liste des tableaux

Liste des tableaux :

Tableau 01 : l'uniformité dz masse ibuprofène 200mg.

Tableau 02 : l'uniformité de masse ibuprofène 400 mg.

Tableau 03 : l'uniformité Uniformité de masse 6000 mg.

Tableau 04 : absorbance de témoins (working standard).

Tableau 05 : résultats d'absorbance d'ibuprofène 200 mg.

Tableau 06 : pourcentage de la teneur ibuprofène.

Tableau 07 : résultat de la teneur en ibuprofène



Introduction :

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie, qui nécessite le développement des techniques analytiques simples et moins coûteuses pour faciliter la détection et la lutte contre la pollution de l'environnement.

La fabrication des médicaments fait l'objet d'un processus qui regroupe les opérations de transformation des matières premières en produits finis. L'efficacité de médicament répond à des normes, de qualité nationales et internationales très strictes, des normes de pharmacopée et des Bonnes Pratiques de Fabrication aux (BPF) qui assurent la qualité et la conformité, c'est dans ce concept que s'inscrit notre étude qui porte sur l'études des propriétés physico-chimiques et le contrôle de qualité d'ibuprofène, qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibitrice de courte durée des fonctions plaquettaires.

Les techniques analytiques sont très utilisées aux laboratoires pour la détection, l'identification, la caractérisation ainsi que la quantification de médicaments, elles possèdent plusieurs avantages d'utilisation simple, rapide, exacte, sensible et non coûteuse. La validation d'une méthode est le procédé par lequel on confirme que la procédure analytique employée pour mener un test en particulier répond aux exigences de l'usage auquel elle est destinée. Les résultats peuvent être utilisés pour juger la qualité, la fiabilité et la cohérence des résultats analytiques.

Ce travail s'organise autour de trois parties :

Après l'introduction générale, le premier chapitre présente une étude bibliographique sur la synthèse du Diclofénac et la présentation des différentes techniques spectroscopiques utilisées.

Dans le deuxième chapitre, nous présenterons le matériel et les différentes techniques d'analyse utilisées.

Le troisième chapitre est consacré, tout d'abord, à la construction d'un protocole expérimental simple permettant de mesurer la quantité de Diclofénac existant dans un échantillon, ensuite, nous présentons les résultats obtenus et leurs discussions.

Enfin, ce travail est achevé par une conclusion générale.

Introduction

Dans ce travail nous présentons les différents contrôles de qualités qui s'organise donc dans deux grande parties :

- *Études bibliographique générales sur le médicament ibuprofène*
- *Les contrôles physico-chimiques utilisés dans la production d'ibuprofène*

I. Présentation de la société**I.1. Informations sur l'entreprise :**

La Sarl CPCM a entamée son activité principalement dans la promotion et la représentation médicale en misant sur des ressources humaines jeunes, et en promouvant ses propres ressources. Ensuite, elle est passée au conditionnement des produits pharmaceutiques, ceci a été la première étape, puis dans le cadre de son développement, l'entreprise s'est insérée dans un processus d'apprentissage et de maîtrise du métier de producteur de médicament générique.

La Sarl CPCM s'est orientée vers la fabrication et le conditionnement des médicaments dans plusieurs domaines thérapeutiques telles que : psychiatrie, neurologie, Gastro-Entéro-Hépatologie, cardiologie et autres, afin de répondre à des besoins bien spécifiques et surtout à fin d'avoir une expertise dans des domaines thérapeutiques bien ciblés.

Les axes principaux de CPCM restent la fabrication des médicaments génériques à forte valeur ajoutée et miser sur la qualité et l'efficacité des produits fabriqués, à travers la création de départements Réglementaire et Assurance Qualité avec un responsable à leurs têtes, afin d'optimiser la qualité des produits.

I.1.1 Nom et adresse du site :

SARL CPCM :

Siège social : 209, Chemin des Ruines, Alger –Plage, Alger

Site de fabrication : Lots n° 03 et 04, Zone d'activité Belaazem Lakhdaria, Bouira

I.1.2. Description du Site :

L'usine de fabrication CPCM PHARMA est implantée dans la zone industrielle de LAKHDARIA W.Bouira, Algérie, elle est implantée sur un terrain de 1060 mètres carrés, réservé pour la fabrication des différents produits pharmaceutiques. La construction de l'usine s'est achevée en 2017.

I.2. La Pharmacopée Européenne :

La Pharmacopée Européenne représente l'ouvrage de référence du pharmacien industriel. Elle établit les règles et restrictions à respecter lors de la fabrication ou du contrôle de produits à usage humain grâce à des spécifications communes reconnues. Ces spécifications participent à la protection de la Santé publique, et ne sont que les minimas requis par l'union européenne pour valider la qualité de la matière ou du médicament en question. Chaque édition de la Pharmacopée, numérotée X.0, a une durée de validité de 3 ans. En plus de cela,

3 mises à jour sont publiées par an, sous la forme d'addendums numérotés X.1, X.2, etc... . La Pharmacopée Européenne est composée de monographies, aussi bien générales que spécifiques, dont nous détaillerons les différences ci-dessous. Toutes les molécules présentes sur le marché ne sont pourtant pas décrites dans la Pharmacopée Européenne. En effet, les molécules encore protégées par les brevets des industries pharmaceutiques ne sont pas disponibles. Ces molécules sont soumises aux monographies internes mises au point par les industries pharmaceutiques, et approuvées par les autorités compétentes lors du dépôt de CTD.

I.3. Généralité sur les médicaments

I.3.1. Définition de Médicament :

Selon l'O.M.S. On entend par médicament toute substance ou Composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Le médicament est rarement une substance seule. Il s'agit généralement d'un produit multi-composant, plus ou moins complexe.

I.3.2. Principe actif (PA) :

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament [2] .

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique.

I.3.3. Excipients et adjuvants :

En général, le ou les principes actifs sont associés à un ou plusieurs excipients. Un excipient (du latin excipere : recevoir) est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament.

I.3.2. Formes pharmaceutiques :

La forme pharmaceutique appelée aussi forme galénique est la forme sous laquelle sont associés principes actifs et excipients pour constituer un médicament. La nature de ces formes

dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie. Un principe actif (un médicament) peut être présenté sous diverses formes. Les formes pharmaceutiques les plus présentes sur les dépôts et les officines sont :

➤ **Les comprimés :**

Les comprimés sont des préparations solides contenant 1 unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active [4] .

➤ **Les gélules :**

Ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.

➤ **Les sirops :**

Ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.

➤ **Les suspensions :**

Ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.

➤ **Les pommades :**

Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).

➤ **Les collyres :**

Ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.

➤ **Les préparations injectables :**

Ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire)

