

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Akli Mohand Oulhadj - Bouira -
Institut de Technologie



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة أكلي محمد أولحاج
- البويرة -
معهد التكنولوجيا

Département de Génie des Procédés

Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme

de Licence professionnalisant en :

Génie Chimique

Thème :

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

Réalisée par :

LARABI Aicha Samar

Encadrée par :

BENHORIA.A

Docteur/ Enseignante

Tuteur de l'entreprise :

SAYEM Farouk

SAIDAL

Année Universitaire : 2018/2019

Remerciement

Nous remercions Allah, notre Dieu qui nous a donné la force et la patience pour accomplir ce travail.

*Nous tenons à exprimer nos remerciements à notre promotrice **Madame le Docteur BENHOURIA Assia** qui a mis toutes ses compétences et ses efforts à notre disposition et pour son suivi régulier ainsi ses conseils précieux pour l'élaboration de ce modeste travail.*

*Nous désirons exprimer notre profonde et vive reconnaissance aux membres des jurys **Madame DAIRI .N et Monsieur BELKACMI .S et Madame BEN HAMADA** d'avoir accepté d'examiner et de juger notre rapport de soutenance.*

*Nous tenons grand merci à tous les personnels de l'entreprise
A notre promoteur et chef de production **Monsieur SAYEM Farouk** de m'avoir transmis
l'esprit de responsabilité, et m'accueillir à réaliser mon projet de fin de cycle.
Au chef de laboratoire **Madame wafa** de m'avoir assisté et prise en charge durant la
réalisation de mon stage.*

*A tous les employeurs de saidal :
Madam HAMDANI Hamida et madame BEN TYEB SOREYA et MONSIEUR LE DRH de
leurs aides et orientations.*

*Nous remercions également notre chef du département **Mme HALEM Zohra et Monsieur MOLAY Saleh Eddine** ainsi que l'ensemble des enseignants du département de génie des procédés **Mme AYAD et Mme Meniche** et les demoiselles samya et karima et fatima aussi
Nadia.*

Je dédie ce travail

A ma chère mère, qui m'a soutenue durant toute ma vie grâce à son amour, son affection et sa patience.

A mon très cher père qui grâce à ses sacrifices, je suis devenu ce que j'ai toujours souhaité.

*A mes collègues : **Younes, Manal , Belkacem, Khaled et brahim, adel** et tous les autres que j'ai étudié avec eux pendant ces trois années A toute ma grande famille, mes oncles mes tantes et tous mes amis surtout ma chère tante et ma grand-mère pour leur motivation et encouragement.*

Sommaire

| | |
|--|----------|
| Remerciement | |
| Liste des figures | |
| Liste des tableaux | |
| Liste des abréviations | |
| Introduction générale..... | 1 |
| Chapitre I : Etude bibliographique | 2 |
| I.1 Présentation de groupe SAIDAL | 2 |
| I.1.1. Historique | 3 |
| I.1.2. Organisation de groupe..... | 3 |
| I.2 Les médicaments | 6 |
| I.2.1. Définition d'un médicament | 6 |
| I.2.2. Les principaux composants d'un médicament..... | 6 |
| I.2.3. Voies d'administration..... | 6 |
| I.2.4. Types des médicaments | 7 |
| I.2.4.1. Définition d'un médicament anti-inflammatoire | 7 |
| I.2.4.1. Types des anti-inflammatoires..... | 8 |
| I.2.4.2. But de l'utilisation | 9 |
| I.3 Les suppositoires | 9 |
| I.3.1 Définition..... | 9 |
| I.3.2 Choix de l'excipient..... | 9 |
| I.3.3 Absorption par voie rectale..... | 9 |
| I.3.4 Avantages et inconvénients de la voie rectale | 10 |
| I.3.4.1. Avantages | 10 |
| I.3.4.2. Inconvénients..... | 10 |
| I.4 Présentation du médicament CLOFENAL | 11 |
| I.4.1 Effets thérapeutiques de CLOFENAL ®100mg..... | 11 |
| I.4.2 Composition du CLOFENAL® 100mg..... | 11 |
| I.4.2.1. Principe actif (Diclofénac Sodique) | 11 |
| I.4.2.2. Excipients lipophiles Suppo cire® AM..... | 12 |

| | |
|--|----|
| Chapitre II : Méthodes et matériels | 20 |
| II.1 Procédé de fabrication de CLOFENAL ® 100mg | 20 |
| II.2 Contrôle qualité | 23 |
| II.2.1 Contrôle physico-chimique | 23 |
| II.2.1.1 Matières premières..... | 23 |
| II.2.1.2 (principe actif (Diclofénac Sodique)) | 23 |
| II.2.1.3 Excipient (Glycérides hémi synthétiques ou SUPPOCIRE® AM) | 28 |
| II.2.1.4 Produit au cours de fabrication | 36 |
| II.2.1.5 Produit fini suppositoire CLOFENAL..... | 37 |
| | |
| Chapitre III : Résultats et discussions | 42 |
| III.1 Contrôle qualité | 42 |
| III.1.1 Contrôle physico chimique..... | 42 |
| II.1.1.1 Matière première Principe actif (Diclofénac Sodique) | 42 |
| III.1.1.2 Matière première excipient (Suppo cire AM)..... | 44 |
| III.1.1.3 Produit au cours de fabrication | 47 |
| III.1.1.4 Produit fini | 48 |
| Conclusion générale | 49 |
| Références bibliographiques | |
| Annexes | |

Listes des figures

| | |
|---|----|
| Figure I.1: Groupe SAIDAL..... | 2 |
| Figure I.2: Filiales de groupe..... | 4 |
| Figure I.3: Voies d'administrations..... | 7 |
| Figure I. 4: Inflammation causée par une blessure..... | 8 |
| Figure I.5: Boîte du suppositoire CLOFENAL..... | 11 |
| Figure I.6: Structures générales des Glycérides..... | 13 |
| Figure II.1: Fondoir..... | 20 |
| Figure II.2: Cuve de préparation..... | 21 |
| Figure II.3: Cuve d'homogénéisation..... | 21 |
| Figure II.4: Conditionnements de produit fini..... | 22 |
| Figure II.5: Principe actif (Diclofénac Sodique)..... | 24 |
| Figure II.6: Test de solubilité de PA..... | 24 |
| Figure II.7: Spectrophotomètre infrarouge..... | 25 |
| Figure II.8: Spectrophotomètre UV/Visible..... | 26 |
| Figure II.9: (a) Dessiccateur, (b) cristalliseur..... | 27 |
| Figure II.10: Suppo cire [®] AM..... | 28 |
| Figure II.11: Solubilité de suppo cire..... | 29 |
| Figure II.12: Plaque au gel de silice..... | 30 |
| Figure II.13: Four à moufle..... | 34 |
| Figure II.14 : Di minéralisateur..... | 35 |
| Figure II.15: Test de point de fusion..... | 35 |
| Figure II.16: Suppositoire au cours de fabrication..... | 36 |
| Figure II.17: Dosage de suppositoire par titrimétrie..... | 37 |
| Figure II.18: Le produit fini..... | 37 |
| Figure II.19 : Liquéfaction du suppositoire..... | 38 |
| Figure II. 20: Désagrégation du suppositoire..... | 39 |
| Figure III. 1 : Chromatographie obtenue de Suppo cire AM..... | 45 |
| Figure III.2: (A) L'indice de peroxyde, (B) l'indice d'acide, (C) l'indice d'hydroxyle, (D) l'indice d'iode..... | 46 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I.1: Propriété physique chimique de diclofénac sodique | 13 |
| Tableau III.1: Résultats des caractères organoleptiques de Diclofénac. | 42 |
| Tableau III.2: Résultats d'identification de Diclofénac Sodique..... | 42 |
| Tableau III.3: Résultats d'identification par infrarouge. | 43 |
| Tableau III.4: Résultats des essais limites du Diclofénac sodique..... | 43 |
| Tableau III.5: Résultats des caractères organoleptiques de Suppo cire. | 44 |
| Tableau III.6 : Résultats d'identification de l'excipient..... | 45 |
| Tableau III.7: Résultats des rapports frontaux des taches..... | 45 |
| Tableau III.8: Résultats des essais limites de suppo cire. | 46 |
| Tableau III. 9: Résultats d'analyse de produit au cours de fabrication. | 47 |

Abréviation

AC : Article de conditionnement

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

AIS : Anti-inflammatoires Stéroïdiens

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CQ : Contrôle de qualité

DCI : Dénomination Commerciale International

PA : Principe actif

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

PF : Produit fini

Ppm : Partie par million

Ph.Eur : Pharmacopée Européenne

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

SNIC : Société Nationale des Industries Chimiques

SCR : Substance Chimique de Référence

UICPA : Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA, en anglais IUPAC pour International Union of Pure and Applied Chemistry).

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier un élément important dans le système de la santé, son activité et ses produits sont soumis aux lois, et aux règlements qui s'appliquent à la mise au point, à la fabrication, et au contrôle qualité [1].

Les produits pharmaceutiques indépendamment de leur forme galénique, leur processus de fabrication, leur formulation et leur voie d'administration doivent respecter les exigences de base pour assurer la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité de produit.

En effet, le marché algérien du médicament occupe une place très importante dans l'Afrique du nord par la société SAIDAL qui dispose d'un potentiel humain et moyen important.

L'objectif de la réalisation de ce travail est de suivre la fabrication d'un médicament sous forme d'un Suppositoire CLOFENAL[®]100 mg (médicament anti inflammatoire), et de contrôler sa qualité tout en passant par les matières premières et le produit au cours de fabrication et le produit fini.

Ce travail s'organise donc autour de trois chapitres :

- Le premier est consacré à une étude bibliographique générale sur SAIDAL, généralités sur les médicaments ainsi les suppositoires et leurs processus de fabrication.
- La seconde porte sur la description de contrôle physico-chimique utilisé.
- Le troisième est réservé aux résultats obtenus, les discuter et les comparer aux normes de la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition (2014).

On a été réalisé au niveau du site de production Gué de Constantine du groupe SAIDAL durant la période février - juin de l'année 2019.

Chapitre I : Etude bibliographique

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'est dotée d'un outil réglementaire et normatif permettant d'assurer la qualité de ses produits : les bonnes pratiques de fabrication, c'est un système d'assurance de la qualité obligatoire établie par la commission Européenne en 1992 afin de fabriquer et de contrôler les médicaments selon des règles et des procédures préétablies et systématiques permettant de mettre à la disposition du malade.

Le groupe pharmaceutique SAIDAL s'active par tradition à améliorer son image civique à travers la recherche permanente du bien-être de la population dont les besoins et, les exigences.