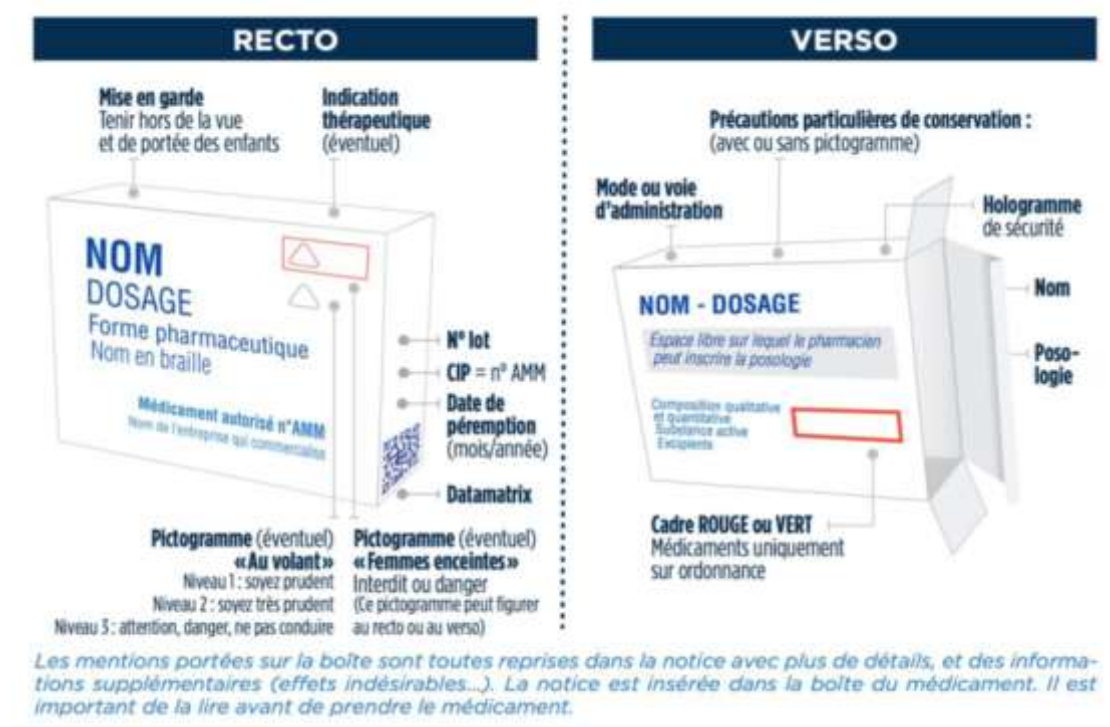


Figure 01 : les mentions portées sur la boîte d'un médicament

I.4. Présentation de l'ibuprofène

L'Ibuprofène est la dénomination commune internationale de l'acide alpha-méthyl-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque, appartient au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique, comme le kétoprofène et le naproxène [7] . Il s'agit de la substance active d'un médicament AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) utilisé pour soulager les symptômes de l'arthrite, de la dysménorrhée primaire, de la pyrexie ; et comme analgésique, spécialement en cas d'inflammation.

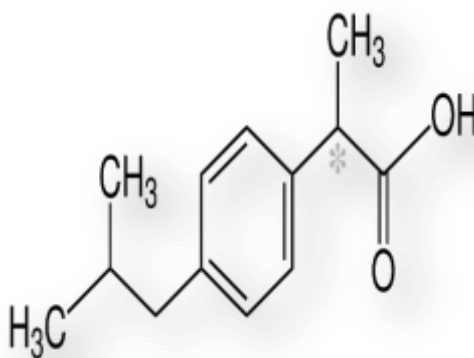


Figure 02 : structure de l'ibuprofène

I.4.1. Origine de l'Ibuprofène :

L'Ibuprofène a été développé par les chercheurs de chez Boots, dans les années 1960, à la suite d'un test systématique des propriétés antipyrétiques et analgésiques de 600 molécules potentielles. Il est commercialisé sous divers noms commerciaux, par exemple Brufen, Advil, Nurofen, Upfen, Motrin, Algifen, Algifor...

I.4.2. Pharmacologie de l'Ibuprofène

L'Ibuprofène est un inhibiteur non sélectif de la prostaglandine synthase, également appelée cyclo-oxygénase (COX). Comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, cette enzyme catalyse la première étape de la synthèse des médiateurs de l'inflammation : prostaglandines et thromboxanes. L'Ibuprofène, comme de nombreux autres AINS, limite ainsi l'activation de cette voie par un mécanisme d'inhibition des deux familles de cyclooxygénase.

L'Ibuprofène est commercialisé à faible dose pour son effet antalgique et antipyrétique. Son effet anti-inflammatoire n'apparaît qu'à des doses plus élevées (chez l'adulte au-delà de 1 200 mg/jour).

De point de vue stéréochimique, seul l'énantiomère de configuration (S) de la molécule possède une activité médicamenteuse efficace. En effet l'énantiomère (R) est trois fois moins puissant. Toutefois, dans l'organisme, l'énantiomère (R) est converti en en énantiomère de configuration (S) par une épimérase, l' α -méthylacyl-CoA racémase.

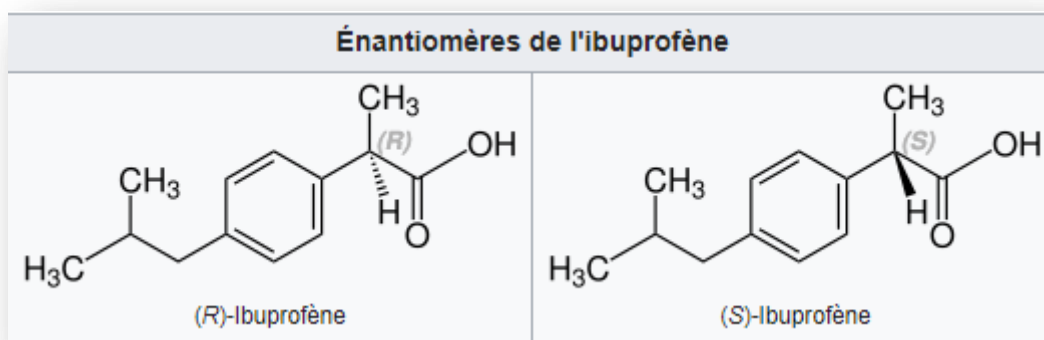


Figure 03 : les énantiomères de l'ibuprofène (R) et (S)

I.4.3. Indication d'ibuprofène

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre, maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbature et/ou règles douloureuses.

I.4.4. Posologie de l'Ibuprofène

La posologie usuelle est de 1 comprimé de 200 mg à renouveler si besoin au bout de 6 heures, réservé à l'adulte (plus de 15 ans) par voie orale. En cas de douleur ou de fièvres plus intense, prendre d'emblée de deux comprimés à 200 mg à renouveler si besoin au bout de 6 heures sans dépasser 6 comprimés par jour (soit 1200 mg par jour).

I.4.5. Durée de traitement

Chez l'enfant et l'adolescent, si ce médicament est nécessaire plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.

Chez l'adulte, si la douleur persiste plus de 5 jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de 3 jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

I.4.6. Contre-indications de l'ibuprofène

- Femme enceinte à partir du 6ème mois de grossesse.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque non contrôlé.

I.4.7. Effets indésirables de l'ibuprofène :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéraire, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, méléna, hématomèse, colite, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdème, hypertension, insuffisance cardiaque et angine de poitrine ont été rapportés en association au traitement par AIN.

II. Matériels et méthodes

II.1.1. Médicaments et produit

- Comprimé de l'Ibuprofène.
- Principe actif de l'Ibuprofène (working standard).



Figure 04 : principe actif (working standard utilisé)



Figure 05 : Ibuprofène 400 mg



Figure 06 : ibuprofène 600 mg



Figure 07 : ibuprofène 200 mg

Réactifs :

- Phosphate de potassium KH_2PO_4
- NaOH
- Acetonitrile
- Amonia solution
- Chloroacetic acide



Figure 08 : Réactifs utilisés

II.1.2. Appareillages utilisés :

- HPLC
- Balance électronique de précision 0.1mg.
- Testeur de désagréation
- Appareil de dissolution
- Spectrophotomètre double faisceau.
- Bain ultrason.
- Pompe sous vide.
- Agitateur magnétique.
- Filtre membrane.
- PH mètre.
- Distillateur d'eau

II.1.2.1. La chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC

Chromatographie en phase liquide est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation.

L'appareillage se compose typiquement d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur). La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur



Figure 09 : appareil HPLC

II.1.2.2. Pompe

La pompe d'un chromatographe a pour rôle d'assurer l'écoulement de la phase mobile dans la colonne. Tout appareil HPLC comporte au moins une pompe en mode isocratique (éluant de composition fixe tout au long de l'analyse donc la phase mobile peut être préalablement préparée et disposée dans un seul réservoir) ou en gradient d'élution (éluant de composition variable), selon un programme défini.

II.1.2.3. Injecteur

L'injection d'un volume précis de l'échantillon en tête de colonne doit se faire à l'aide d'une vanne (boucle d'échantillonnage) : on introduit d'abord l'échantillon dans une boucle de volume connu (position chargement ou Load) après rotation de la vanne de 60° d'un levier qui permet d'inverser le sens de circulation dans la boucle (position Inject), la phase mobile entraîne l'échantillon en tête de la colonne le volume injecté est constant, cela permet donc de travailler en étalonnage externe pour une analyse quantitative. Le volume prélevé avec la seringue est donc toujours largement supérieur à celui de la boucle. Aujourd'hui on utilise des injecteurs automatiques.

II.1.2.4. Colonne :

Les colonnes HPLC sont généralement courtes et droites en acier inoxydable se caractérisent par leur géométrie (diamètre intérieur de 4 mm et une longueur de 5 à 30 cm) et par la nature des phases qu'elles contiennent. Elles doivent être capables de résister aux fortes pressions. Le débit de la phase mobile ne peut dépasser quelques mL/min. Ces colonnes ont l'avantage de la rapidité de l'analyse, consomment moins de solvant et conduisent à une meilleure résolution de l'analyse. Dans la plupart des analyses une pré-colonne ou colonne de garde qui ne diffère de la colonne analytique que par sa très faible longueur (1 à 2 cm pour une colonne de 25 cm) permet de protéger la colonne et d'en augmenter la durée de fonctionnement.

II.1.2.5. Phase mobile

La phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire. Pour la chromatographie en phase normale, les solvants organiques utilisés sont généralement de faible polarité. Un strict contrôle de la teneur en eau résiduelle présente dans les solvants de la phase mobile est nécessaire pour obtenir des résultats reproductibles. Pour la CL en phase inversée, on utilise des phases mobiles aqueuses, avec ou sans solvants organiques

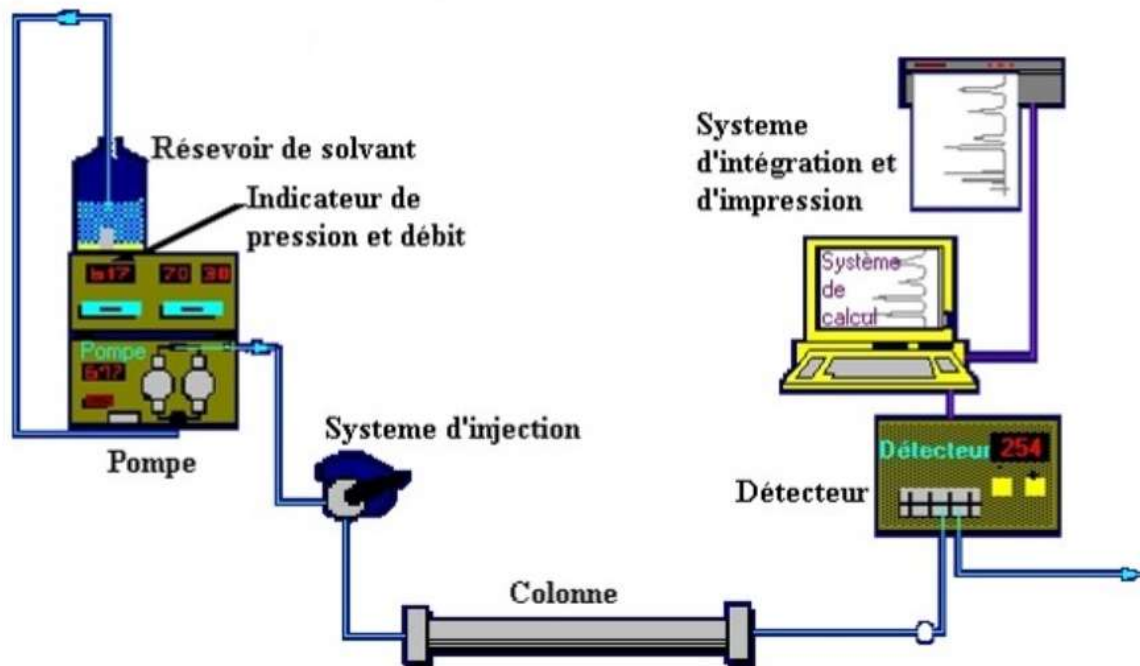


Figure 10 : Schéma de principe d'une HPLC

II.2. Les méthodes de contrôle du produit

II.2.1. Définition de contrôle de qualité

Le contrôle qualité est une procédure mise en place par les entreprises qui visent à s'assurer de la conformité d'un produit. Il est exécuté par un contrôleur qualité avec l'aide (ou non) des autres acteurs de la production. La conformité est établie à partir des critères développés par l'entreprise ou par un commun accord entre un fournisseur et un client. (On y inclut par exemple la métrologie industrielle.) Cette démarche volontaire permet à l'entreprise de répondre à des problématiques de qualité des produits dans un marché toujours plus exigeant. Assurer la qualité des produits est devenu indispensable pour les entreprises, non seulement pour répondre aux exigences des clients, mais aussi parfois pour des raisons légales.

II.2.2. La masse moyenne :

➤ Définition

La masse moyenne des comprimés permet de déterminer en pourcentage la variation de masse des comprimés, le plus lourd et le moins lourd par rapport à la masse théorique du comprimé.



Figure 11 : balance

➤ Mode opératoire

Selon la Pharmacopée Européenne 9.2ème édition, le test s'effectue sur 20 unités de comprimés prélevées au hasard du même lot et peser individuellement en utilisant une balance de précision (1mg) afin de déterminer la masse moyenne.

A l'aide de l'équation 1 montré ci-après, on calcule la masse moyenne.

$$Mm = \frac{\sum_{i=1}^{20} m_{cp}}{20} \text{ avec critère d'acceptation } \pm 5$$

II.2.3. Teste de désagrégation

II.2.3.1. Désagrégation des comprimés et des capsules

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales décrites ci - après

Dans le cadre de cet essai, la désagrégation n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif. Par définition la désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas



de noyau palpable.

Figure 12 : Appareille de désagrégation

➤ **Mode opératoire :**

- Placez l'unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier, puis ajoutez un disque si l'emploi de disques est prescrit.
- Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion, le milieu spécifié maintenu à $37 \pm 2^\circ \text{C}$.

- Au temps indiqué, remontez le porte - tubes hors du liquide et examinez l'état des unités soumises à l'essai. Toutes les unités sont complètement désagrégées. Si 1 ou 2 d'entre elles ne sont pas désagrégées. Répétez l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées.

II.2.4. Dosage et identification du produit fini par HPLC

II.2.4.1. Principe

Selon la pharmacopée il y'a plusieurs méthodes d'analyse physicochimique spécifique au dosage et identification du principe actif, parmi ces méthodes la chromatographie liquide a haut performance. La chromatographie liquide (LC) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire.

II.2.4.2. Mode opératoire (pharmacopée british 2014)

➤ Solution SCR d'Ibuprofène

Peser SCR 222 mg dans une fiole jaugée de 100ml. Dissoudre dans 20 ml Acétonitrile et compléter au volume avec la phase mobile. Diluer cette solution au 1/10ème dans la phase mobile puis injecter successivement 2 fois dans le système chromatographique

➤ Solution échantillon

Dans un mortier, 10 comprimés ont été broyés finement, et une prise d'essai exactement mesurée voisine à 252 mg est transférée dans une fiole de 100 ml, puis diluée avec 20 ml d'Acétonitrile et porter aux ultrasons pendant 5 min. Ce mélange est placé dans un bain à ultrasons à 80°C pendant 5 mn. Après refroidissement, le volume est complété avec la phase mobile jusqu'à 100 ml et soumis à une agitation. Après filtration en rejetant les premiers ml, une dilution de la solution obtenue dans une fiole jaugée de 10 ml a été préparée en mélangeant 1ml avec 9 ml de la phase mobile. L'injection dans le système chromatographique se fait en 2 fois successives

II.2.5. Teste de dissolution

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à libérer le principe actif dans le milieu liquide de dissolution et dans les conditions expérimentales décrites.

Le profit de libération a été mesuré dans un appareil à dissolution conforme à la pharmacopée européenne en utilisant la méthode de la palette tournante à préleveur automatique de 12

postes. L'analyse des prélèvements a été réalisée par un spectrophotomètre UV-Vis, avec une cuve en quartz de 1cm.

➤ **Appareil de test de dissolution**

L'appareil est composé des éléments suivants : un récipient qui peut être couvert, en verre ou autre matériau transparent inerte ; un moteur ; un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'un panier cylindrique. Le récipient est partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté de taille appropriée ou chauffé par un dispositif approprié tel un chauffe - ballon. Le bain d'eau ou le dispositif chauffant permet de maintenir l'intérieur du récipient une température de $37 \pm 0,5^{\circ} \text{C}$



Figure 13 : Appareil de test de dissolution

II.2.5.1. Mode opératoire (selon la pharmacopée)

➤ **Préparation du milieu**

250 ml de solution de phosphate mon potassique (KH_2PO_4 , 0.2M) et 173.5 ml de NaOH (0.2 M) et compléter à 1000 ml avec de l'eau.

Préparation de solution de phosphate mono potassique (KH_2PO_4 , 0.2M): dissolvez 27.22g de KH_2PO_4 dans de l'eau et compléter à 1000 ml avec le même solvant. • Préparation de NaOH de 0.2M : dissolvez 8.4g de NaOH dans de l'eau et compléter à 1000 ml avec le même solvant.