I.1 Présentation de groupe SAIDAL

SAIDAL est une société par actions, au capital de 2 500 000 000 dinars algériens ; 80 % du capital sont détenus par l'état et les 20 % restants ont été cédés en 1999 par le biais de la bourse à des investisseurs institutionnels. Organisé en groupe industriel, elle a pour mission de développer, de produire et de commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain. Le groupe a pour objectif stratégique de consolider sa position de leader dans la production de médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics [1].



Figure I.1: Groupe SAIDAL.

I.1.1. Historique

SAIDAL a été créé 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 a été également transféré en 1988, le Complexe Antibiotique de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques). En 1989, et à la suite de la mise en œuvre des réformes économiques, elle 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 des sociétés nouvelles ou des filiales. En 1997, la société 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, elle a augmentée sa part dans le capital de SOMIDAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPCHO est passée de 38,75% à 44,51%. En 2011, elle a augmentée sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%. En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : Pharmal, Antibiotical et Biotic [2].

I.1.2. Organisation de groupe

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes Sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation comportant [3].

- **La direction générale du groupe**

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales

- Direction de la Stratégie et de l'organisation ;
- Direction du Marketing et des ventes ;
- Direction du Centre de Recherche et Développement(C.D.R)
- Direction de l'assurance Qualité ;
- Direction des Affaires Pharmaceutiques ;Etc.

- **Les filiales du groupe**

SAIDAL a plusieurs filiales sur le territoire national : filiale FARMAL, filiale BIOTIC, filiale ANTIBIOTILAL, et autre. La figure I.2 présente les différentes filiales, leur emplacement et les médicaments fabriqués dans chacune.

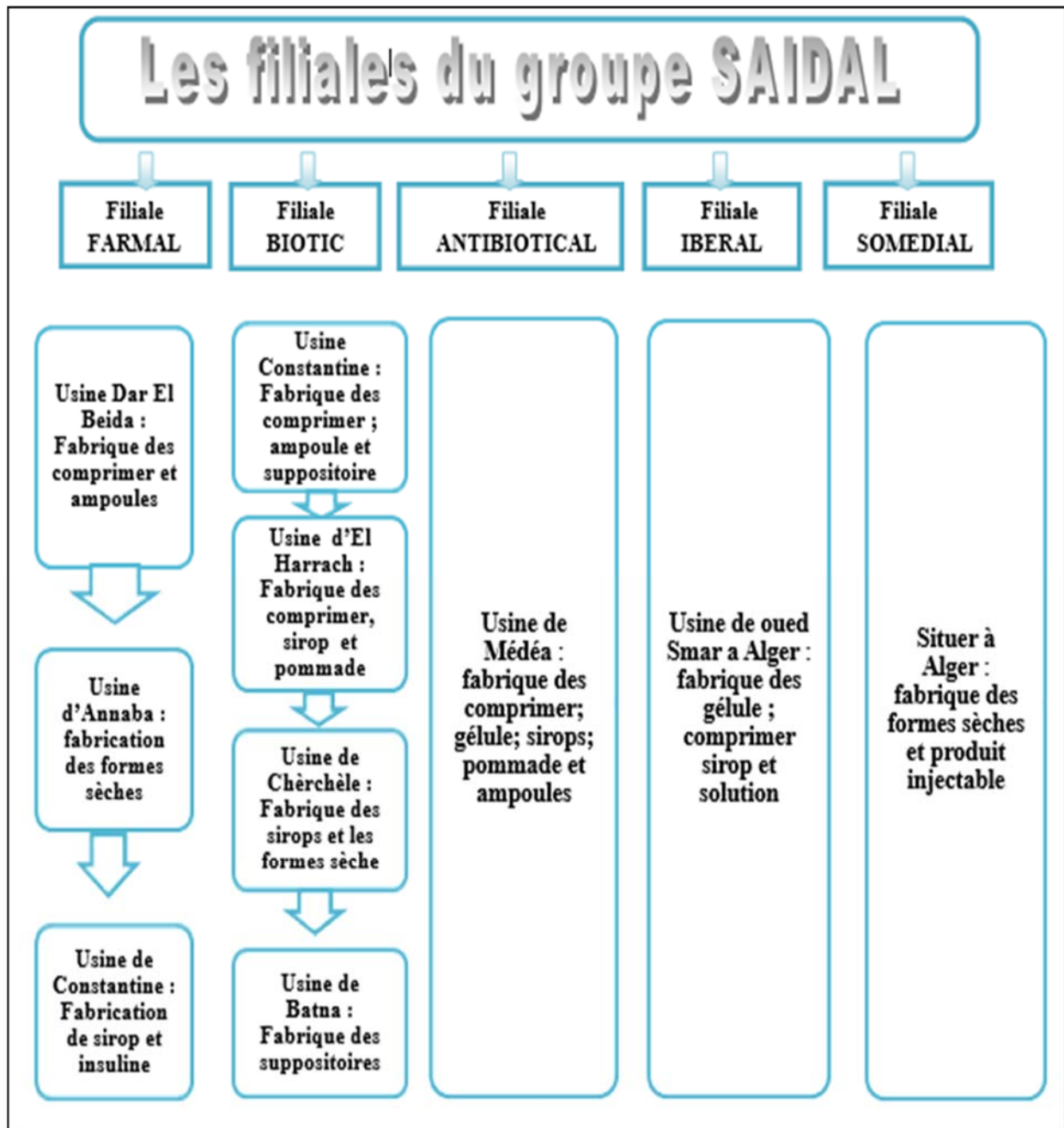


Figure I.2: Filiales de groupe.

- **Sites de production**

SAIDAL compte 9 usines de production [4].

- **Site de production de Dar El Beida**

Cette unité elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : comprimés, gélules, sirops (solutés buvables), forme pâteuses (pommades, gel, crème) suspension buvable, sels, et solution dermique.

➤ **Site de production de Médéa**

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicillinique et non pénicilliniques. Le complexe antibiotique de Médéa produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

➤ **Site de production de Constantine**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes liquides. L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops.

➤ **Site de production de Constantine Unité d'Insuline**

L'unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapide), lente (Basal).

➤ **Site de production Cherchell**

Elle dispose de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

➤ **Site de production Batna**

Elle est consacrée à la production des suppositoires.

➤ **Site de production d'Annaba**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

➤ **Site de production El Harrach**

L'usine El Harrach dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés dragées.

➤ **Site de production Gué de Constantine GDC**

Il se compose de deux parties distinctes : une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules, gélule et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité [2]. Ce site dispose :

- ✓ Des ateliers de fabrication des formes galéniques sèche.
- Atelier de fabrication des suppositoires.
- Atelier de fabrication des gélules et des comprimés médicament (Non obligatoirement stérile).
- ✓ Et des ateliers de fabrication des formes galéniques liquides.
- Atelier des solutés massifs poches médicament (obligatoirement stérile).
- Atelier de fabrication des ampoules buvables médicament (Non obligatoirement stérile).

I.2 Les médicaments

I.2.1. Définition d'un médicament

Un médicament est une substance possédant des propriétés curatives ou préventives à guérir, soulager ou prévenir les maladies. Il contient à la fois la notion de guérison et de prévention [5].

I.2.2. Les principaux composants d'un médicament

Un médicament est constitué d'un ou plusieurs principes actifs d'origine animale, végétale, minérale ou chimique synthétique, possédant l'effet thérapeutique, et d'excipients nécessaires à la fabrication du produit [6].

- **Le principe actif**

Est le principal constituant d'un médicament .Il confère à ce dernier ses propriétés curative et préventives, il peut être d'origine animale, végétale ou chimique [7].

- **L'excipient**

Les excipients sont tous les éléments entrant dans la composition d'un médicament, autres que le principe actif, sont généralement des excipients [8]. L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présente pas d'effet curatif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit tel que la stabilité, le profil biopharmaceutique.

I.2.3. Voies d'administration

L'administration des médicaments permet d'acheminer le principe actif à son site d'action. Il existe plusieurs voies d'administrations des médicaments [9].

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

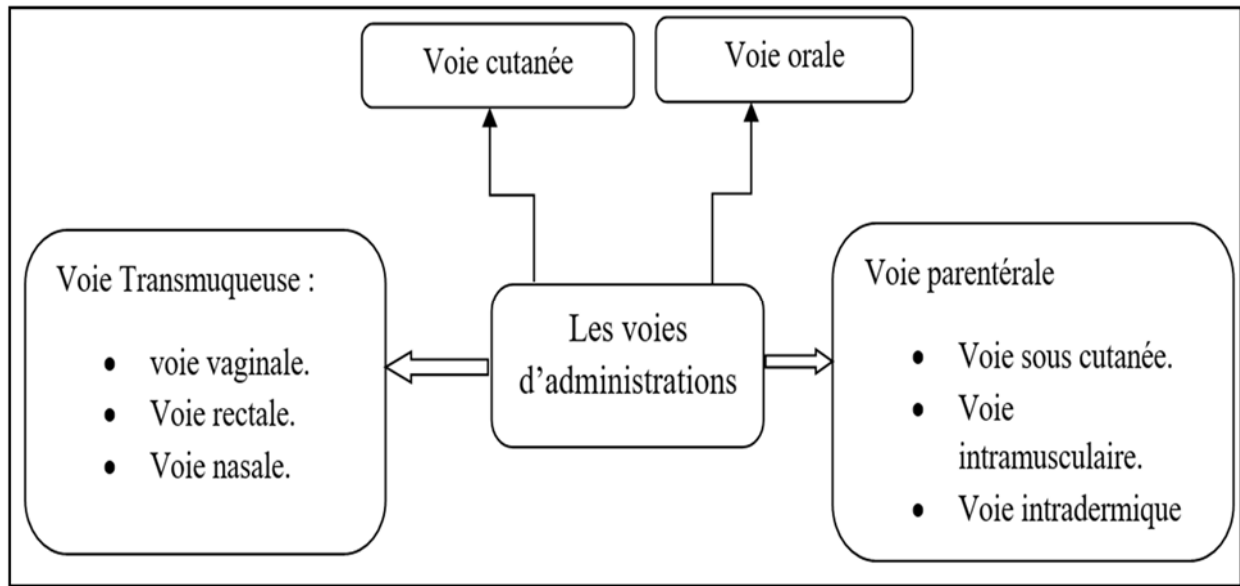


Figure I.3: Voies d'administrations.

I.2.4. Types 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 [10].

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

Parmi les types des médicaments cités ci-dessus, nous allons focaliser dans notre travail sur les anti-inflammatoires.

I.2.4.1. Définition d'un médicament anti-inflammatoire

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

- **Inflammation**

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

La réaction inflammation est caractérisée par quatre signes cardinaux (rougeur, douleur, tumeur, chaleur) (voir figure I.4) [11].

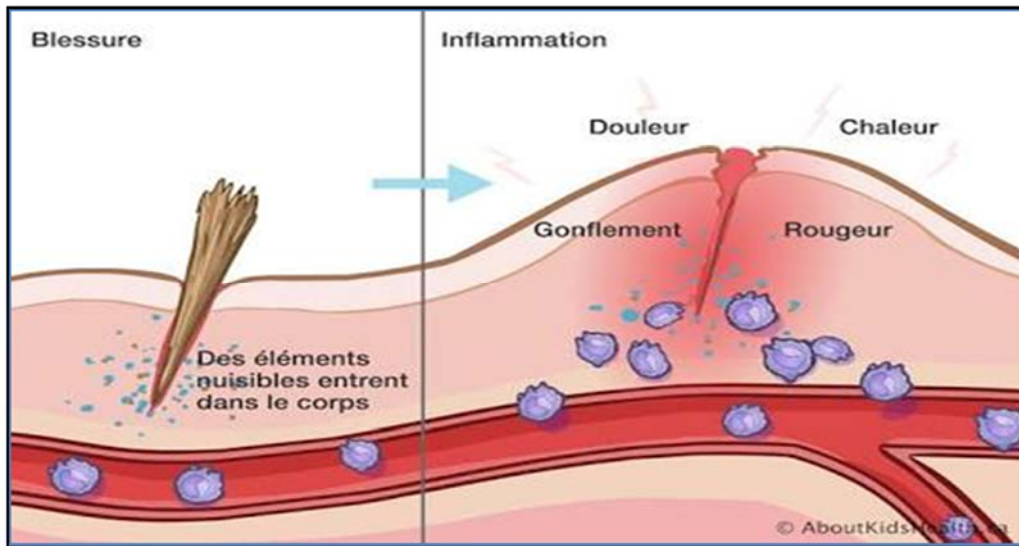


Figure I.4: Inflammation causée par une blessure.

I.2.4.1. Types des anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires se subdivisent en deux grandes familles :

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

✚ Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les AIS (Anti-inflammatoires stéroïdiens) sont des dérivés des hormones stéroïdes des corticoïdes qui antagonisent le processus inflammatoire, empêchant l'activation de la phospholipase qui libère l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane cellulaire [12].

✚ 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 forment un ensemble de composés chimiques très hétérogènes, mais tous dépourvus des noyaux stéroïdes [13].

I.2.4.2. But de l'utilisation

C'est de suspendre ou de ralentir la réaction inflammatoire. Ils sont utilisés lorsque la réaction inflammatoire est exagérée et chronique [14].

Parmi les types des médicaments, nous allons focaliser dans notre travail sur les suppositoires.

I.3 Les suppositoires

I.3.1 Définition

Les suppositoires sont des préparations médicamenteuses leurs formes coniques. Leurs consistances solides ainsi que leurs petits volumes sont adaptés à l'administration par voie rectale où ils fondent et se liquéfient à la température du corps. Ils sont utilisés en vue d'une action locale ou systémique. Ils contiennent un principe actif dispersé ou dissout dans un excipient simple ou composé qui est suivant le cas, soluble ou dispensable dans l'eau ou qui fond à la température du corps.

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

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

Excipients hydrophiles : le mélange gélatine-glycérine [15].

I.3.2 Choix de l'excipient

Le choix de l'excipient est très important pour permettre la bonne fabrication du suppositoire et assurer l'activité du principe actif. Ainsi il doit présenter quelques caractéristiques dont nous pouvons citer.

- L'inertie par rapport au rectum.
- Libération lente des PA pour une action locale.
- Libération rapide des PA pour une action systémique.
- Point de fusion proche de la température rectale.

I.3.3 Absorption par voie rectale

La muqueuse rectale à un pouvoir d'absorption pratiquement semblable à celui de la muqueuse de l'intestin grêle, mais la surface absorbante est limitée [16].

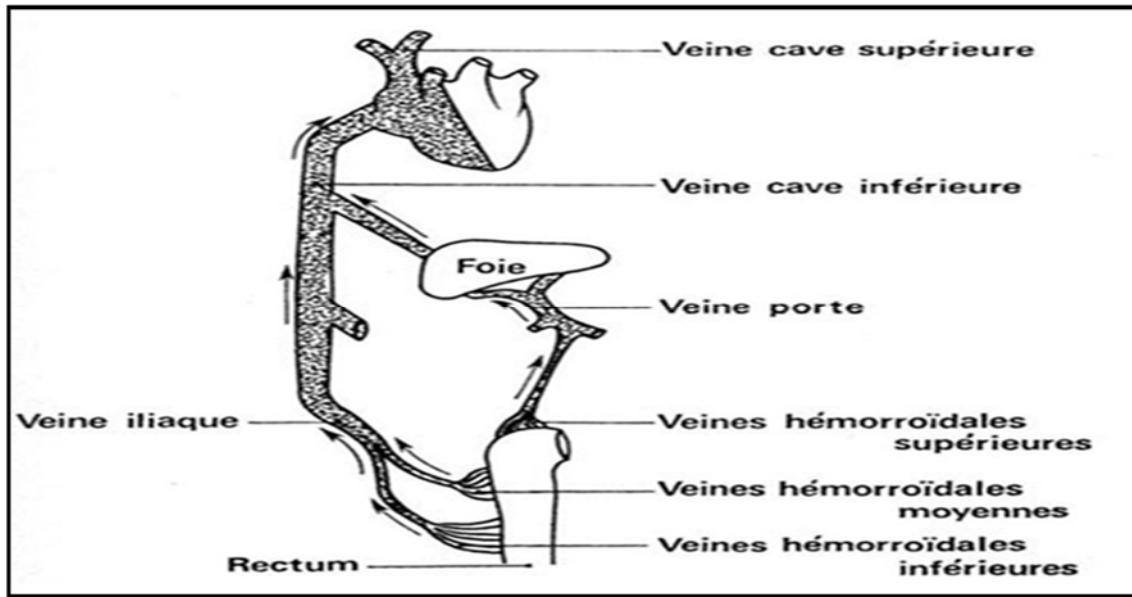


Figure I.6 : Absorption des suppositoires par voie rectale.

I.3.4 Avantages et inconvénients de la voie rectale

La voie d'administration des suppositoires est la voie rectale celle-ci, présente les avantages et les inconvénients suivants :

I.3.4.1. Avantages

La voie rectale représente un avantage en ce qui concerne l'absorption du principe actif car une bonne partie ne passe pas par le foie, puisque le foie par son pouvoir de détoxification, dégrade de nombreux principes actifs [17].

- L'absorption rapide de certains principes actifs.
- Facilité d'administration chez les malades alités, les enfants, les nourissants en particulier.
- Eviter le goût désagréable...etc.

I.3.4.2. Inconvénients

- Irritation de la muqueuse rectale
- Résorption incomplète du principe actif.
- Rejet physiologique chez certains patients

I.4 Présentation du médicament CLOFENAL

Le produit choisi pour notre rapport est un suppositoire : une boîte de 10 suppositoires, portant l'inscription « CLOFENAL® 100 mg » comme le montre la photo ci-dessous [18].

- CLOFENAL® est le nom commercial du DICLOFENAC fabriqué par l'usine de Gué de Constantine de la filiale Biotic du groupe pharmaceutique SAIDAL depuis 1996. Ce sont des suppositoires dosés à 100 mg de Diclofénac sodique (principe actif), classé parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et destinés uniquement aux adultes (pharmacopée Européenne)
- CLOFENAL® : c'est la dénomination commerciale.
- DICLOFENAC : La Dénomination Commune Internationale (DCI).



Figure I.5: Boîte du suppositoire CLOFENAL.

I.4.1 Effets thérapeutiques de CLOFENAL® 100mg

Ce médicament est utilisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement symptomatique [19].

- Des rhumatismes inflammatoires ;
- De l'arthrose...Etc.

I.4.2 Composition du CLOFENAL® 100mg

Selon la Pharmacopée Européenne, le CLOFENAL® 100 mg est composé d'un :

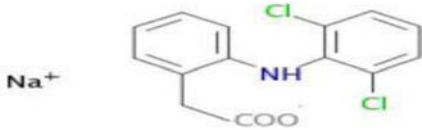
- **Principe actif** : Diclofénac Sodique dont la dose est 100 mg/suppositoire.
- **Excipient** : Glycérides Hémi Synthétique (Suppo cire® AM).

I.4.2.1. Principe actif (Diclofénac Sodique)

Le principe actif de CLOFENAL est « Diclofenacum-natricum » nommé Diclofénac 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.

- **Propriétés physico-chimique du Diclofénac Sodique** [20].

Tableau I.1: Propriétés physico-chimique de Diclofénac sodique

| | |
|---|---|
| Caractères organoleptiques et solubilité | Poudre cristalline à faiblement jaunâtre, assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone. |
| Structure chimique |  |
| Dénomination chimique | (2-[2,6-dichlorophenyl] amino] acétate de sodium |
| Formule brute | C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂ Na |

I.4.2.2. Excipients lipophiles Suppo cire[®] AM

L'excipient utilisée dans notre préparation est un excipient lipophile caractériser par :

- ✓ Point de fusion, sa propre stabilité physico-chimique.

Les excipients lipophiles sont les substances couramment appelées corps gras. La plupart des corps gras utilisés en pharmacie galénique sont des glycérides. Ces excipients sont aussi des huiles hydrogénées mais contiennent une certaine quantité de triglycérides, mono et de di glycéride qui permettent l'incorporation de petites quantités de solution aqueuse de médicaments. Parmi les excipients lipophiles largement utilisés sont : glycérides hémi synthétique, beurre de cacao et glycérides saturés [21].

L'excipient a été choisi pour la fabrication de CLOFENAL est :

- **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

C₂H₅OH. Chauffés à 50°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 °C et ne doit pas s'écarter de plus de 2°C de valeur nominale. Ils existent en différentes qualités avec des points de fusion variant de 35° C à 42 ° C.