➤ **Préparation du témoin :**

Dans une fiole jaugée de 100ml, une prise d'essai exactement mesurée de 25mg d'ibuprofène dense, dissolvez dans le milieu de dissolution et compléter au volume avec le même solvant. Diluez au 2/50e dans le milieu de dissolution

➤ **Conditions chromatographiques**

Débit : 2ml/ mn

Détection : 254

Température colonne = ambiante

Colonne C18 250/4.6mm

Volume d'injection : 5µl

III. Résultats et discussions

La masse mesurée d'un comprimé d'ibuprofène :

Nous présenterons dans les tableaux ci-dessous les masses mesurées de différents lots de comprimés d'ibuprofène de 200, 400 et 700 mg.

➤ **Tableau 01** : Masse de mesurée des comprimés d'ibuprofène 200 mg.

Masse d'un comprimé (mg)	
Comprimé 01	249.2
Comprimé 02	251.2
Comprimé 03	256.4
Comprimé 04	253.6
Comprimé 05	250.0
Comprimé 06	254.3
Comprimé 07	248.4
Comprimé 08	250.6
Comprimé 09	255.3
Comprimé 10	254.4
Comprimé 11	253.6
Comprimé 12	251.9
Comprimé 13	249.8
Comprimé 14	251.7
Comprimé 15	253.0
Comprimé 16	257.4
Comprimé 17	248.9
Comprimé 18	254.8
Comprimé 19	255.2
Comprimé 20	252.1

Calcul de la masse moyenne d'un comprimé d'ibuprofène 200 mg à partir d'un lot de comprimés, $Mm = \frac{\sum_{i=1}^{20} m_{cp}}{20} = 252.49 \text{ mg}$ avec un critère d'acceptation de ± 5 d'intervalle [247.9mg-257.49mg], aucun comprimé ne s'écarte de l'intervalle calculé, qui indique l'uniformité et la conformité de la masse du lot analysé.

➤ **Tableau 02** : Masse mesurée des comprimés d'ibuprofène 400 mg.

	Masse individuelle (mg)
Comprimé 01	505.1
Comprimé 02	505.8
Comprimé 03	503.2
Comprimé 04	502.4
Comprimé 05	507.3
Comprimé 06	507.7
Comprimé 07	506.1
Comprimé 08	500.2
Comprimé 09	503.4
Comprimé 10	502.3
Comprimé 11	501.2
Comprimé 12	505.3
Comprimé 13	505.7
Comprimé 14	502.0
Comprimé 15	503.5
Comprimé 16	506.8
Comprimé 17	504.2
Comprimé 18	506.3
Comprimé 19	501.2
Comprimé 20	503.2

Calcul de la masse moyenne d'un comprimé d'ibuprofène 400 mg à partir d'un lot de comprimés,

$Mm = \frac{\sum_{i=1}^{20} m_{cp}}{20} = 504.9 \text{ mg}$ avec un critère d'acceptation de ± 5 et d'intervalle [499.9mg-509.9mg], aucun comprimé ne s'écarte de l'intervalle calculé, qui indique l'uniformité et la conformité de la masse du lot analysé.

➤ **Tableau 03 : Masse mesurée d'ibuprofène 600 mg**

	Masse individuelle (mg)
Comprimé 01	754.5
Comprimé 02	752.3
Comprimé 03	754.2
Comprimé 04	755.1
Comprimé 05	750.3
Comprimé 06	754.5
Comprimé 07	750.2
Comprimé 08	754.5
Comprimé 09	755.3
Comprimé 10	750.5
Comprimé 11	751.3
Comprimé 12	752.4
Comprimé 13	749.9
Comprimé 14	751.5
Comprimé 15	750.0
Comprimé 16	754.2
Comprimé 17	754.5
Comprimé 18	750.2
Comprimé 19	755.0
Comprimé 20	758.3

Calcul de la masse moyenne d'un comprimé d'ibuprofène 600 mg à partir d'un lot de comprimés, $Mm = \frac{\sum_{i=1}^{20} m_{cp}}{20} = 752.93 \text{ mg}$ avec un critère d'acceptation de ± 5 un d'intervalle de [747.93mg-757.93mg], aucun comprimé ne s'écarte de l'intervalle calculé, qui indique l'uniformité et la conformité de la masse du lot analysé.

Teste de désagrégation de l'ibuprofène 200 mg :

Le test de désagrégation de l'ibuprofène 200mg a donné 7minute et 40 seconde, totalement désagrégué, qui veut dire que les comprimés de Neupren sont conforme à la norme du test de désagrégation.

Dosage de WORKING standard (principe actif) par HPLC :

Analyse du dosage de produit fini par working standard par HPLC a abouti au chromatogramme suivant :

(Working standard témoin) :

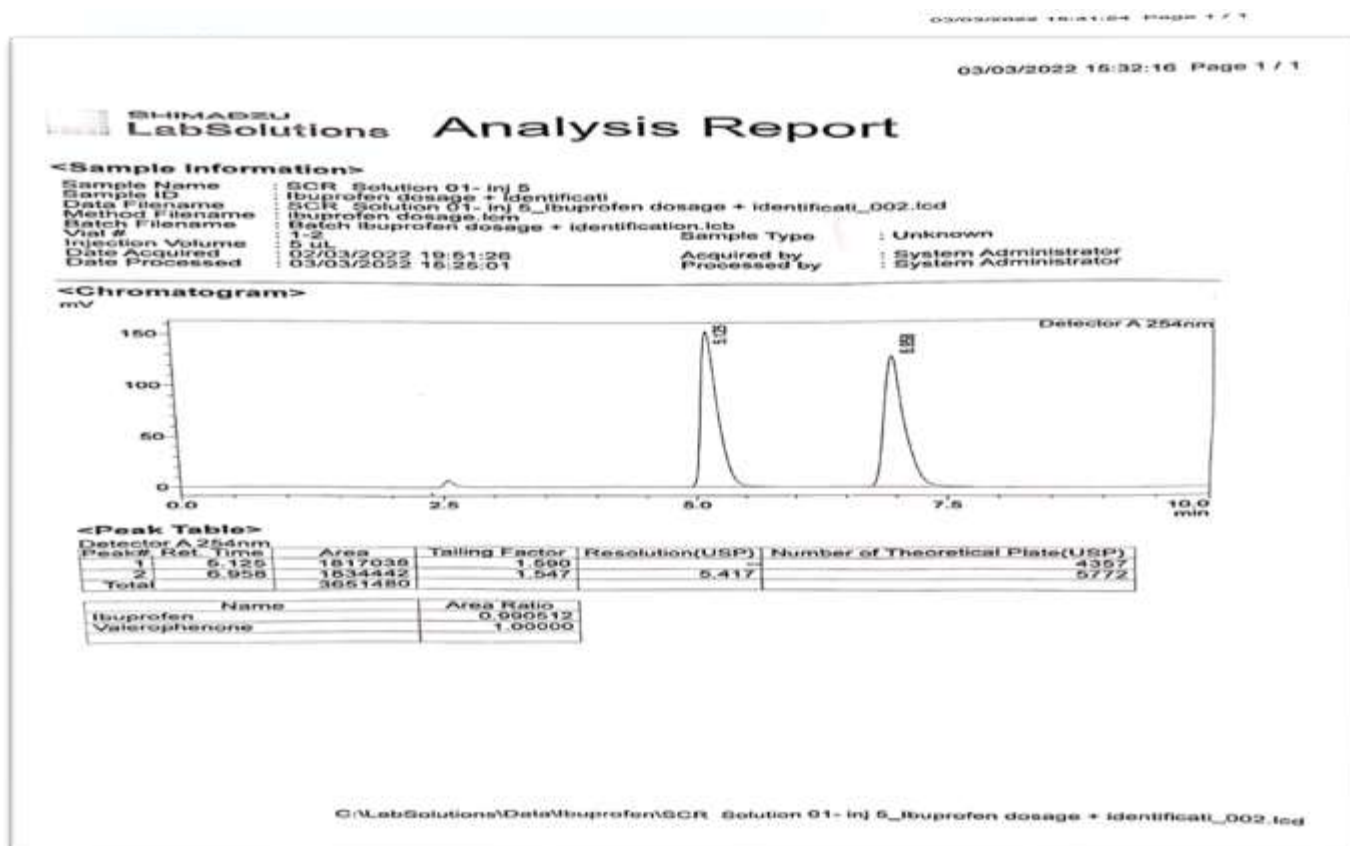


Figure 14 : chromatogramme obtenue par HPLC témoin ibuprofène (lecture 01)