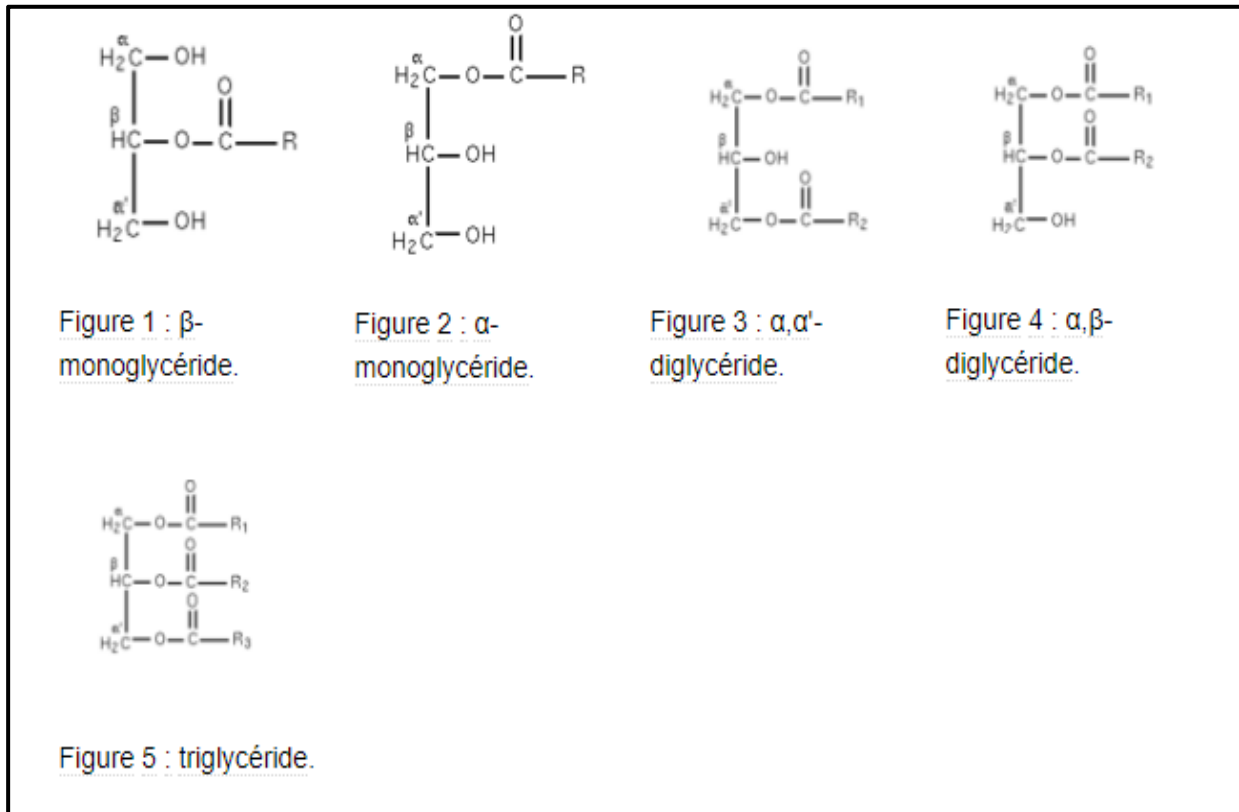


Figure I.6: Structures générales de glycéride.

Chapitre II : Méthodes et matériels

Avant de commercialiser un médicament sous la forme d'un suppositoire, il faut assurer sa qualité. Divers tests sont nécessaires afin d'effectuer le contrôle qualité d'un médicament.

II.1 Procédé de fabrication de CLOFENAL ® 100mg

La préparation de produit s'effectue en 5 étapes :

➤ **Étape 1 : Pesée des matières premières**

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

➤ **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 II.1: 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 (80 tours/minutes) à une température de 40°C pendant 20 minutes.



Figure II.2: Cuve de préparation.

➤ **Étape 4 : Homogénéisation du mélange**

Le mélange « Suppo cire[®] AM +Diclofénac 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.



Figure II.3: Cuve d'homogénéisation.

➤ **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 films 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.
- **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 II.4: Conditionnements de produit fini.

II.2 Contrôle qualité

Le contrôle qualité des médicaments est un ensemble des mesures qui permet de savoir si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes :

- Aux exigences du marché ;
- A la demande du client ;
- Au cahier des charges de l'entreprise [17].

Le contrôle des matières premières et des produits finis est obligatoire. On a quatre types de ce dernier :

- Contrôle physico-chimique.
- Contrôle microbiologique.
- Contrôle toxicologique.
- Contrôle de stabilité.

II.2.1 Contrôle physico-chimique

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier sa qualité pharmaceutique mise sur le marché. Ils sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques (Pharmacopée européenne, 2014).

II.2.1.1 Matières premières

II.2.1.2 (principe actif (Diclofénac Sodique))

L'objectif de ces tests est de confirmer l'identité d'une substance par une comparaison avec les normes.

a. Caractères organoleptique

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

➤ Aspect

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



Figure II.5: Principe actif (Diclofénac Sodique).

➤ **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.

• **Produits utilisés**

- Méthanol.
- Ethanol.
- Acétone.

• **Matériels**

- Quatre tubes à essai.
- Agitateur.

• **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.

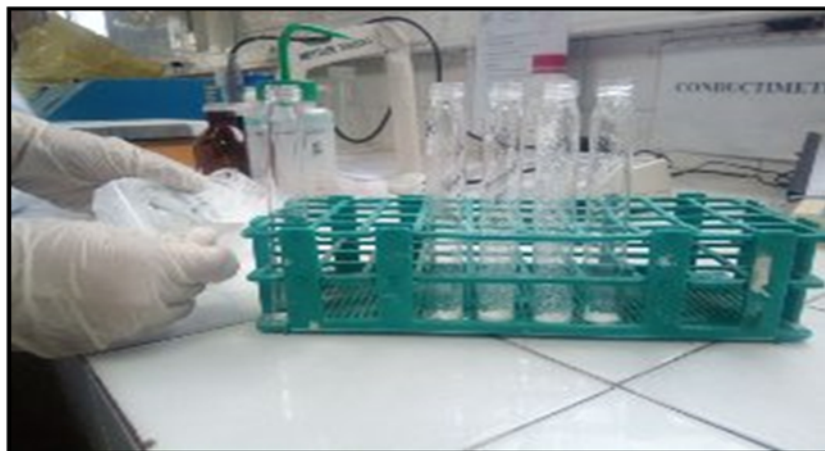


Figure II.6: Test de solubilité de PA.

b. 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 Diclofénac sodique dans le spectrophotomètre infrarouge. Le spectre obtenu est comparés avec le spectre SCR (Substance Chimique Référence).



Figure II.7: Spectrophotomètre infrarouge.

➤ **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.
- Méthoxy phényle acétique $C_9H_{10}O_3$.

• **Matériels**

- Fiole de 20 mL.

• **Mode opératoire**

Dissoudre 60 mg de Diclofénac sodique dans une fiole de 20 mL dans un volume de 0.5 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.

c. Essais limites

➤ **Dosage de principe actif**

Le dosage du principe actif aussi fondamental car il permet de s'assurer de la présence du Médicament en concentration similaire aux normes du produit.

• **Produits utilisés**

- Méthanol.

• **Matériels**

- Fiole 25 mL.

- Spectrophotométrie Ultra-violet/visible.

- Cuve quartz.

• **Mode opératoire**

Dans une fiole de 25 mL, dissoudre 1.25 g de PA dans du méthanol, compléter jusqu'au trait de gauge du même solvant. La solution limpide obtenue est diluée et analysée par la spectroscopie UV / Visible à une longueur d'onde $\lambda=440\text{nm}$.



Figure II.8: Spectrophotomètre UV/Visible.

➤ **Perte à la dessiccation**

C'est la perte de la masse exprimée en pourcentage, elle permet de déterminer la quantité ou le taux d'humidité que la substance possède.

• **Matériels**

- Capsule.

- Dessiccateur.

- Etuve.

- Balance analytique.

- **Mode opératoire**

- Un cristallisoir vide bien nettoyé est mis dans un dessiccateur pendant 15 minutes. Son poids est déterminé (P_v).
- Mettre une quantité de PA dans le cristallisoir ($P_e=1g$).
- Le cristallisoir de masse $P_1=P_v+P_e$ est placée dans une étuve pendant 3h à une température de $100^{\circ}C$ à $105^{\circ}C$.
- Une deuxième pesée de masse est effectuée après 3h : P_2 .

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

$$\text{perte} = (P_1 - P_2) / P_e \times 100 \quad (\text{II.1})$$

P_v : poids du cristallisoir vide en g.

P_e : pesée de la matière première (Diclofénac Sodique) en g.

P_1 : poids du cristallisoir vide +poids de l'échantillon en g.

P_2 : poids du cristallisoir vide +poids de l'échantillon (après 3h dans l'étuve) en g.

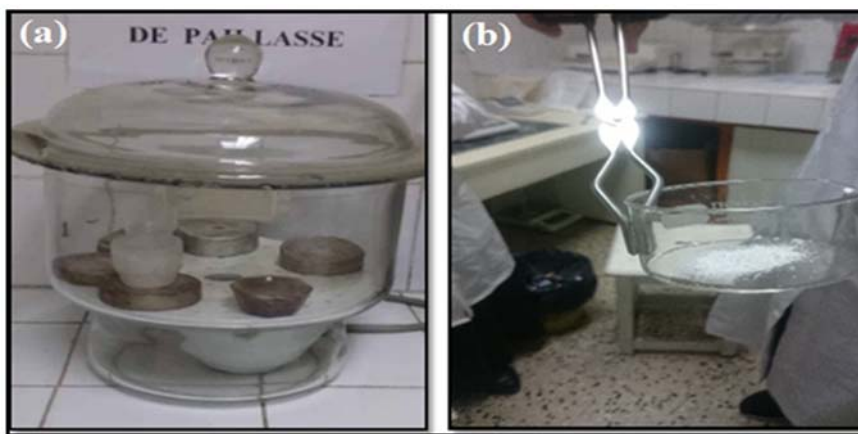


Figure II.9:(a) Dessiccateur, (b) cristallisoir.

➤ **Recherche des métaux lourds**

Ce contrôle a pour but de conformer l'absence des métaux lourds dans l'échantillon à analyser. En générale, cette essai repose sur la comparaison de la quantité d'impuretés de la substance à analyser et celle donnée par le témoin.

- **Produits utilisés**

- Méthanol.
- Solution à 10 ppm de plomb (Pb).
- Solution tampon pH=3.5.

- Réactif Thio acétamide.

• **Matériels**

- Trois tubes à essai.
- Membrane filtrante.
- Agitateur.

• **Mode opératoire**

- **Solution à examiner** : dissoudre 2g de Diclofénac dans 20 mL de méthanol.
- **Solution témoin** : utiliser 2 mL de la solution à 10 ppm de plomb (Pb) et compléter à 20 mL avec le méthanol.
- **Solution blanc** : 20 mL de méthanol. A chaque solution.