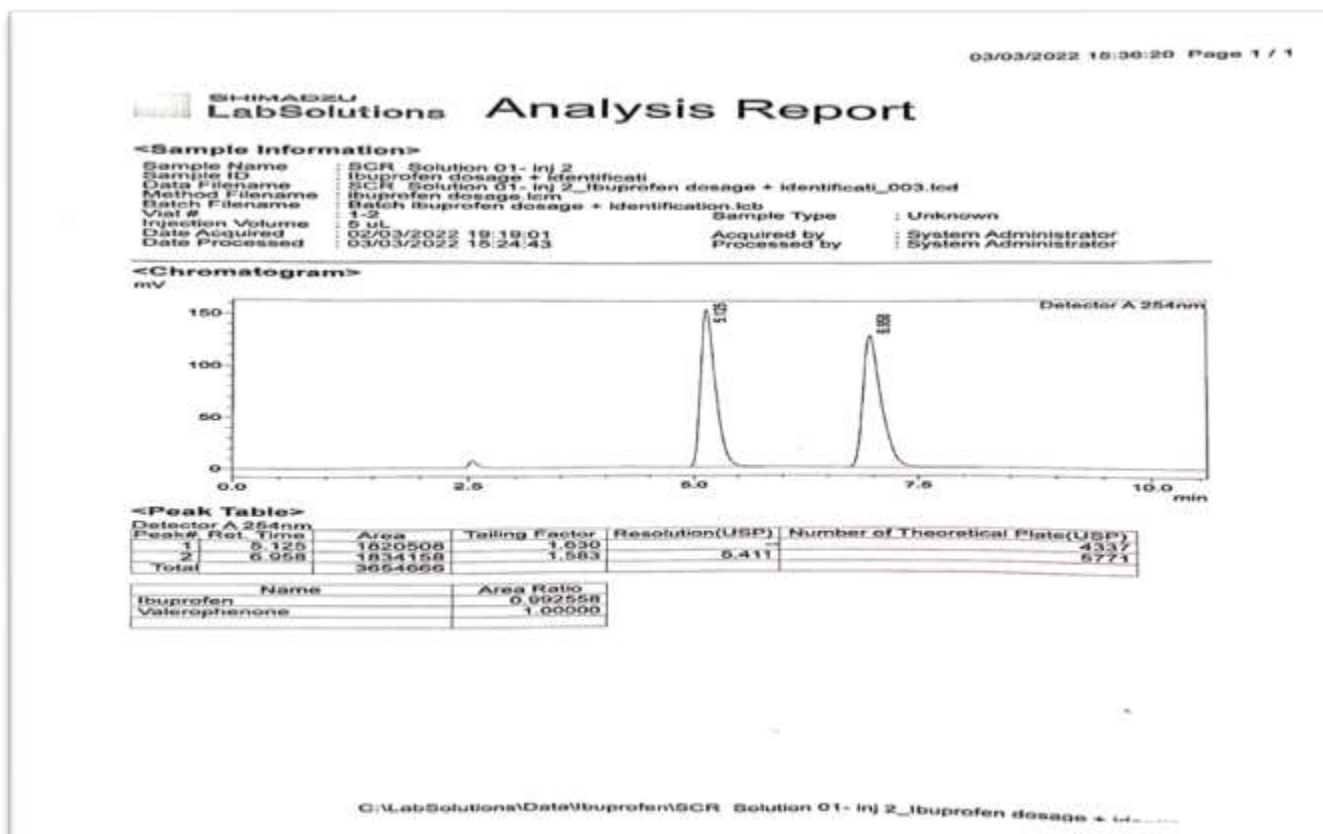


Figure 15 : chromatogramme obtenue par HPLC témoin ibuprofène (lecture 02)

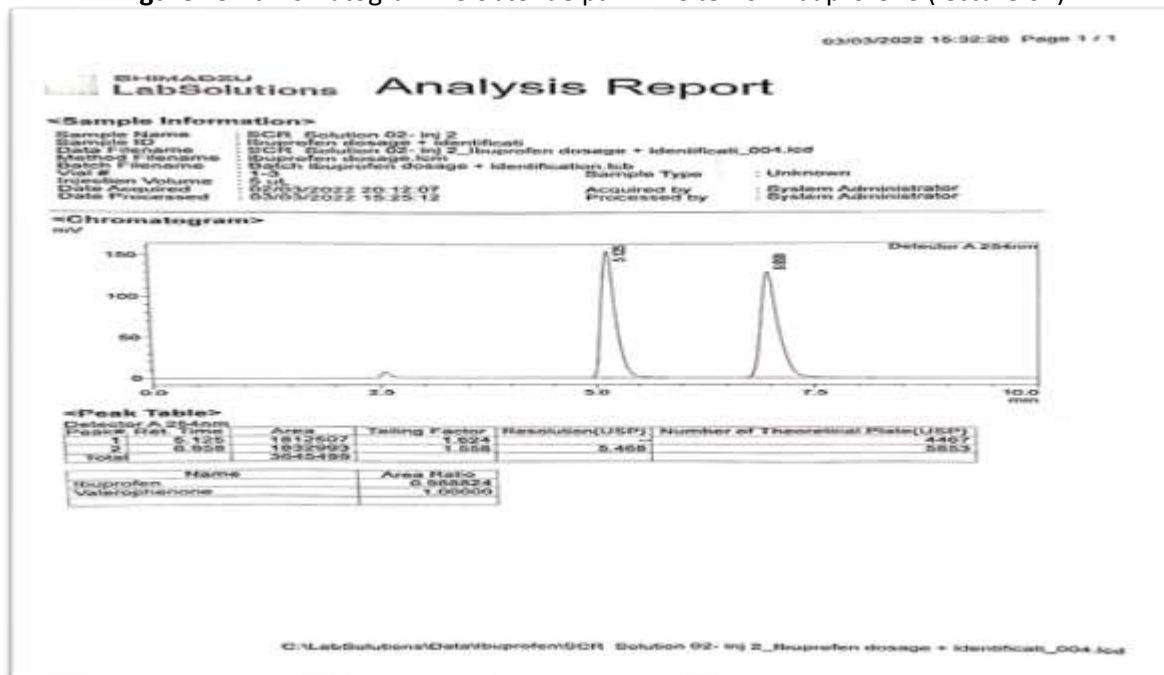


Figure 16 : chromatogramme obtenue par HPLC témoin ibuprofène (lecture 03)

Analyse produit fini ibuprofène 200 mg par HPLC

Chromatogramme obtenue par HPLC du produit finit ibuprofène 200 mg

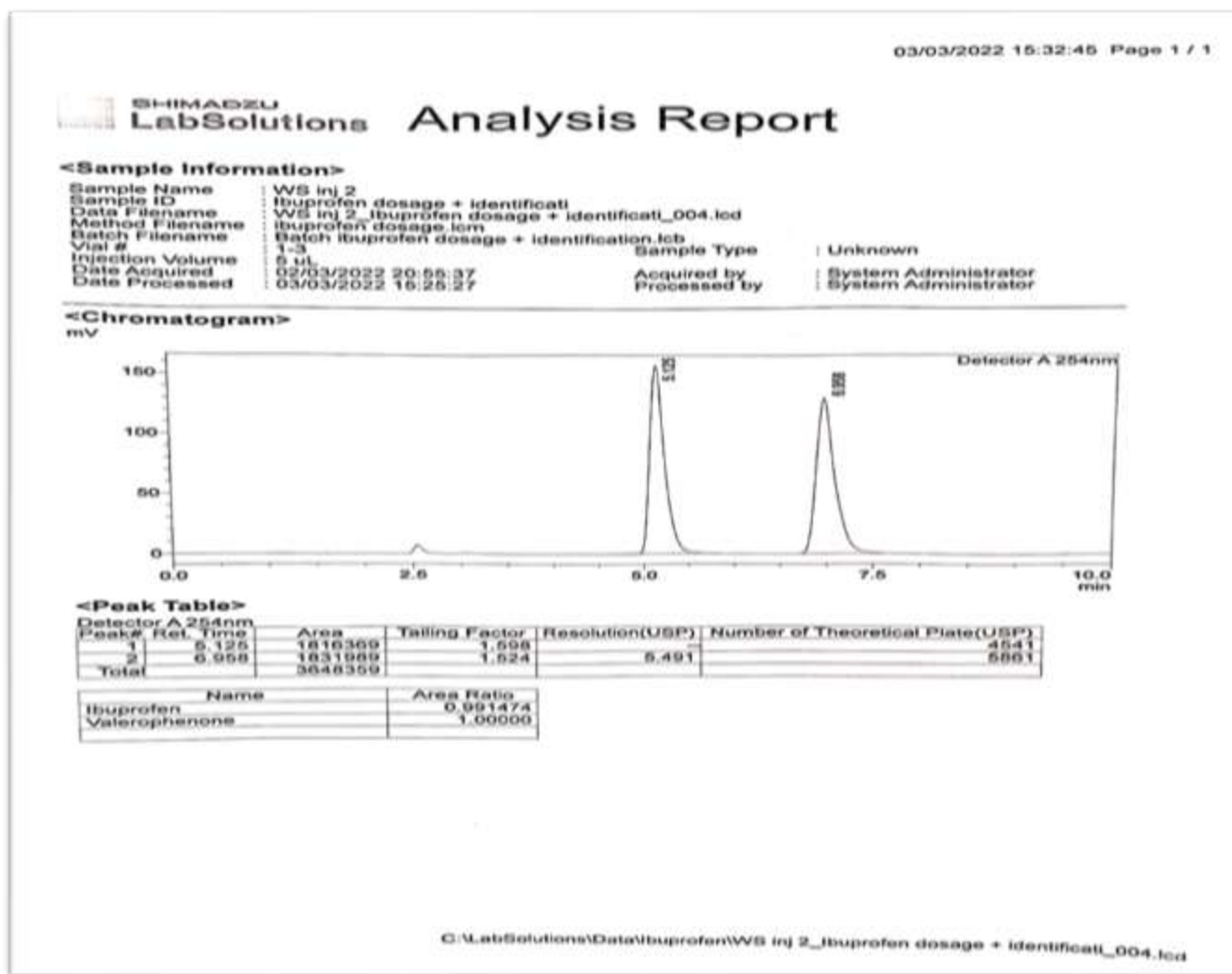


Figure 17 : chromatogramme de produits finit ibuprofène (essai 01)

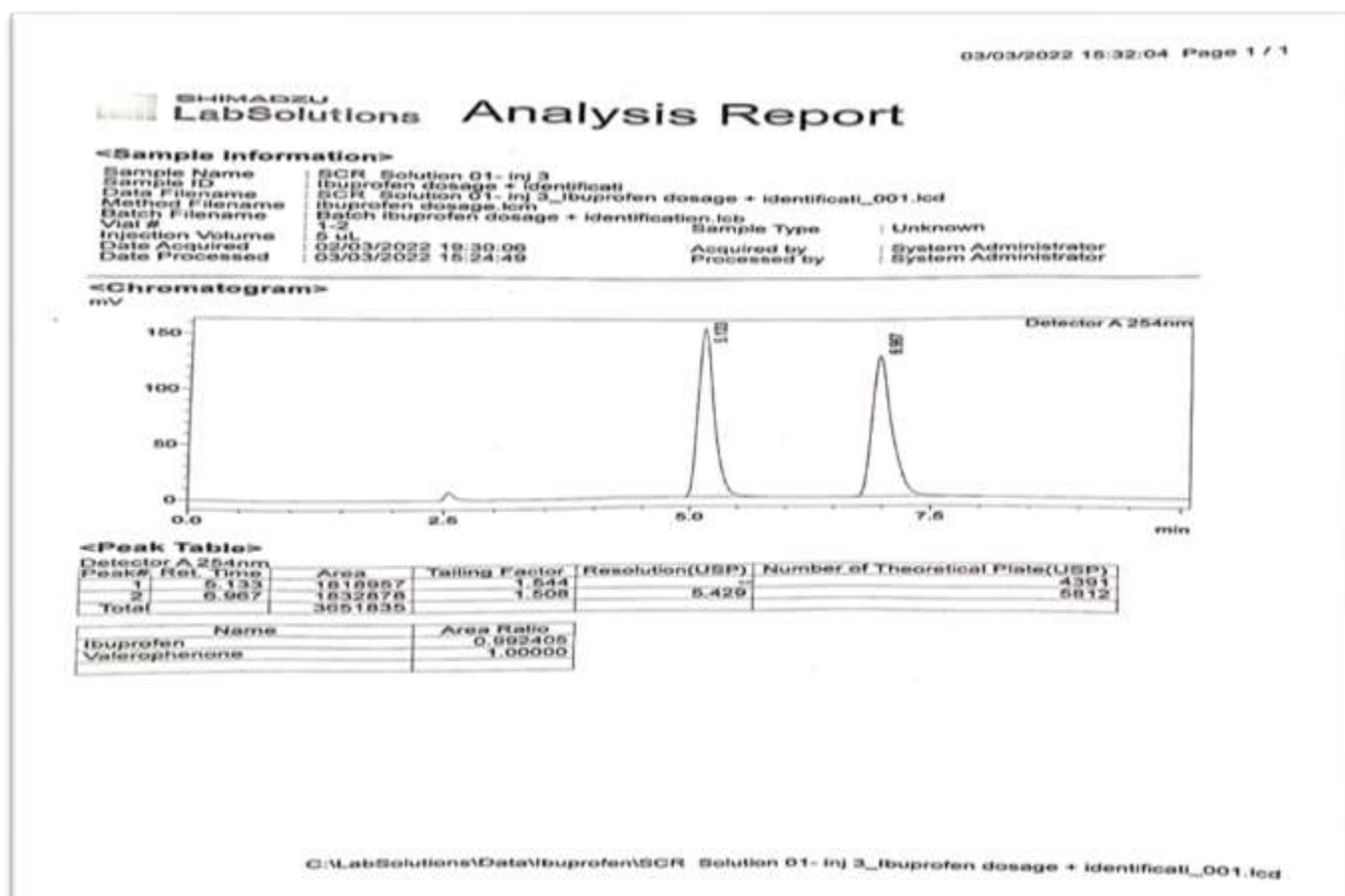


Figure 18 : chromatogramme de produits finit ibuprofène (essai 02)

Tableau 04 : résultat du HPLC de l'ibuprofène 200 mg

	Le principe actif		SCR	
	Air de pic	$T_R(min)$	Air de pic	$T_R(min)$
1	1816369	5.125	1831989	6.958
2	1816396	5.125	1831989	6.958
3	1818957	5.133	1832878	6.967
4	1814949	5.119	1829856	6.925
5	1818534	5.125	1831542	6.911

STD1 : 0.9915398.

STD2 : 0.987836.

E : 0.991893.

$$\% \text{ibuprofène} = \frac{A.E}{A_{SHD}} \times \frac{M_{STD}}{V_{STD}} \times \text{dil srd} \times \frac{VE}{mE} \times \frac{1}{dile} \times \frac{P}{100} \times \frac{(100-TH)}{100} \times 100$$

$$\% = \frac{0.991893}{0.9915398} \times \frac{120.06}{20} \times 1 \times \frac{20}{120.5} \times 1 \times \frac{99.10}{100} \times \frac{(100-0.08)}{100} \times 100$$

$$\% \text{ ibuprofène} = 98.98\%$$

$$\text{➤ Taux de recouvrement} = \frac{STD1}{STD2} \times \frac{m_{STD2}}{m_{STD1}} \times 100$$