Pour les trois solutions préparées précédemment, ajouter 2mL d'une solution tampon pH=3.5, puis 1.2 mL de réactif Thio acétamide. Les solutions sont mélangées immédiatement et laissées reposer 2 minutes. Filtrer les solutions sur une membrane filtrante appropriée de diamètre nominal des pores 0,45µm comparer les taches obtenues sur les filtre avec les différentes solutions.

II.2.1.3 Excipient (Glycérides hémi synthétiques ou SUPPOCIRE® AM)

A. 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 II.10: 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.

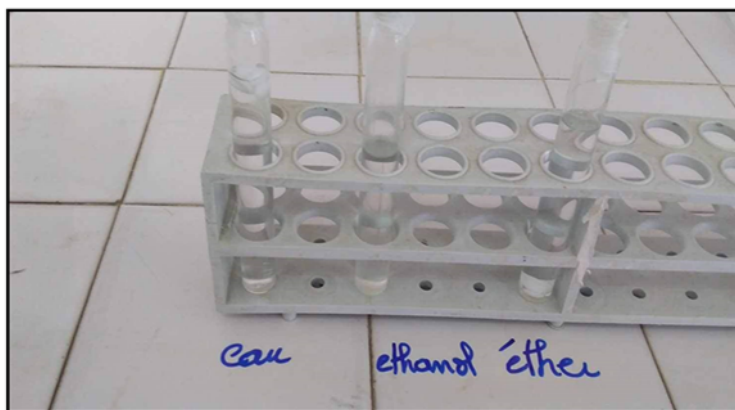


Figure II.11: Solubilité de suppo cire.

B. Identification

➤ Chromatographie sur couche mince (CCM)

Chromatographie vient du grec « Khrôma » (couleur) et « Graphein » (écrire). Cette technique permet de séparer les espèces chimiques présentes dans un mélange homogène, donc de contrôler la pureté d'un échantillon. Elle permet également d'identifier les espèces chimiques présentes dans l'échantillon. Les échantillons à tester, ainsi que les échantillons témoins, sont disposés sur une plaque de chromatographie (phase fixe) plongée dans un éluant (phase mobile) [19].

• Produits utilisés

- Chlorure d'éthylène.
- Ether.
- Vapeurs d'iode.

• Matériels

- Fiole de 10 mL.
- Plaque au gel de silice.
- Balance analytique.

• Mode opératoire

- **Solution à examiner** : dissolvez 1g de glycérides hémi synthétique solides dans 10 mL du chlorure d'éthylène.
- **Plaque** : plaque au gel de silice
- **Phase mobile** : éther, chlorure d'éthylène.
- **Dépôt** : 2 μ L
- **Développement** : sur un parcours de 12 cm.

- **Séchage** : à l'air.
- **Détection** : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

-



Figure II.12: Plaque au gel de silice.

C. Essais limites

➤ Indice de peroxyde(Ip)

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

• Produits utilisés

- Chloroforme.
- Acide acétique.
- Iodure de potassium.
- Thiosulfate de sodium 0, 1M.
- Amidon.

• Matériels

- Fiole de 250 mL.
- Agitateur.
- Pipette.
- Balance analytique.

• Mode opératoire

Dans une fiole de 250 mL introduire 5g de suppo cire ®. Ajouter 30 mL d'un mélange de 20 mL de chloroforme 10 mL d'acide acétique. Agiter jusqu'à la dissolution de l'échantillon puis ajouter 0,5 mL d'iodure de potassium. Agiter pendant exactement 1 minute, puis ajouter 30 mL d'eau. Titrer par le thiosulfate de sodium 0,1M, ajouter lentement sans cesser d'agiter

énergétiquement, jusqu'à ce que la coloration jaune soit presque disparue. Ajouter 5mL de solution d'amidon continuer le titrage en agitant énergétiquement jusqu'à disparition de la coloration (V_1 de thiosulfate de sodium 0,01M)

Effectuez un essai blanc dans les mêmes conditions (V_2 mL de thiosulfate de sodium 0,01M).

Le titrage de l'essai à blanc ne doit pas consommer plus de 0,1mL de thiosulfate de sodium 0,01M.

$$\text{Indice de peroxyde} = I_p = (10 \times (V_1 - V_2))/m \quad (\text{II.2})$$

m : pesée de la suppo cire[®] en g.

V_1 : volume de thiosulfate de sodium nécessaire à l'essai en mL.

V_2 : volume de thiosulfate de sodium nécessaire au témoin en mL.

➤ **Indice d'acide(I_A)**

L'indice d'acide d'un lipide est la masse d'hydroxyde de potassium (en g) nécessaire pour neutraliser l'acidité libre contenue dans un gramme de corps gras. Quand il est déterminé sur un acide gras pur, il permet de connaître sa masse molaire (donc sa structure).

• **Produits utilisés**

- Ethanol.
- Ether.
- L'hydroxyde de potassium 0,1M.
- 0,5 mL de phénolphthaléine.

• **Matériels**

- Fiole de 250 mL.
- Agitateur.
- Pipette.
- Balance analytique.

• **Mode opératoire**

Dans une fiole de 250mL, dissoudre 5g de suppo cire[®] dans 50mL d'un mélange à volume égaux d'éthanol à 96% et d'éther. Chauffer à environ 90°C pour la dissolution de la substance à examiner. Après dissolution, titrer par l'hydroxyde de potassium 0,1M. Le titrage est terminé lorsque la couleur rose persiste (V de réactif titrant).

$$\text{Indice d'acide} = I_A = (5,610 \times V)/m \quad (\text{II.3})$$

V : volume en mL d'hydroxyde de sodium 0,1M.

m : pesée de suppo cire[®] en g.

5,61 : constant établie par la pharmacopée Européenne 2014.

➤ **Indice d'hydroxyle(I_{OH})**

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

• **Produits utilisés**

- Anhydride acétique (C₄H₆O₃).
- Alcool neutralisé.
- Phénolphtaléine.
- L'hydroxide de potassium alcoolique 0,5M.

• **Matériels**

- Fiole de 250 mL.
- Agitateur.
- Pipette.
- Balance analytique.

• **Mode opératoire**

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

$$\text{Indice d'hydroxyle} = I_{OH} = (28,05 \times (V_2 - V_1)) / m + I_A \quad (\text{II.4})$$

I_A : Indice d'acide

m : pesée de suppo cire[®] en g.

V₁ : volume en mL d'hydroxide de potassium nécessaire à l'essai.

V₂ : volume en mL d'hydroxide de potassium nécessaire au témoin.

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

➤ **Indice d'iode(I₂)**

Indice d'iode est la masse de diiode (I₂), exprimée en grammes, capable de se fixer sur les insaturations (doubles liaisons le plus souvent) des acides gras contenus dans cent grammes de matière grasse.

• **Produits utilisés**

- L'acide acétique.
- Chloroforme.
- Bromure d'iode.
- Solution d'iodure de potassium à 100g/L.

• **Matériels**

- Fiole de 250 mL.
- Agitateur.
- Pipette.
- Balance analytique.

• **Mode opératoire**

Dans un récipient de 250 mL, dissoudre 2g de suppo cire dans 15 mL de chloroforme. Ajouter très lentement 25 mL de solution de bromure d'iode. Boucher le récipient et placer-le à l'obscurité pendant 30 minutes. Après l'addition de 10 mL d'une solution d'iodure de potassium à 100g/L et de 100 mL d'eau, titrez par le thiosulfate de sodium 0,1M en agitant énergétiquement jusqu'à ce que la coloration jaune presque disparu. Ajouter 5 mL de solution d'amidon et continuer le titrage en agitant énergétiquement et on ajoutant goutte à goutte le thiosulfate de sodium 0,1M jusqu'à disparition de la coloration (V₂ de thiosulfate de sodium 0,1M).

Effectuer un essai à blanc dans les mêmes conditions (V₂ mL thiosulfate de sodium 0,1M).

$$\text{Indice d'iode} = I_1 = (1,269(V_1 - V_2))/m \quad (\text{II.5})$$

m : pesée de glycérides hémi-synthétique en g

V₁ : volume de thiosulfate de sodium nécessaire à l'essai en mL.

V₂ : volume de thiosulfate de sodium nécessaire au témoin en mL.

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

➤ **Cendres totales**

Les Cendres totales sont le résidu de composés qui reste après l'incinération d'un échantillon.

• **Matériels**

- Balance analytique.
- Creuset.
- four à moufle.
- Dessiccateur.
- Minéralisateur.

• **Mode opératoire**

Dans un four à moufle chauffer le creuset pendant 30minutes à une température de (100-105) °C, puis laissé refroidit dans un dessiccateur pendant 15minutes et prendre leur poids vide (P_v). Placer le creuset contenant 2g de suppo cire[®] (P_e) dans un di minéralisateur pour éliminer toute les vapeurs total, puis on le mettre dans un four à moufle pendant 2h à une température de (600±25) °C. Après on le met dans un dessiccateur, pesez le poids final (P_f) du creuset.

$$\text{Cendre totale \%} = \frac{(P_f - P_v)}{P_e} \times 100 \quad (\text{II.6})$$

P_v : poids vide du creuset.

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

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



Figure II.13: Four à moufle.



Figure II.14 : Di minéralisateur.

➤ **Point de fusion**

Ce terme désigne le changement d'état d'un matériau quand celui-ci passe d'un état solide à un état liquide. Le point de fusion est la température exacte nécessaire à cette transformation.

• **Matériels**

- Bécher.
- Plaque chauffante.
- Pipette pasteur.
- Thermomètre.

• **Mode opératoire**

D'abord, on prend un bécher avec de l'eau en le mettre sous la plaque chauffante après en prend une pipete pasteur attacher à suppo cire avec un thermomètre. Puis après la dissolution de ce dernier on prend la valeur de la température.



Figure II.15: Test de point de fusion.

II.2.1.4 Produit au cours de fabrication

a) Caractères organoleptiques

Faire une description complète du produit selon sa forme sa couleur et son aspect.

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



Figure II.16: Suppositoire au cours de fabrication.

b) Uniformité de masse

La masse individuelle de 2 au plus de 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne de 5 % mais la masse d'aucune unité ne peut s'en écarter de plus 10%.

c) Dosage de suppositoire par titrimétrie

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

• Produits utilisés

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

• Matériels

- Fiole de 250 mL.
- Agitateur.
- Pipette.
- Balance analytique.

• Mode opératoire

Dissoudre 3 suppositoires préalablement pesés, de masse (m) dans 50 mL d'acide acétique glacial, ajouter quelques gouttes d'indicateur (violet cristallisé) et titrer par l'acide perchlorique 0,1N jusqu'au virage au vert franc.