$$= \frac{0.9915}{0.9878} \times \frac{120.15}{120.06} \times 100$$

$$= 100.44$$

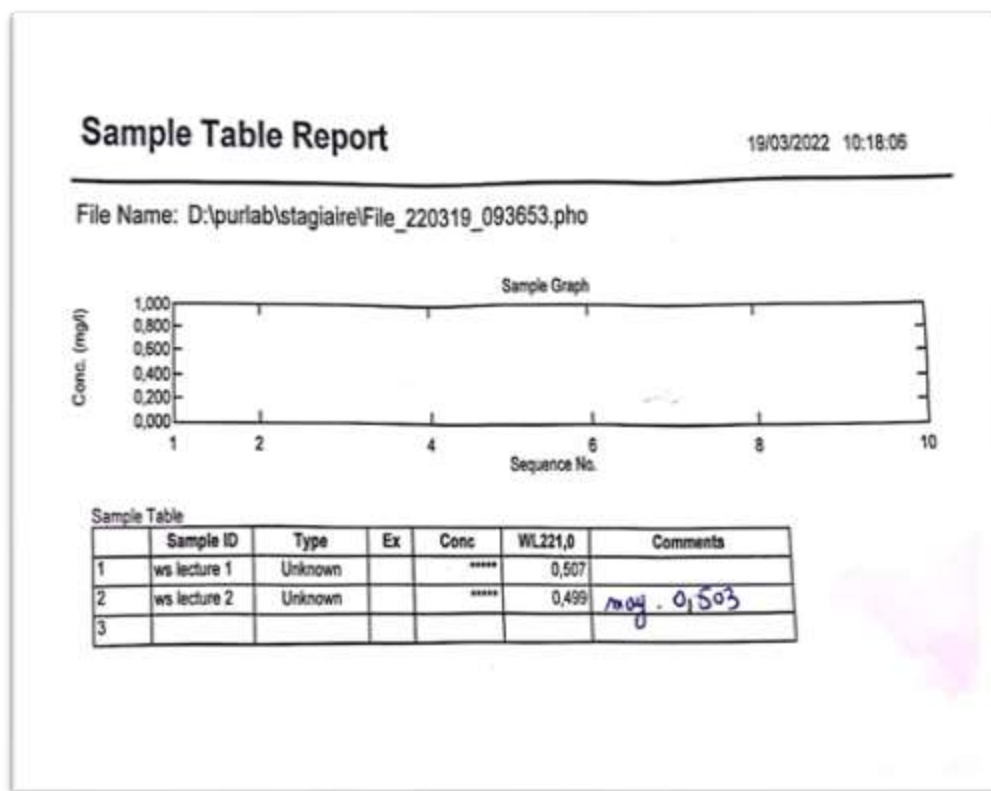
Conforme

200mg  100%

X  98.98%

$$X = 197.96 \text{ mg/cp}$$

Selon la NORME, la valeur de X appartient à l'intervalle $200 \pm 5\%$ (210 à 190 mg/cp), ceci nous a permis de dire que le résultat du dosage de l'ibuprofène 200 mg est conforme.

Résultats du teste de dissolution :**Figure 19 :** Résultat d'absorbance d'ibuprofène**Tableau 05 :** résultat d'absorbance working standard (témoin)

	Lecture 01	Lecture 02	Lecture 03	Moyenne
A_T : absorbance témoin.	0.490	0.495	0.498	0.494

Tableau 06 : résultat d'absorbance d'ibuprofène 200 mg

	A_E : absorbance essai.
Comprimé 01	0.507
Comprimé 02	0.505
Comprimé 03	0.507
Comprimé 04	0.499
Comprimé 05	0.506
Comprimé 06	0.501

$$\% \text{ibuprofène} = \frac{A_{\text{essai}}}{A_{\text{STD(SCR)}}} \times \frac{m_{\text{STD}}}{V_{\text{STD}}} \times \text{dil STD} \times \frac{V_E}{m_E} \times \frac{1}{\text{dil}_E} \times \frac{P}{100} \times \frac{(100-TH)}{100} \times 100$$

$$\% = \frac{0.503}{0.504} \times \frac{4.4}{20} \times \frac{1}{20} \times \frac{20}{4.4} \times \frac{20}{1} \times \frac{99.10}{100} \times \frac{(100-0.08)}{100} \times 100$$

$$\% = 92.82 \%$$

De même on calcule pour les échantillons suivant :

Tableau 07 : résultat de la teneur en ibuprofène

Comprimé	Pourcentage de la teneur en ibuprofène
01	92.82%
02	92.72%
03	96.17%
04	92.07%
05	95.74%
06	92.24%

Aucune unité n'est inférieure à 85% selon pharmacopée européenne la dissolution est donc conforme à la norme

Conclusion

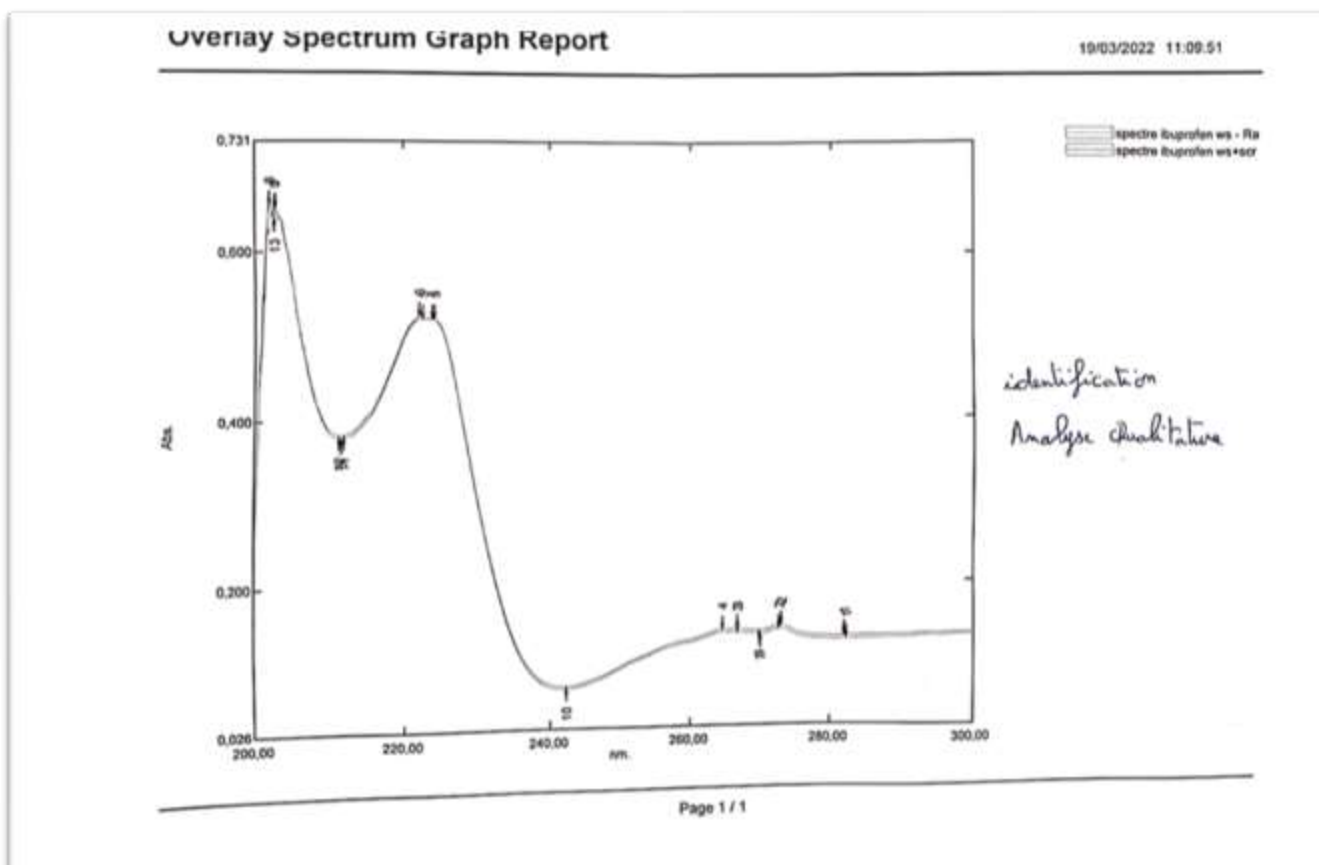
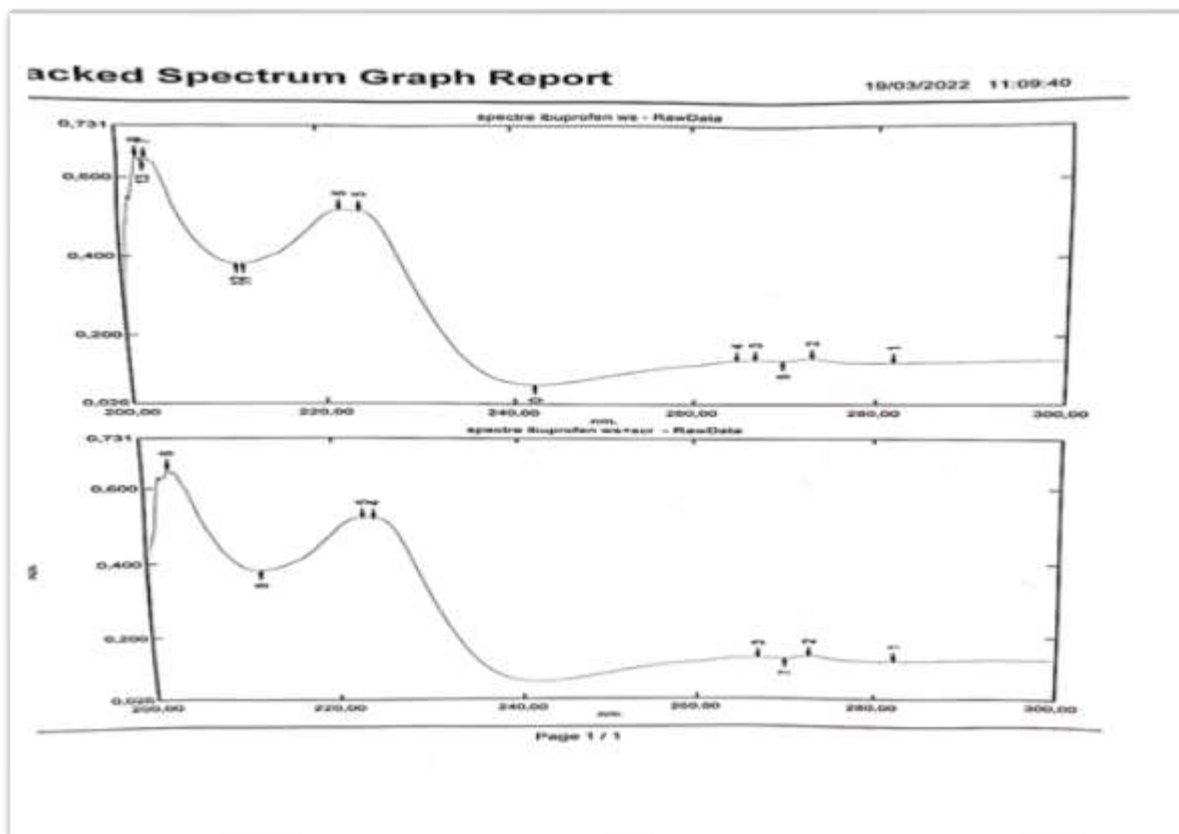
Conclusion

Notre travail consiste à réaliser le contrôle de la qualité d'un médicament au sein de l'unité CPCM. Alger plage chemin des ruines. Les résultats obtenus durant cette étude ont permis d'évaluer la qualité d'ibuprofène 200 mg. Nous avons effectué plusieurs procédés de contrôle en nous référant à la Pharmacopée Européenne 2014 et british 2014 pour démontrer que le médicament est conforme, La qualité du produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production.

Les résultats de cette étude ont permis de connaître la qualité d'ibuprofène 200mg, Les paramètres physico-chimiques montrent que ce médicament répond aux normes exigé par la Pharmacopée Européenne et ne présente aucune insuffisance et le produit répond aux normes de sécurité et de conformité.

Références bibliographiques

1. Lorvellec, S. (1989). Qu'est-ce qu'un médicament?. *Revue Juridique de l'Ouest*, 2(4), 541-549
2. Wikarsa, S. (2008). Génie des produits formules: amélioration des spécifications de l'Ibuprofène, principe actif peu hydrosoluble, par le procédé d'atomisation (Doctoral dissertation, Montpellier 1).
3. Ermer, J., & Miller, J. H. M. (Eds.). (2006). *Method validation in pharmaceutical analysis: A guide to best practice*. John Wiley & Sons
4. Charkaluk, M. L., Kalach, N., El Kohen, R., & Kremp, O. (2005). Utilisation familiale de l'ibuprofène chez l'enfant fébrile: une étude prospective aux urgences d'un hôpital lillois. *Archives de pédiatrie*, 12(1209-1214)
5. Leroy, S., Mosca, A., Landre-Peigne, C., Cosson, M. A., & Pons, G. (2007). Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques?. *Archives de pédiatrie*, 14(5), 477-484
6. Akrich, M. (1996). Le médicament comme objet technique. *Revue internationale de Psychopathologie*, (21), 135-158
7. Azizi, S., Hamidache, N., & Aissaoui, S. E. (2019). Evaluation de la biodégradation de l'ibuprofène et triméthoprim par des microorganismes isolés de différentes origines en utilisant l'HPLC (Doctoral dissertation, Université de Jijel)
8. Ousehal, L., Lakhdar, A., & Elquars, F. (2009). Comparaison de l'effet du paracétamol et de l'ibuprofène sur la douleur orthodontique. *International orthodontics*, 7(2), 193-206
9. Singh, R. (2013). HPLC method development and validation-an overview. *Journal of Pharmaceutical Education & Research*, 4(1).

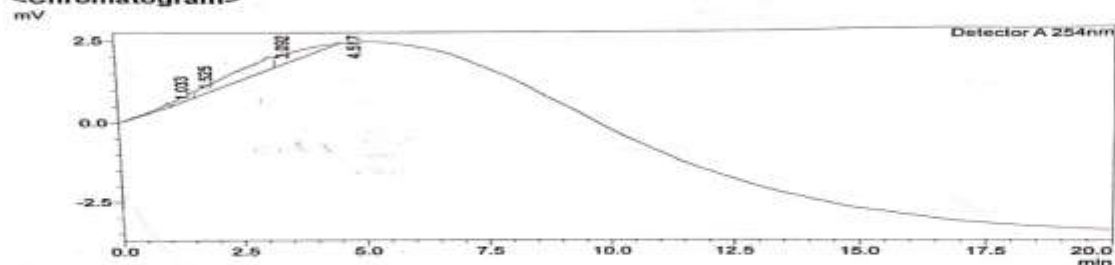


SHIMADZU LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : Blanc
 Sample ID : Ibuprofen dosage + Identification
 Data Filename : Blanc_Ibuprofen dosage + Identification_001.lcd
 Method Filename : Ibuprofen dosage.lcm
 Batch Filename : Batch Ibuprofen dosage + Identification.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 5 µL
 Date Acquired : 02/03/2022 18:38:19
 Date Processed : 02/03/2022 18:58:20
 Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<Peak Table>

Peak#	Ret. Time	Area	Tailing Factor	Resolution(USP)	Number of Theoretical Plate(USP)
1	1.033	2466	0.525		612
2	1.525	4073		0.491	11
3	3.092	28713		0.586	12
4	4.517	15734			
Total		50986			

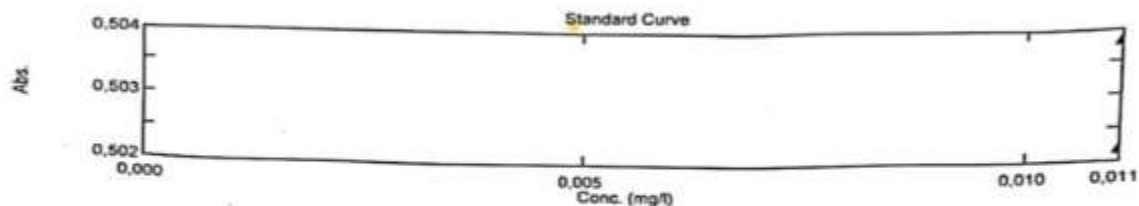
Name	Area Ratio
	0
	0
	0
	0

C:\LabSolutions\Data\Ibuprofen\Blanc_Ibuprofen dosage + Identification_001.lcd

Standard Table Report

19/03/2022 10:17:49

File Name: D:\purlab\stagiaire\File_220319_093653.pho



Standard Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	VL221.0	Wgt.Factor	Comment
1	SCR Solution 1	Std-Repeat		0.011	0.504	1,000	
2	SCR Solution 1-2	Std-Repeat		0.011	0.504	1,000	
3	SCR Solution 1-3	Std-Repeat		0.011	0.504	1,000	
4	SCR Solution 1-4	Std-Repeat		0.011	0.503	1,000	
5	SCR Solution 1-5	Std-Repeat		0.011	0.504	1,000	
6	SCR Solution 1-Avg	Average		0.011	0.504	1,000	
7	SCR Solution 2	Std-Repeat		0.011	0.502	1,000	
8	SCR Solution 2-2	Std-Repeat		0.011	0.501	1,000	
9	SCR Solution 2-3	Std-Repeat		0.011	0.501	1,000	
10	SCR Solution 2-4	Std-Repeat		0.011	0.504	1,000	
11	SCR Solution 2-5	Std-Repeat		0.011	0.503	1,000	
12	SCR Solution 2-Avg	Average		0.011	0.502	1,000	
13							