Soit V le volume d'acide perchlorique versé.

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

$$\text{Dosage} = \frac{V \times 318,13 \times 0,1 \times \Theta \times mM}{m} \quad (\text{II.7})$$

mM : masse moyenne d'un suppositoire en g.

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

m : masse de 3 suppositoires en g.

Θ : facteur de correction de l'acide perchlorique sans unité.



Figure II.17: Dosage de suppositoire par titrimétrie.

II.2.1.5 Produit fini suppositoire CLOFENAL

a) Caractères organoleptiques

Faire une description complète du produit selon sa forme sa couleur et son aspect.

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



Figure II.18: Le produit fini.

b) Masse moyenne

Effectuer la moyenne des pesées de 10 suppositoires.

Théorie : 2,140g±5%.

Limites : 2,033 à 2,247g.

c) Liquéfaction des suppositoires

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

✚ Méthode

- Conserver les suppositoires à analyser dans une étuve à $(25 \pm 1,5)$ °C pendant 24h.
- Mettre l'appareil sous tension.
- S'assurer que la température du bain-marie est l'ordre de (37 ± 1) °C.

✚ Déroulement de l'essai

- Boucher la partie inférieure des tubes à essai avec les bouchons.
- Mettre dans chaque tube à essai 5mL d'eau à température du test (37 ± 1) °C, de façon à ce que l'eau affleure à la partie supérieure du rétrécissement.
- Mettre dans chaque tube à essai un suppositoire à contrôler (tête vers le bas) et le maintenir par un tube de guidage de façon à ce qu'il repose sans pression sur le rétrécissement inférieure du tube à essai.
- Le tube de guidage est maintenu par un bouchon en caoutchouc à la partie supérieure du tube à essai : permettant de maintenir ce dernier à hauteur désirée.
- Introduire avec précaution la tige de pénétration dans le tube de guidage, jusqu'à ce que sa pointe repose sur le suppositoire.
- Le teste peut commencer : mettre le chronomètre en marche.
- Le test est terminé : la tige de pénétration a traversé de part en part l'échantillon et son point est visible dans l'étranglement inférieur du tube à essai.
- Inscrire le temps de transpercions du suppositoire par la tige de pénétration.



Figure II.19 : Liquéfaction du suppositoire.

d) Désagrégation des suppositoires

✚ Avant la mise en marche

- Remplir le bain-marie avec de l'eau distillée jusqu'à niveau indiqué.
- Remplir bécher de verre par le liquide de contrôle (eau distillée).
- Mettre en route le thermostat d'immersion.
- S'assurer que la température de l'essai (37 ± 1) °C a été atteinte.

✚ Mode opératoires

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

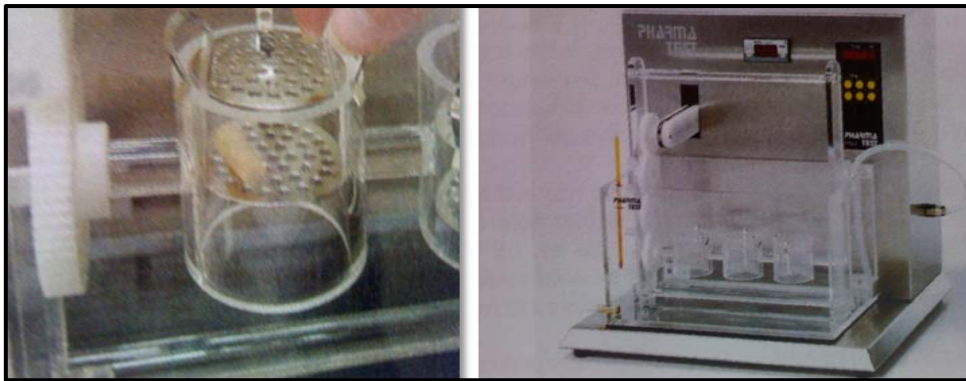


Figure II. 20: Désagrégation du suppositoire.

Chapitre III : Résultats et discussions

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

III.1 Contrôle qualité

III.1.1 Contrôle physico chimique

III.1.1.1 Matière première

III.1.1.1.1 Principe actif (Diclofénac Sodique)

Les résultats de l'analyse physico-chimiques du Diclofénac Sodique (PA) sont regroupés dans les tableaux suivants :

- **Caractères organoleptiques**

Tableau III.1: Résultats des caractères organoleptiques de PA.

| | Test | Résultats | Norme | Conformité |
|----------------------------|------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Caractères organoleptiques | Aspect | Hygroscopique, cristalline, 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 2014 et qui assure la pureté de matière testée.

- **Identification**

Tableau III.2: 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 |

Tableau III.3: Résultats d'identification par infrarouge.

| Substance analysée | Nombre d'onde de référence (cm ⁻¹) | Nombre d'onde de principe actif (cm ⁻¹) | Type de liaison |
|---------------------------|--|---|-----------------|
| Diclofénac sodique | 1572 | 1570 | C=C |
| | 1504 | 1500 | N-H |
| | 1308 | 1305 | O-H |
| | 775 | 772 | C-H |
| | 757 | 750 | N-H |

Pour l'IR, on observe que les longueurs d'ondes de PA sont compatibles avec les normes (voir tableau III.3).

Pour le test D, on trouve un précipité blanc qui signifie que le principe actif contient le sodium Na⁺. Selon la pharmacopée nos résultat est conforme.

- **Essais limites**

Tableau III.4: Résultats des essais limites du PA.

| | Test | Résultat | Norme | Conformit |
|-----------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| Essais limites | Perte à la dessiccation | P=0,4% | P≤0,5% | Conforme |
| | Métaux lourds | Légère coloration brune | Légère coloration brune | Conforme |
| | Dosage du PA par Spectrophotomètre UV-VIS | Absorbance à 440 nm <0,05 A=0,01 | Absorbance à 440 nm <0,05 A=0,01 | Conforme |

L'étude de la perte à la dessiccation permet d'étudier les conditions d'éliminations de la totalité d'eau libre, sans toucher la structure de la matière, notre résultat obtenu est inférieurs aux limites recommandées par la Pharmacopée Européenne 2014.

La vérification de la pureté (présence de métaux) dans le principe actif est importante, car le composé est destiné à l'obtention d'un médicament comportant la dose efficace du

principe actif, elle est assurée l'absence de l'effet toxique [20]. Selon la ph.Eur 2014, notre résultat est conforme.

La méthode UV-VIS permis d'obtenir une absorbance de $A=0,041$, inférieure à 0,05 (à une longueur d'onde $\lambda=440$ nm) donc notre échantillon conforme aux normes.

III.1.1.1.2 Matière première excipient (Suppo cire AM)

Lorsque on conforme les paramètres d'analyses physico-chimique de la matière première on va passer à l'excipient.

- **Caractères organoleptique**

Tableau III.5: Résultats des caractères organoleptiques de l'excipient.

| | Test | Résultat | Norme | Conformité |
|--------------------------|------------|--|--|------------|
| caractère organoleptique | 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 du 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.

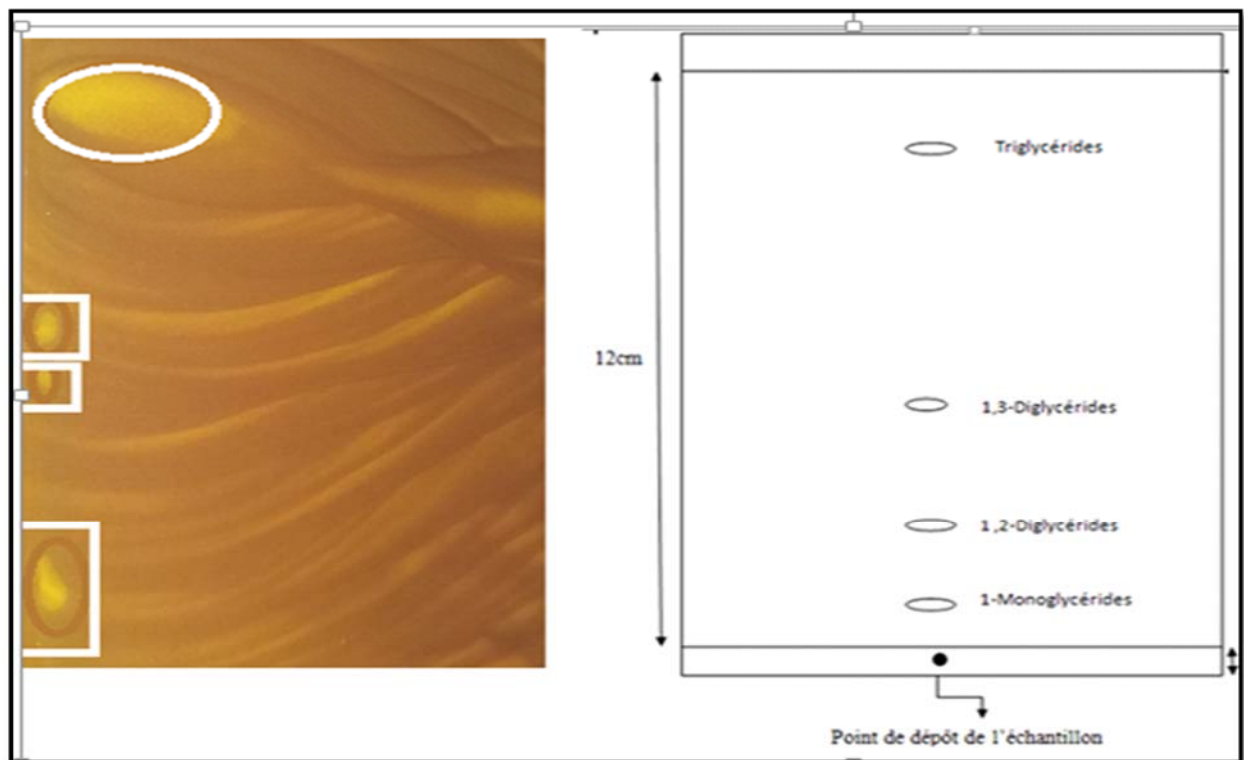
- **Identification**

Tableau III.6 : Résultats d'identification de l'excipient.

| | Test | Résultat | Norme | Conformité |
|--|------------------------|---|--|------------|
| | Identification par CCM | Le chromatogramme présenté quatre taches. | Le chromatogramme présente des taches dues aux triglycérides et aux 1,3diglycerides, et aux 1,2diglycerides et aux 1monoglyceride. | Conforme |

Tableau III.7: Résultats des rapports frontaux des taches.

| triglycérides | 1,3-diglycérides | 1,2-diglycérides | 1-monoglycérides | Normes |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| $h_1=11,50\text{cm}$ | $h_2=6,40\text{cm}$ | $h_3=4,30\text{cm}$ | $h_4=0,59\text{cm}$ | $R_{f(1)}=1$ |
| $R_{f(1)}=0,958$ | $R_{f(2)}=0,53$ | $R_{f(3)}=0,358$ | $R_{f(4)}=0,049$ | $R_{f(2)}=0,5$ |
| | | | | $R_{f(3)}=0,3$ |
| | | | | $R_{f(4)}=0,05$ |

**Figure III.1:** Chromatogramme obtenue de Suppo cire AM.

La plaque CCM montre 4 taches distinctes avec des rapports frontaux identiques à ceux établis par la pharmacopée Européenne, 2014(voir le tableau III.6). Chaque tache correspond aux différents glycérides composant du suppo cire AM qui sont mentionnés au-dessus, (voir la figure).

- La première tâche correspond aux triglycérides.
- La deuxième tâche correspond aux 1,3-diglycérides.
- La troisième tâche correspond aux 1,2-diglycérides.

- La dernière représente une tâche de 1-monoglycérides.

Donc nos résultats sont conformes.

- **Essais limites**

Tableau III.8: Résultats des essais limites de l'excipient.

| | Test | Résultats | Norme | Conformité |
|-----------------------|--------------------|-----------|-----------------------|------------|
| Essais limites | Indice d'acide | 0,17 | $0,17 \leq 3$ | Conforme |
| | Indice de peroxyde | 0,15 | $0,15 \leq 3$ | Conforme |
| | Indice d'hydroxyle | 5,67 | 0 à 10 | Conforme |
| | Indice d'iode | 0,44 | $0,44 \leq 3$ | Conforme |
| | Cendre totale | 0,034 | $0,034\% \leq 0,05\%$ | Conforme |
| | Point de fusion | 36,8°C | 37°C | Conforme |

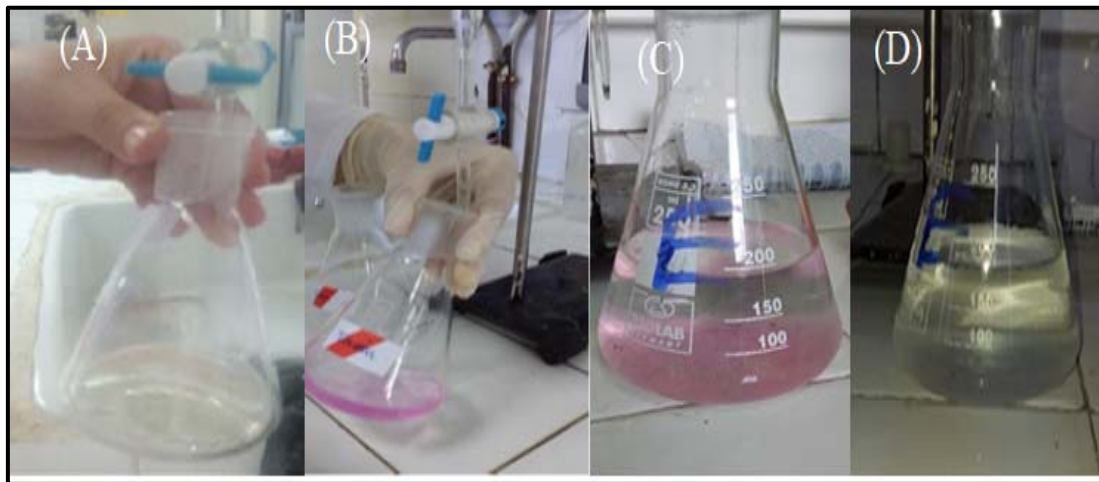


Figure III.2:(A) L'indice de peroxyde, (B) l'indice d'acide, (C) l'indice d'hydroxyle, (D) l'indice d'iode.

D'après la figure III.2 et le tableau III.8, on trouve que le test de l'indice de peroxyde $I_p=0,15$ et la coloration jaune soit presque disparue qui signifie la présence de peroxyde avec une petite quantité. Selon la pharmacopée européenne nos résultats est conforme.

Pour le test de l'indice d'acide on trouve $I_A=0,17$ et sa couleur rose persiste pendant 15 secondes, qui signifie la présence de l'acide avec une petite quantité.

Pour le test de l'indice d'hydroxyle on trouve $I_{OH}=5,67$ et l'apparition de la couleur rose, qui signifie la présence d'hydroxyle avec une bonne quantité.

Pour le test de l'indice d'iode on trouve $I_2=0,44$ et la disparition de la coloration, qui signifie la présence d'iode avec une petite quantité.

Le pourcentage de cendres est de $0,034\% \leq 0,05\%$ présente les impuretés existantes dans le suppo cire.

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

Selon la pharmacopée européenne tous ces résultats présentés ci dessus sont conformes.

III.1.1.1.3 Produit au cours de fabrication

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

Tableau III.9: Résultats d'analyse de produit au cours de fabrication.

| Test | Résultat | Norme | Conformi |
|----------------------------|--|---|----------|
| Aspect | Suppositoires blanches lisses légèrement brillants de forme torpille. | Suppositoires blanches lisses légèrement brillants de forme torpille. | Conforme |
| Uniformité de masse | 2,171 2,173 2.155 2.148 2.137 2.137 2.080 2.114 2.104 2.105 2.085 2.089 2,171 2,173 2.155 2.148 | Pas plus de 02 suppositoires à $\pm 5\%$ et aucun suppositoire à $\pm 10\%$. | Conforme |
| Dosage de produit | 99,77mg /sup. | [95,00 à 100] mg /sup | Conforme |

D'après le tableau III.9, on obtient :

L'aspect des suppositoires est de couleurs blancs lisses légèrement brillants de forme torpille.

Les suppositoires de CLOFENAL sont presque une même masse et donc une même 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 conformes, ce qui permettent d'afficher les suppositoires CLOFENAL comme conforme et peut les transformer à l'état de conditionnement.

III.1.1.1.4 Produit fini

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

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

| Test | Résultat | Norme | Conformité |
|-------------------------------|--|--|------------|
| Aspect | Suppositoire blanches lisses légèrement brillants de forme torpille. | Suppositoire blanches lisses légèrement brillants de forme torpille. | Conforme |
| Masse moyenne (mg) | 2,139 mg. | [2,033 à 2,247] mg. | Conforme |
| Temps de désagrégation (min) | 12 min et 30 secs. | ≤ 30 min | Conforme |
| Temps de ramollissement (min) | 4 min et 38 secs. | ≤ 30 min | Conforme |

Selon la pharmacopée européenne 2014, tous les résultats du produit fini sont conformes à la norme (voir tableau III.6).

En conséquence, ce médicament est prêt à la commercialisation [21].

Conclusion générale

Ce rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, 'comment fabriquer un médicament se forme suppositoire et quel est le contrôle effectué pour l'assurance de qualité ?'

Le suivi de la fabrication, on a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de CLOFENAL®100 mg et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

Ce travail a permis également de mettre le point sur toutes les méthodes de contrôle appliquées sur CLOFENAL®100 mg au niveau du laboratoire de contrôle de qualité de SAIDAL, filiale BIOTIC (Gué de Constantine) selon les méthodes de la pharmacopée européenne 2014.

Les analyses réalisées sur le principe actif et excipients ont permis de vérifier l'identité, la qualité et la pureté des matières premières avant d'entamer la formulation.

Du point de vue pharmaco technique, tous les résultats étaient conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne en ce qui concerne les critères de qualité des comprimés.

L'ensemble des analyses de contrôle effectués révéla la conformité de CLOFENAL®100 mg, un médicament générique sous forme de suppositoire qui répond à tous les critères de qualité, d'efficacité et sécurité.

Références bibliographiques

- [1] <http://www.saidalgroup.dz/fr/nos-filiales/iberal>.
- [2] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>.
- [3] A.OUNISSI, "Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments d'entreprise SAIDAL", Mémoire de fin d'étude pour l'obtention d'un Master en Pharmacie Industrielle, Université Abou bekr BELKAID-Tlemcen, (2014).
- [4] M.BERROUAG, H.GANDI, "Contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de l'Acide folique", Mémoire de Master, Université M.BOUGARABoumerdes, (2017).
- [5] VANDAMME, RIVAL, PABST, HEITZ, "Initiation à la connaissance du médicament", Lavoisier, (2010).
- [6] A.AH.Noura ; A.Razika ; Malia ; "contrôle de qualité d'un médicament non obligatoirement stérile : cas de comprimé <HISTAGAN> ; Mémoire de fin d'étude ; Université Mohamed Bougara de Boumerdes ; (2016).
- [7] Gunstone F. D., Norris S F. A., Joly F. 1983. Caractéristiques des principaux corps gras alimentaires consommés en France.
- [8] Duranleau Micheline., Francis Barray. 2005. TTA Dans le cadre du cours Épreuve Synthèse de programme (990-154-A0). Muraleedharan, 84. P : 335–340.
- [9] A. Le Hir, « Abrégé de pharmacie galénique excipients, opérations et forme pharmaceutiques », édition Masson et Cie, 1974.
- [10] 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.
- [11] LIBBY, Peter, RIDKER, Paul M., et MASERI, Attilio. Inflammation and atherosclerosis. Circulation, 2002, vol. 105, no 9, p. 1135-1143.
- [12] 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, no 4, p. 278-288.
- [13] Pharmacologie et thérapeutiques © 2013 Elsevier Masson SAS.
- [14] F.FALSON ; PHARMACIE Galénique 3^{ème} année session de juin 1994.
- [15] 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".

[16] ABOLI THIERRY, "CONTRÔLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS".

[17] BARON, M., RESCH, B., DI FIORE, F., et al. Transposition ovarienne par cœlioscopie et cryopréservation de tissu ovarien avant radio chimiothérapie d'un cancer du rectum. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2007, vol. 35, no 9, p. 772-775.

[18] Awlad Zawy, Abderrahmane. La réalité de la commercialisation de médicaments verts dans l'enceinte de Sidal en Algérie. *Majallat al-'Ulm al-Iqtiṣādīyah wa-al-Tasyīr wa-al-'Ulm al-Tijārīyah*, 2014, vol. 346, n ° 2791, p. 1-13.

[19] BENMESSAOUD, D. et GUERMAZ, R. 6^{ème} année Médecine Module de thérapeutique.

[20] OUNISSI, Ali. Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL. 2014. Thèse de doctorat.

[21] GALLAS, Andrzej, ALEXANDER, Cameron, DAVIES, Martyn C. et al. Chimie et formulations pour le traitement des ARNsi. *Revue de la Chemical Society*, 2013, vol. 42, no 20, p. 7983-7997.

ABOLI THIERRY, "CONTRÔLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS".

[22] Guide technique pour l'élaboration des monographies. Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition (2011).

[23] Présentation des outils du laboratoire : les techniques chromatographiques.

Annexe

1) Différents types des Glycérides

• Les Mono glycérides

Une mono glycéride est une glycéride qui consiste en un covalent de la chaîne de l'acide gras lié à une molécule du glycérol à travers d'une liaison d'ester.

Mono glycérides sont formées quand un des trois groupes de l'hydroxyle de la molécule du Glycérol est remplacé avec un radical de l'acide gras.

Bien que l'acide gras puisse être localisé à en des trois places, les groupes de l'hydroxyle de la fin réagissent dans la première place. Le groupe de l'hydroxyle central est plus difficile à estérifié. Les Mono glycérides estérifié dans les places de la fin sont appelés α - mono glycérides. L'acide gras peut être attaché au carbone 1 ou 2 de la molécule de glycérol. Ceux-ci existent dans deux formes selon que c'est l'hydroxyle primaire (α ou α') ou l'hydroxyle secondaire (β) qui sont acétylés. Il s'agit respectivement d'un β -mono glycéride ou d'une α -mono glycéride.

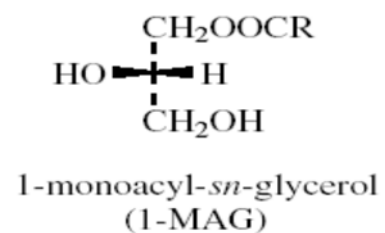
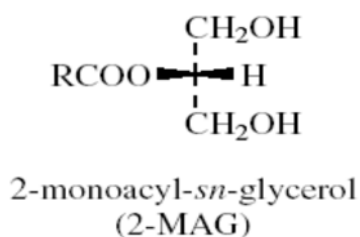
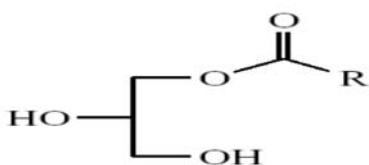


Figure 1 : β - mono glycérides

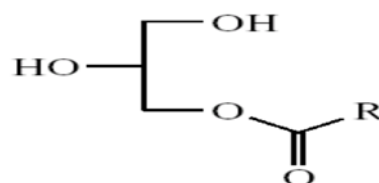
figure 2 : α -mono glycérides

L'ester asymétrique est chiral, Il y a deux énantiomères selon que le groupe de l'acyle est dans le sn-1 c'est à dire la position α ou sn-3 c'est à dire la position α' .

Le préfixe sn indique le numéro de carbone stéréospécifique dénote un énantiomère particulier, donc l'isomère α -monoglycérides expose dans plusieurs formes cristallines, c'est à dire qu'ils sont des polymorphique. [37]



Isomère 1: α mono glycéride

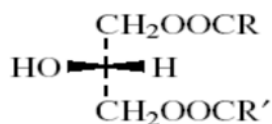


Isomère 2 : α' mono glycéride

- **Les Di glycérides :**

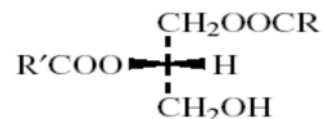
Un di glycérides, ou diacylglycerol (DAG), a deux radicaux d'acide gras et existe sous la forme 1.2 et la forme 1.3 selon la façon dont les acides gras sont attachés à la molécule de glycérol. Les figures II.5 et II.6 représentent les deux types de di glycérides.

Si les deux acides gras sont identiques ($R_1 = R_2$), c'est un di glycérides homogène. Dans le cas contraire, il s'agit d'un di glycérides hétérogène.



1,3-diacyl-*sn*-glycerol
(1,3-DAG)

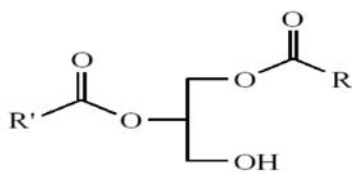
Figure 3: α , α' - di glycérides



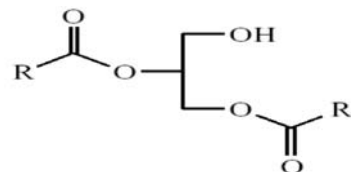
1,2-diacyl-*sn*-glycerol
(1,2-DAG)

Figure 4: α , β - diglycérides

Les composés du *sn*-1,2 et *sn*-2,3 sont des isomères énantiomères (α , β -diglycérides).



1,2 isomère



2,3 isomère

Figure 5 : les différents isomères de α , β -di glycérides.

Le composé *sn*-1,3 (α , α' - diacylglycerol) est un autre isomère. L'isomère 1,2 et (2,3) Aisément inter convertit avec le composé 1,3 qui est l'isomère le plus stable.

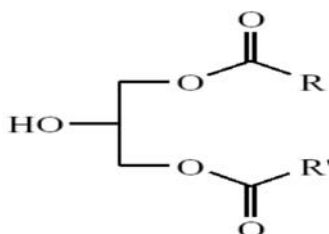


Figure 6 : isomère 1,3 di glycérides.

Diacylglycerol sont les composants polaires de lipides simples (ils ont seulement deux chaînes de l'hydrocarbure et 1 alcool groupe) et, donc, le besoin aime prévenir leur perte dans les solutions de l'hydrophile. En outre, ils ont des propriétés détergentes, d'où ils forment facilement micelles dans les solutions de l'eau.

- **Les Triglycérides**

Un triglycéride aussi appelé triacylaglycerol est constitué d'une molécule de glycérol estérifié par trois molécules d'acides gras semblables ou différents. Les triglycérides se présentent de (95 à 98%) dans les lipides.

Selon le type d'acides gras a combiné dans la molécule, triglycérides peut être aussi mono-, di-, et tri insaturé.

2) Dosage de PA par HPLC (Chromatographie Liquide à Haute Performance)

- **Conditions chromatographique**

Phase mobile : Acétonurie grade HPLC /Acide acétique glacial R 0,1N : (50/50) .filtrer la phase mobile sur un filtre membrane à 0,45µm ensuite dégazer pendant 10 minutes

Colonne : colonne C8 (25cm×4mm ; 6×5µm)

Détection : 250nm

Volume d'injection : 20µL

Débit : 1,5mL/min

Température de la colonne : 25°C

Température de l'échantillon : 25°C

- **Conformité du système**

Le coefficient de variation réalisé sur 05 injections de la solution standard est inférieur à 2,0%

- **Mode opératoire**

Préparation d'acide acétique à 0,1 N : prélevez 6,0 g d'acide acétique glacial et complétez à 1000,0mL avec de l'eau distillé.

- **Solution standard**

-Introduire une prise d'essai exactement pesé de 100,0 mg du diclofénac sodique étalon de référence interne dans une fiole de 50mL.

-Dissoudre avec 25mL de phase mobile

-Compléter au volume avec le même solvant

-Bien agiter

-Introduire 5ml de cette solution dans une fiole de 100 mL, compléter au volume avec la phase mobile

• **Solution à examiner**

-Déterminer la masse moyenne de 10 suppositoires

-Peser un suppositoire dans un bécher, ajouter 25 mL de phase mobile et faire fondre au bain marie, transvaser dans une fiole de 50mL et compléter au volume avec le même solvant.

-Refroidir et filtrer

-Prélever 5 mL du filtrat et diluer à 100ml avec la phase mobile.

• **Formule de calcul :**

$$\text{Teneur en diclofénac sodique (\%)} = \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{\text{DILUTION}_{st}} \times \frac{\text{DILUTION}_e}{P_e} \times \frac{M_m}{100} \times \text{pureté} \quad (8)$$

Avec :

S_e : surface du diclofénac sodique dans la solution à examiner

S_{st} : surface du diclofénac sodique dans la solution standard

P_{st} : prise d'essai du diclofénac sodique dans la solution standard, en mg

Dilution_{st} : dilution de la solution standard, en ml

Dilution_e : dilution de la solution à examiner, en ml

P_e : prise d'essai du suppositoire, en mg

M_m : masse moyenne du produit fini, en mg

Pureté : pureté du diclofénac sodique étalon de référence interne, exprimé en%



Figure 7 : Chromatographie Liquide à Haute Performant.



Figure 8 : Phase mobile.

3) Les réactifs

- Méthoxy phényle acétique $C_9H_{10}O_3$

Un groupe méthoxy est le groupe fonctionnel constitué d'un groupe méthyle lié à l'oxygène.

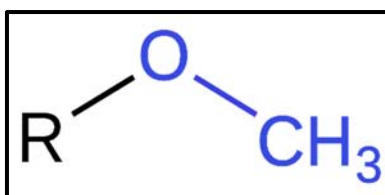


Figure 1: Structure de méthoxy.

L'acide phényle acétique ou acide alpha-toluique a pour formule brute $C_8H_8O_2$ et $C_6H_5CH_2COOH$ comme formule semi-développée. Il se présente sous forme de cristaux blancs et possède un point de fusion de $76\text{ }^\circ\text{C}$.

Résumé

Dans ce rapport, on s'est intéressé à un médicament anti inflammatoire se forme suppositoire qui est« CLOFENAL ® 100 mg » fabriqué au sein du site de production Gué de Constantine, groupe SAIDAL. Le contrôle physico-chimique, des différents produits confirme la conformité du produit fini aux normes de la Pharmacopée Européenne2014.

Mots clés : contrôle qualité, suppositoire, ®100 mg.

ملخص

في هذا التقرير، كنا مهتمين بكيفية تصنيع دواء مضاد للالتهاب المسمى " CLOFENAL® 100 mg" وبشكل تحميل داخل موقع الإنتاج بجسر قسنطينة، مجمع صيدال. تؤكد السيطرة الفيزيائية والكيميائية على المنتجات المختلفة على توافق المنتج النهائي مع معايير الأوروبية 2014. الكلمات الرئيسية: مراقبة الجودة، تحميل، ®100 ملغ.

Abstract

In this report, we were interested in an anti-inflammatory drug that forms suppository that is "CLOFENAL® 100 mg" manufactured within the production site Gué de Constantine, SAIDAL group. The physico-chemical control of the different products confirms the conformity of the finished product with the standards of the European Pharmacopoeia2014.

Key words: quality control, suppository, ®100 mg.

Références bibliographiques

Introduction générale

Chapitre I

Etude Bibliographique

Chapitre II

Méthodes et matériels

Chapitre III

Résultats et discussions

Conclusion générale

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations